Берман • Клигман • Дженсон

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

ТОМ 3



ELSEVIER

МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

ПЕДИАТРИЯ

по Нельсону

Том 3

Nelson TEXTBOOK OF PEDIATRICS

Richard E. Behrman, MD
Executive Chair
Federation of Pediatric Organizations, Inc.
Pediatric Education Steering Committee
Palo Alto, California
and
Clinical Professor of Pediatrics
Stanford University School of Medicine
University of California, San Francisco, School of Medicine

Robert M. Kliegman, MD
Professor and Chair
Department of Pediatrics
Medical College of Wisconsin
Pediatrician in Chief
Pam and Les Muma Chair in Pediatrics
Children's Hospital of Wisconsin
Milwaukee, Wisconsin

Hal B. Jenson, MD
Professor and Chair, Department of Pediatrics
Director, Center for Pediatric Research
Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters
Senior Vice President for Academic Affairs
Children's Hospital of The King's Daughters
Norfolk, Virginia

17th Edition

SAUNDERS
An Imprint of Elsevier

по Нельсону

ПЕДИАТРИЯ

Доктор медицины ***Ричард Э. Берман***
Глава Федерации педиатрических организаций, Инк.
Образовательного подготовительного комитета в сфере педиатрии
Пало Альто, Калифорния
и
Профессор педиатрии Медицинского факультета
Стэндфордского университета, Медицинского факультета
Калифорнийского университета, г. Сан-Франциско

Доктор медицины ***Роберт М. Клигман***
Профессор и глава Медицинского колледжа штата Висконсин
Главный педиатр Детской больницы Висконсина
Милуоки, Висконсин

Доктор медицины ***Хол Б. Дженсон***
Директор центра по изучению проблем педиатрии
Медицинской школы Восточной Виржинии и детской больницы
Королевских дочерей
Старший вице-президент по вопросам образования детской больницы
Королевских дочерей
Норфолк, Виржиния

17-е издание

Перевод с английского под редакцией академика РАМН,
профессора А.А. Баранова

Рид Элсивер
Москва
2009

УДК 616-053.2
ББК 57.3
П24

Данное издание представляет собой перевод английского издания
Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition
авторов **Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.**
Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

Перевод с английского под редакцией председателя Исполкома Союза педиатров России, главного специалиста-эксперта педиатра Министерства здравоохранения и социального развития РФ, вице-президента РАМН, директора Научного центра здоровья детей РАМН, вице-президента Европейской педиатрической ассоциации EPA|UNEPSA, академика РАМН, профессора **А.А. Баранова**.

Перевод с английского, оформление и предпечатная подготовка выполнены издательством ООО «Медицинское информационное агентство»

П24 Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. / Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон / Под ред. А.А. Баранова. — Т. 3. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — 1184 с.: ил. — Перевод изд. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson.

ISBN 978-5-91713-017-0 (в пер.).

Руководство по педиатрии представляет собой русский перевод 17-го издания известной книги «Nelson Textbook of Pediatric», пользующегося заслуженной славой среди врачей всего мира. Третий том многотомного издания посвящен таким вопросам педиатрии, как иммунная система ребенка и ее нарушения, аллергические заболевания, диффузные болезни соединительной ткани, кожные заболевания, инфекционные болезни у детей.

Для педиатров, терапевтов, врачей широкого профиля.

Предупреждение. Знания и практический опыт в области медицинской физиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвании, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на http://www.elsevier.com.

Copyright © 2004, 2000, 1996, 1992, 1987, 1983,
1979, 1975, 1969, 1964, 1959, Elsevier Science (USA).
All rights reserved
Copyright 1954, 1950, 1945, 1941, 1937, 1933 by W.B. Saunders Company
Copyright renewed 1992 by Waldo E. Nelson and Thomas Aceto, Jr.
Copyright renewed 1987, 1982, 1978, 1973 by Waldo E. Nelson
Copyright renewed 1969 by Mrs. A. Graeme Mitchell
© ООО «Рид Элсивер», перевод на русский язык, оформление русского издания, 2009.

ISBN 978-5-91713-017-0 (рус.)
ISBN 978-0-7216-9556-3 (англ.)

Мы посвящаем это издание всем тем, кто поставил целью своей жизни заботу о здоровье подрастающего поколения, кто обогащает эту науку новыми знаниями и заботится о благополучии детей по всему миру. Их усилия в достижении этих целей невозможно переоценить, что поддерживает наши надежды на лучшее будущее.

СПИСОК СОАВТОРОВ

Jon S. Abramson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; North Carolina Baptist Hospital, Winston-Salem, North Carolina

Streptococcus pneumoniae (*Pneumococcus*)

Mark J. Abzug, MD

Professor of Pediatrics (Pediatric Infectious Diseases), University of Colorado School of Medicine; The Children's Hospital, Denver, Colorado

Nonpolio Enteroviruses

William G. Adams, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Rabies

John J. Aiken, MD

Assistant Professor of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconson

Inguinal Hernias

Hassan H. A-Kader, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Arizona, Tucson, Arizona

Cholestasis

Ramin Alemzadeh, MD

Associate Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Director, Diabetes Program, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Diabetes Mellitus in Children

Alia Y. Antoon, MD

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Chief of Pediatrics, Shriners Burns Hospital; Pediatrician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Burn Injuries; Cold Injuries

Carola A. S. Arndt, MD

Associate Professor, Mayo Medical School; Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

Soft Tissue Sarcomas; Neoplasms of Bone

Stephen S. Arnon, MD

Senior Investigator and Chief, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley, California

Botulism (*Clostridium botulinum*); Tetanus (*Clostridium tetani*)

Stephen C. Aronoff, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Candida; *Cryptococcus neoformans*; *Aspergillus*; *Histoplasmosis* (*Histoplasma capsulatum*); *Blastomycosis* (*Blastomyces dermatitidis*); *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporotrichosis* (*Sporothrix schenckii*); *Zygomycosis*; Primary Amebic Meningoencephalitis; Nonbacterial Food Poisoning

David M. Asher, MD

Chief, Laboratory of Bacterial, Parasitic, and Unconventional Agents, Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases, Office of Blood Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Kensington, Maryland

Transmissible Spongiform Encephalopathies

Joann L. Ater, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Brain Tumors in Childhood; Neuroblastoma

Dan Atkins, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Director, Ambulatory Pediatrics, National Jewish Medical Research Center, Denver, Colorado

Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease

Marilyn Augustyn, MD

Assistant Professor, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Impact of Violence on Children

Ellis D. Avner, MD

The Gertrude Lee Chandler Tucker Professor and Chair, Department of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief Medical Officer, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria; Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

Parvin Azimi, MD

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Children's Hospital and Research Center at Oakland, Oakland, California

Chancroid (*Haemophilus decreyi*); Syphilis (*Treponema pallidum*); Nonvenereal Treponemal Infections; Leptospira; Relapsing Fever (*Borrelia*)

William F. Balistreri, MD

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati School of Medicine; Director, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System; Manifestations of Liver Disease; Cholestasis; Metabolic Diseases of the Liver; Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

Robert S. Baltimore, MD

Professor of Pediatrics and of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine; Associate Hospital Epidemiologist, Yale-New Haven Hospital; Attending Pediatrician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut

Listeria monocytogenes; *Pseudomonas*, *Burkholderia*, and *Stenotrophomonas*

Fred F. Barrett, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Associate Medical Director, Le Bonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee

Infection Associated with Medical Devices

Dorsey M. Bass, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Rotavirus and Other Agents of Viral Gastroenteritis

Michael D. Bates, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Development and Function of the Liver and Biliary System

Mark L. Batshaw, MD

Professor and Chair of Pediatrics, George Washington University; Chief Academic Officer, Children's National Medical Center, Washington, DC

Mental Retardation

Howard Bauchner, MD

Professor of Pediatrics and Public Health, Boston University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Failure to Thrive

Richard E. Behrman, MD

Clinical Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine and University of California, San Francisco, School of Medicine; Executive Chair,

Federation of Pediatric Organizations, Inc., Pediatric Education Steering Committee, Palo Alto, California
Overview of Pediatrics; Children at Special Risk

Daniel Bernstein, MD

Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Cardiology, Co-Director, Children's Heart Center, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, California
Developmental Biology of the Cardiovascular System; Evaluation of the Cardiovascular System; Congenital Heart Disease; Acquired Heart Disease; Diseases of the Myocardium and Pericardium; Cardiac Therapeutics; Diseases of the Peripheral Vascular System

Ronald Blanton, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Wade Park Veteran's Administration Hospital, Cleveland, Ohio
Adult Tapeworm Infections; Cysticercosis; Echinococcosis (*Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*)

Archie Bleyer, MD

Professor and Mosbacher Chair of Pediatrics, University of Texas; Director, Community Clinical Oncology Program, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Principles of Diagnosis; Principles of Treatment; The Leukemias

Steven Boas, MD

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Pediatric Pulmonologist, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Emphysema and Overinflation; α_1-Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Other Distal Airway Diseases; Skeletal Diseases Influencing Pulmonary Function

Thomas F. Boat, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Director, Research Foundation, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio
Chronic or Recurrent Respiratory Symptoms; Cystic Fibrosis

Mark Boguniewicz, MD

Professor of Pediatrics, Division of Allergy-Immunology, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Adverse Reactions to Drugs; Ocular Allergies

Melissa L. Bondy, PhD

Professor of Epidemiology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

Robert A. Bonomo, MD

Associate Professor of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine; Section Chief, Division of Infectious Diseases, Veterans Administration Medical Center, Cleveland, Ohio
African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*)

Neil W. Boris, MD

Assistant Professor of Community Health Sciences, Tulane University School of Public Health and Tropical Medicine; Co-Director, Child Psychiatry Consultation Service, Tulane University Hospital and Medical Center of Louisiana, New Orleans, Louisiana
The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

Laurence A. Boxer, MD

Professor of Pediatrics, University of Michigan School of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, C. S. Mott Children's Hospital, Ann Arbor, Michigan
Neutrophils; Eosinophils; Disorders of Phagocyte Function; Leukopenia; Leukocytosis

David T. Breault, MD, PhD

Clinical Fellow in Pediatrics, Harvard Medical School; Fellow in Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts
Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

W. Ted Brown, MD, PhD

Chair, Department of Human Genetics, Director, George A. Jervis Clinic, NYS Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, New York
Progeria

Rebecca H. Buckley, MD

J. Buren Sidbury Professor of Pediatrics, Professor of Immunology, Duke University School of Medicine; Chief, Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Evaluation of the Immune System; The T-, B- and NK-Cell Systems

Cynthia Budek, MS

Pediatric Nurse Practitioner, Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois
Chronic Severe Respiratory Insufficiency

Brenda Bursch, PhD

Assistant Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Assistant Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Associate Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California

Pediatric Pain Management

Bruce M. Camitta, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Polycythemia (Erythrocytosis); The Spleen; The Lymphatic System

James T. Cassidy, MD

Professor of Pediatrics, Department of Child Health; Chief, Pediatric Rheumatology, University of Missouri, Columbia, Missouri

Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Postinfectious Arthritis and Related Conditions

Ellen Gould Chadwick, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Co-Director, Division of Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; Director, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan

Glycogen Storage Diseases; Defects in Galactose Metabolism; Defects in Fructose Metabolism; Defects in Intermediary Carbohydrate Metabolism Associated with Lactic Acidosis; Deficiency of Xylulose Dehydrogenase (Essential Benign Pentosuria)

Russell W. Chesney, MD

LeBonheur Professor and Chair of Pediatrics, University of Tennessee Health Sciences Center; Senior Vice President for Academic Affairs, LeBonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee

Rickets Associated with Renal Tubular Acidosis; Metabolic Bone Disease

Joseph N. Chorley, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Sports Medicine, Baylor College of Medicine; Staff Member, Texas Children's Hospital, Houston, Texas

Sports Medicine

Robert D. Christensen, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of South Florida College of Medicine, St. Petersburg, Florida

Development of the Hematopoietic System

Robin B. Churchill, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Eastern Virginia Medical School; Attending Physician, Pediatric Infectious Diseases Division, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia

Blastomycosis (*Blastomyces dermatitidis*); *Paracoccidioides brasiliensis*; Sporotrichosis (*Sporothrix schenckii*); Zygomycosis

Theodore J. Cieslak, MD

Clinical Associate Professor, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland; University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas; Chairman, San Antonio Military Pediatric Center, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas

Biologic and Chemical Terrorism

Thomas G. Cleary, MD

Professor and Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas

Salmonella; Shigella; Escherichia coli

Pinchas Cohen, MD

Professor of Pediatrics, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Chief of Endocrinology, Mattel Children's Hospital, Los Angeles, California

Hyperpituitarism, Tall Stature, and Overgrowth Syndromes

F. Sessions Cole, MD

Park J. White, MD, Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Director, Division of Newborn Medicine, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri

Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

John L. Colombo, MD

Professor of Pediatrics, Pediatric Pulmonology, University of Nebraska Medical Center; Attending Physician, Nebraska Health Systems and Children's Hospital of Omaha, Omaha, Nebraska

Aspiration Syndromes; Chronic Recurrent Aspiration; Gastroesophageal Reflux and Respiratory Disorders

Kenneth L. Cox, MD

Professor of Pediatrics, Chief, Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Stanford University School of Medicine; Medical Director, Pediatric Liver Transplant Program, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Liver Transplantation

Richard Dalton, MD

Professor of Child and Adolescent Psychiatry, Clinical Professor of Pediatrics, Tulane University Health Sciences Center,
New Orleans; Medical Director, East Jefferson Mental Health Center, Metairie, Louisiana

Psychosocial Problems; Psychosomatic Illness; Rumination Disorder; Pica; Enuresis (Bed-wetting); Encopresis; Habit Disorders; Anxiety Disorders; Mood Disorders; Suicide and Attempted Suicide; Disruptive Behavioral Disorders; Sexual Behavior and Its Variations; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis; Psychologic Treatment of Children and Adolescents; Separation and Loss

Alan D. D'Andrea, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

The Constitutional Pancytopenias

Gary L. Darmstadt, MD

Assistant Professor of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Research Advisor, Saving Newborn Lives Initiative, Save the Children Federation–USA, Washington, DC

The Skin

Jorge H. Daruna, PhD

Associate Professor of Psychiatry, Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana

The Clinical Interview (History); Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury

Toni Darville, MD

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology/Immunology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

Neisseria gonorrhoeae (Gonococcus)

Robert S. Daum, MD

Professor of Pediatrics, University of Chicago; University of Chicago Children's Hospital, Chicago, Illinois

Haemophilus influenzae

Ira D. Davis, MD

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Chief, Division of Pediatric Nephrology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Glomerular Disease; Conditions Particularly Associated with Hematuria

Peter S. Dayan, MD

Assistant Professor of Clinical Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Fellowship Director, Pediatric Emergency Division, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York

Acute Care of the Multiple Trauma Victim

Dorr G. Dearborn, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatrician, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Pulmonary Hemosiderosis

Katherine MacRae Dell, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Tubular Function; Proximal (Type II) Renal Tubular Acidosis; Distal (Type I) Renal Tubular Acidosis; Hyperkalemic (Type IV) Renal Tubular Acidosis; Nephrogenic Diabetes Insipidus; Bartter/Gitelman Syndromes and
Other Inherited Tubular Transport Abnormalities; Tubulointerstitial Nephritis

Robert J. Desnick, MD, PhD

Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Lipidoses; Mucolipidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

Joseph V. DiCarlo, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California

Scoring Systems and Predictors of Mortality; Renal Stabilization; Nutritional Stabilization; Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Continuous Hemofiltration

Angelo M. DiGeorge, MD

Emeritus Professor of Pediatrics,
Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of the Parathyroid

Patricia A. Donohoue, MD

Professor of Pediatrics, Division of Endocrinology and Diabetes, University of Iowa, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa

Obesity

Mary K. Donovan, RN, MS, PNP

NP Preceptor, Northeastern University; Pediatric Nurse Practitioner, Shriners Burns Hospital, Boston, Massachusetts

Burn Injuries; Cold Injuries

M. Denise Dowd, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, University of Missouri, Kansas City; Section Chief, Injury Prevention, Children's Memorial Hospital, Kansas City, Missouri

Emergency Medical Services for Children

Daniel A. Doyle, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania; A.I. duPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware

Disorders of the Parathyroid

Anne Dubin, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Arrhythmia Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Cardiac Arrhythmias

J. Stephen Dumler, MD

Associate Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Graduate Program in Cellular and Molecular Medicine, Department of Molecular Microbiology and Immunology, The Johns Hopkins University School of Medicine, The Bloomsberg School of Public Health; Director, Laboratory of Parasitology, Co-Director, Molecular Microbiology Laboratory, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

Rickettsial Infections

Paul H. Dworkin, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Physician-in-Chief, Connecticut Children's Medical Center; Director and Chair, Department of Pediatrics, St. Francis Hospital and Medical Center, Hartford, Connecticut

Child Care

Jack S. Elder, MD

Carter Kissell Professor of Urology, Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Urology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Urologic Disorders in Infants and Children

Jonathan D. Finder, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh; Pediatric Pulmonologist, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Bronchomalacia and Tracheomalacia: Congenital Disorders of the Lung

Margaret C. Fisher, MD

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine, Philadelphia; Chair, Department of Pediatrics, Monmouth Medical Center, Long Brach, New Jersey

Clostridium difficile–Associated Diarrhea; Other Anaerobic Infections; Infection Control and Prophylaxis

Patricia M. Flynn, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee Center for Health Sciences; Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

Infection Associated with Medical Devices; Spore-Forming Intestinal, Protozoa

J. Julio Pérez Fontán, MD

Alumni Endowed Professor of Pediatrics and Professor of Anesthesiology, Washington University School of Medicine; Director, Division of Pediatric Critical Care Medicine and Pediatric Intensive Services, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri

Development of the Respiratory System; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung

Joel A. Forman, MD

Vice-Chair for Education, Assistant Professor of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Director, Pediatric Residency Program, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Chemical Pollutants

Marc A. Forman, MD

Emeritus Professor of Psychiatry and Pediatrics, Tulane University School of Medicine, New Orleans; Senior Medical Consultant for Clinical Research, SARAH Network of Hospitals of the Locomotor System, Brasilia, Brazil

Assessment and Interviewing; Psychiatric Considerations of Central Nervous System Injury; Mood Disorders; Pervasive Developmental Disorders and Childhood Psychosis

Norman Fost, MD, MPH

Professor of Pediatrics and History of Medicine, University of Wisconsin; Director, Program in Bioethics, University of Wisconsin Hospital, Madison, Wisconsin

Ethics in Pediatric Care

Lorry R. Frankel, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Critical Care Services, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Pediatric Critical Care: An Overview; Interfacility Transfer of the Critically Ill Infant and Child; Effective Communication with Families in the PICU; Monitoring Techniques for the Critically Ill Infant and Child; Scoring Systems and Predictors of Mortality; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock; Respiratory Distress and Failure; Mechanical Ventilation; Neurologic Stabilization; Acute (Adult) Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Transplantation Issues in the PICU; Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and Organ Procurement

James French, MD

Children's Medical Center, Dayton, Ohio

The Spleen

Madelyn Freundlich, MSW, MPH, JD

Policy Director, Children's Rights, New York, New York

Adoption; Foster Care

Peter Gal, PharmD

Clinical Professor, School of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill; Director, Pharmacy Division, Greensboro Area Health Education Center, Director, Neonatal Pharmacotherapy Fellowship, Women's Hospital of Greensboro, Moses Cone Health System, Greensboro, North Carolina

Principles of Drug Therapy; Medications

Manuel Garcia-Careaga, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Malabsorptive Disorders

Paula Gardiner, MD

Tufts University School of Medicine, Boston; Resident, Hallmark Family Health Center, Malden, Massachusetts

Herbal Medicines

Luigi Garibaldi, MD

Director, Pediatric Endocrinology, Saint Barnabas Medical Center, Livingston, New Jersey; Children's Hospital of New Jersey at Newark Beth Israel Medical Center, Newark, New Jersey

Physiology of Puberty; Disorders of Pubertal Development

Abraham Gedalia, MD

Professor and Head, Division of Pediatric Rheumatology, Department of Pediatrics, Louisiana State University Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric Rheumatology, Children's Hospital, New Orleans, Louisiana

Behet Disease; Sjögren Syndrome; Familial Mediterranean Fever; Amyloidosis

Michael A. Gerber, MD

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Group A Streptococcus; Non–Group A or B Streptococci

Fayez K. Ghishan, MD

Professor of Clinical Pediatrics and Physiology, University of Arizona; Head, Department of Pediatrics, Director, Steele Memorial Children's Research Center, Tucson, Arizona

Chronic Diarrhea

Gerald S. Gilchrist, MD

Helen C. Levitt Professor Emeritus, Mayo Foundation, Mayo Medical School; Formerly Chair, Department of Pediatric and Adolescent Medicine and Consultant in Pediatric Hematology/Oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Lymphoma

Charles M. Ginsburg, MD

Marilyn R. Corrigan Distinguished Chair of Pediatric Research, Professor of Pediatrics, Associate Dean for Faculty Development, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Animal and Human Bites

Bertil Glader, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Hematologist, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

The Anemias; Anemias of Inadequate Production

Donald A. Goldmann, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Epidemiologist, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diagnostic Microbiology

Denise Goodman, MD

Assistant Professor, Feinberg School of Medicine of Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Inflammatory Disorders of the Small Airways

Collin S. Goto, MD

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Diego; Attending Physician, Division of Emergency Medicine and Toxicology, Children's Hospital and Health Center, The California Poison Control System,
San Diego, California

Heavy Metal Intoxication

David Gozal, MD

Children's Foundation Chair for Pediatric Research, Professor of Pediatrics, Pharmacology, and Toxicology, University of Louisville; Director, Division of Sleep Medicine, Kosair Children's Hospital,
Louisville, Kentucky

Neuromuscular Diseases with Pulmonary Consequences

Michael Green, MD, MPH

Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Infections in Immunocompromised Persons

Thomas P. Green, MD

Chair, Department of Pediatrics, Women's Board Centennial Professor, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Physician-in-Chief, Children's Memorial Hospital,
Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways; Congenital Disorders of the Lungs, Pulmonary Edema; Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infection

Larry A. Greenbaum, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Attending Physician, Children's Hospital of Wisconsin,
Milwaukee, Wisconsin

Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy

David Grossman, MD, MPH

Professor of Pediatrics, University of Washington; Director, Harborview Injury Prevention and Research Center, Seattle, Washington

Injury Control

Linda Sayler Gudas, PhD

Assistant Clinical Professor, Harvard Medical School; Assistant in Psychiatry, Department of Psychology, Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Grief and Bereavement

James G. Gurney, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Epidemiology and Clinical Research, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer

Gabriel G. Haddad, MD

Professor of Pediatrics and Neuroscience, University Chair, Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Children's Hospital at Montefiore,
Bronx, New York

Development of the Respiratory System; Regulation of Respiration; Respiratory Pathophysiology; Defense Mechanisms and Metabolic Functions of the Lung; Diagnostic Approach to Respiratory Disease; Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation; Primary Ciliary Dyskinesia (Immotile Cilia Syndrome)

Joseph Haddad Jr., MD

Associate Professor and Vice Chair, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Lawrence Savetsky Chair and Director, Pediatric Otolaryngology, Children's Hospital of New York-Presbyterian, New York, New York

Congenital Disorders of the Nose; Acquired Disorders of the Nose; Nasal Polyps; Clinical Manifestations; Hearing Loss; Congenital Malformations; Diseases of the External Ear; The Inner Ear and Diseases of the Bony Labyrinth; Traumatic Injuries of the Ear and Temporal Bone; Tumors of the Ear and Temporal Bone

Judith G. Hall, MD

Professor of Pediatrics and Medical Genetics, University of British Columbia; British Columbia's Children's Hospital, Vancouver,
British Columbia, Canada

Chromosomal Clinical Abnormalities; Genetic Counseling

Scott B. Halstead, MD

Adjunct Professor of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Arboviral Encephalitis in North America; Arboviral Encephalitis Outside North America; Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever; Yellow Fever; Other Viral Hemorrhagic Fevers; Hantaviruses

Margaret R. Hammerschlag, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York

Chlamydial Infections

Aaron Hamvas, MD

Professor of Pediatrics, Washington University School of Medicine; Medical Director, Neonatal Intensive Care Unit, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri

Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

James C. Harris, MD

Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director, Developmental Neuro-Psychiatry, Johns Hopkins University Hospital, Baltimore, Maryland

Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism

Gary E. Hartman, MD

Professor of Surgery and Pediatrics, George Washington University School of Medicine; Chief, Pediatric Surgery, Children's National Medical Center, Washington, DC

Acute Appendicitis; Diaphragmatic Hernia; Epigastric Hernia

David B. Haslam, MD

Assistant Professor of Pediatrics and Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine; St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri

Enterococcus

Robert H. A. Haslam, MD

Emeritus Professor and Chair, Department of Pediatrics, Professor of Medicine (Neurology), University of Toronto; Emeritus Pediatrician-in-Chief and Staff Neurologist, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

Neurologic Evaluation; Headaches; Neurocutaneous Syndromes; Brain Abscess; Pseudotumor Cerebri; Spinal Cord Disorders

Fern R. Hauck, MD

Associate Professor and Director of Research, Department of Family Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Sudden Infant Death Syndrome

Paul R. Haut, MD

Associate Professor of Pediatrics, Indiana University School of Medicine; Director of Pediatric Stem Cell Transplantation, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana

Pulmonary Tumors

Gregory F. Hayden, MD

Professor of Pediatrics, Director, Center for the Advancement of Generalist Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

The Common Cold; Acute Pharyngitis

Jacqueline T. Hecht, PhD

Professor of Pediatrics, Director, Genetic Counseling Program, University of Texas-Houston, Houston, Texas

General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

William C. Heird, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Children's Nutrition Research Center, Houston, Texas

Nutritional Requirements; The Feeding of Infants and Children; Food Insecurity, Hunger, and Undernutrition; Vitamin Deficiencies and Excesses

J. Owen Hendley, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

Fred M. Henretig, MD

Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Section of Clinical Toxicology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Biologic and Chemical Terrorism

Gloria P. Heresi, MD

Associate Professor of Pediatric Infectious Diseases, University of Texas-Houston Health Science Center; Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas

Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*; *Yersinia*; *Aeromonas* and *Plesiomonas*

Albert C. Hergenroeder, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Adolescent Medicine Service and Sports Medicine Clinic, Texas Children's Hospital, Houston, Texas

Sports Medicine

Cynthia E. Herzog, MD

Associate Professor, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Retinoblastoma; Gonadal and Germ Cell Neoplasms; Neoplasms of the Liver; Benign Vascular Tumors; Rare Tumors

Lauren D. Holinger, MD

Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery, Northwestern University; Paul H. Holinger, MD, Professor, Head, Division of Pediatric Otolaryngology and Department of Communicative Disorders, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Congenital Anomalies of the Larynx; Foreign Bodies of the Airway; Laryngotracheal Stenosis, Subglottic Stenosis; Congenital Anomalies of the Trachea and Bronchi; Neoplasms of the Larynx, Trachea, and Bronchi

Steve Holve, MD

Clinical Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; Chief, Department of Pediatrics, Tuba City Indian Medical Center, Tuba City, Arizona

Envenomations

Jeffrey D. Hord, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern Ohio Universities College of Medicine; Director, Pediatric Hematology/Oncology, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

The Acquired Pancytopenias

William A. Horton, MD

Professor of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health Sciences University; Director of Research, Shriners Hospital for Children, Portland, Oregon

General Considerations; Disorders Involving Cartilage Matrix Proteins; Disorders Involving Transmembrane Receptors; Disorders Involving Ion Transporter; Disorders Involving Transcription Factors; Disorders Involving Defective Bone Resorption; Disorders for Which Defects Are Poorly Understood or Unknown

Peter Hotez, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Microbiology and Tropical Medicine, The George Washington University Medical Center, Washington, DC

Hookworms (*Ancylostoma* and *Necator americanus*)

Michelle S. Howenstine, MD

Associate Professor of Clinical Pediatrics, Indiana University School of Medicine; James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana

Interstitial Lung Diseases

Eugene E. Hoyme, MD

Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Chief, Genetics Service, Lucile Salter Packard Children's Hospital,
Stanford, California

The Molecular Basis of Genetic Disorders; Molecular Diagnosis of Genetic Diseases; Patterns of Inheritance

Vicki Huff, PhD

Associate Professor of Molecular Genetics/Cancer Genetics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Neoplasms of the Kidney

Walter T. Hughes, MD

Professor of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine; Emeritus Member, Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

Pneumocystis carinii

Carl E. Hunt, MD

Adjunct Professor of Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences; Director, National Center on Sleep Disorders Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Sudden Infant Death Syndrome

Sunny Zaheed Hussain, MD

Fellow in Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Jeffrey Hyams, MD

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Head, Division of Digestive Diseases and Nutrition, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Inflammatory Bowel Disease; Food Allergy (Food Hypersensitivity); Eosinophilic Gastroenteritis; Malformations; Ascites; Peritonitis

Richard F. Jacobs, MD

Horace C. Cabe Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; Chief, Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital,
Little Rock, Arkansas

Actinomyces; *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

Norman Jaffe, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Neoplasms of the Kidney

Renee R. Jenkins, MD

Professor and Chair of Pediatrics, Howard University College of Medicine; Chair, Department of Pediatrics and Child Health, Howard University Hospital, Washington, DC

The Epidemiology of Adolescent Health Problems; Delivery of Health Care to Adolescents; Depression; Suicide; Violent Behavior; Substance Abuse; The Breast; Menstrual Problems; Contraception; Pregnancy; Sexually Transmitted Diseases

Hal B. Jenson, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Director, Center for Pediatric Research, Eastern Virginia Medical School and Children's Hospital of The King's Daughters; Senior Vice President for Academic Affairs, Children's Hospital of The King's Daughters, Norfolk, Virginia

Chronic Fatigue Syndrome; Epstein-Barr Virus; Lymphocytic Choriomeningitis Virus; Polyomaviruses; Human T-Cell Lymphotropic Viruses Types I and II

Chandy C. John, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Division of Pediatric Infectious Diseases, Co-Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); Health Advice for Children Traveling Internationally

Charles F. Johnson, MD

Professor of Pediatrics, The Ohio State University; Children's Hospital, Columbus, Ohio

Abuse and Neglect of Children

Michael V. Johnston, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute and The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Congenital Anomalies of the Central Nervous System; Seizures in Childhood; Conditions that Mimic Seizures; Movement Disorders; Encephalopathies; Neurodegenerative Disorders of Childhood; Acute Stroke Syndromes

Richard B. Johnston, Jr., MD

Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Monocytes and Macrophages; The Complement System

Kenneth Lyons Jones, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Diego, School of Medicine; UCSD Medical Center, San Diego, California

Dysmorphology

Harry J. Kallas, MD

Associate Professor of Pediatric Critical Care Medicine, Pediatric Medical Director, Life Flight, University of California, Davis, School of Medicine; UC Davis Children's Hospital, Sacramento, California

Drowning and Near-Drowning

Lewis J. Kass, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

Mark A. Kay, MD, PhD

Departments of Pediatrics and Genetics, Stanford University, Stanford, California

Gene Therapy

Allesandra N. Kazura, MD

Assistant Professor of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine; Brown University Centers for Behavioral and Preventive Medicine, Providence, Rhode Island

Psychosomatic Illness

James W. Kazura, MD

Professor of Medicine, International Health, and Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi, Brugia timori,* and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

Desmond P. Kelly, MD

Clinical Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine; Director, Clinical Programs, All Kinds of Minds, Chapel Hill, North Carolina

Patterns of Development and Function

Kathi J. Kemper, MD, MPH

Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital

Herbal Medicines

John A. Kerner, MD

Professor of Pediatrics, Director of Nutrition, Director of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Fellowship, Stanford University School of Medicine; Director, Nutrition Support Team, Medical Director, Children's Home Pharmacy, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Malabsorptive Disorders

Seema Khan, MD

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Charles H. King, MD

Associate Professor of Medicine and International Health, Case Western Reserve School of Medicine; Attending Physician, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Schistosomiasis (*Schistosoma*); Flukes (Liver, Lung, and Intestinal)

Stephen Kinsman, MD

Assistant Professor of Pediatrics and Neurology, Director of Pediatric Neurology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland

Congenital Anomalies of the Central Nervous System

Bruce L. Klein, MD

Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, The George Washington University School of Medicine and Health Sciences; Medical Director, Pediatric Transport Service, Children's National Medical Center, Washington, DC

Acute Care of the Multiple Trauma Victim

Marisa S. Klein-Gitelman, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Head, Division of Immunology/Rheumatology, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Systemic Lupus Erythematosus

Robert M. Kliegman, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Pediatrician in Chief, Pam and Les Muma Chair in Pediatrics, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Mucopolysaccharidoses; Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System

William C. Koch, MD

Associate Professor of Pediatrics, Virginia Commonwealth University; Division of Infectious Diseases, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia

Parvovirus B19

Steve Kohl, MD

Clinical Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University, Portland, Oregon

Herpes Simplex Virus

Gerald P. Koocher, PhD

Dean, Graduate School for Health Studies, Simmons College, Boston, Massachusetts

Grief and Bereavement

Jill E. Korbin, PhD (Anthropology)

Professor of Anthropology, Associate Dean, College of Arts and Sciences, Case Western Reserve University; Co-Director, Schubert Center for Child Development, Cleveland, Ohio

Cultural Issues in Pediatric Care

Peter J. Krause, MD

Professor of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine; Director, Infectious Diseases, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Malaria (*Plasmodium*); Babesiosis (*Babesia*)

Marzena Krawiec, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin

Wheezing in Infants

John F. Kuttesch, Jr., MD, PhD

Associate Professor of Pediatric Hematology/Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Brain Tumors in Childhood

Catherine S. Lachenauer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Group B *Streptococcus*

Stephan Ladisch, MD

Professor of Pediatrics and Biochemistry/Molecular Biology, The George Washington University School of Medicine; Scientific Director, Children's Research Institute, Children's National Medical Center, Washington, DC

Histiocytosis Syndromes of Childhood

Stephen LaFranchi, MD

Professor of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University; Staff Physician, Doernbecher Children's Hospital, Portland, Oregon

Disorders of the Thyroid Gland

Oren Lakser, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Northwestern University; Attending Physician, Division of Pulmonary Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Parenchymal Disease with Prominent Hypersensitivity, Eosinophilic Infiltration, or Toxin-Mediated Injury; Slowly Resolving Pneumonia; Bronchiectasis; Pulmonary Abscess

Richard M. Lampe, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Texas Tech University School of Medicine, Lubbock, Texas

Osteomyelitis and Suppurative Arthritis

Philip J. Landrigan, MD

Ethel H. Wise Professor and Chair, Department of Community and Preventive Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Chemical Pollutants

Charles T. Leach, MD

Professor of Pediatrics, Chief, Division of Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center at San Antonio; Attending Physician, Christus Santa Rosa Children's Hospital and University Hospital, San Antonio, Texas

Roseola (Human Herpesviruses 6 and 7); Human Herpesvirus 8

Margaret W. Leigh, MD

Professor of Pediatrics, University of North Carolina; Attending Physician, University of North Carolina Hospitals, Chapel Hill, North Carolina

Sarcoidosis

Robert F. Lemanske, Jr., MD

Professor of Pediatrics and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine, Madison, Wisconsin

Wheezing in Infants

Steven Lestrud, MD

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Pulmonary and Critical Care, Chicago, Illinois

Bronchopulmonary Dysplasia

Donald Y. M. Leung, MD, PhD

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Head, Division of Pediatric Allergy-Immunology, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Allergy and the Immunologic Basis of Atopic Disease; Diagnosis of Allergic Disease; Principles of Treatment of Allergic Disease; Allergic Rhinitis; Childhood Asthma; Atopic Dermatitis (Atopic Eczema); Urticaria and Angioedema (Hives); Anaphylaxis; Serum Sickness; Insect Allergy; Adverse Reactions to Foods

Lenore S. Levine, MD

Professor of Pediatrics, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Attending Pediatrician, New York Presbyterian Hospital, New York, New York

Disorders of the Adrenal Glands

Stephen Liben, MD

Associate Professor of Pediatrics, McGill University; Director, Palliative Care Program, The Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada

Pediatric Palliative Care: The Care of Children with Life-Limiting Illness

Iris F. Litt, MD

Marron and Mary Elisabeth Kendrick Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Division of Adolescent Medicine, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Anorexia Nervosa and Bulimia

Andrew H. Liu, MD

Associate Professor of Pediatric Allergy and Immunology, Training Program Director, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Childhood Asthma

Sarah S. Long, MD

Professor of Pediatrics, Drexel University College of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, Pennsylvania

Diphtheria (*Corynebacterium diphtheriae*); Pertussis (*Bordetella pertussis* and *B. parapertussis*)

Daniel J. Lovell, MD, MPH

Professor of Pediatrics, University of Cincinnati Medical Center; Associate Director, Division of Pediatric Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio

Treatment of Rheumatic Diseases

Reid G. Lyon, PhD

Branch Chief, Child Development and Behavior, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Rockville, Maryland

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Joseph A. Majzoub, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Diabetes Insipidus; Other Abnormalities of Arginine Vasopressin Metabolism and Action

Yvonne Maldonado, MD

Associate Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

Measles; Rubella; Mumps

John C. Marini, MD, PhD

Chief, Heritable Disorders Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Osteogenesis Imperfecta

Morri Markowitz, MD

Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Division of Environmental Sciences, Children's Hospital at Montefiore, Montefiore Medical Center, Bronx, New York

Lead Poisoning

Reuben K. Matalon, MD

Professor of Pediatrics and Genetics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Aspartic Acid (Canavan Disease)

Lawrence H. Mathers, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Anatomy, Stanford University School of Medicine; Attending Physician, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California

Effective Communication with Families in the PICU; Pediatric Emergencies and Resuscitation; Shock; Transplantation Issues in the PICU; Withdrawal or Withholding of Life Support, Brain Death, and Organ Procurement

Nancy J. Matyunas, PharmD

Assistant Clinical Professor of Pediatrics, Adjunct Instructor in Pharmacology and Toxicology, University of Louisville, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

Robert Mazor, MD

Fellow, Department of Pediatrics, Division of Cardiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Pulmonary Edema

Paul L. McCarthy, MD

Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Division of General Pediatrics, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

The Well Child; Evaluation of the Sick Child in the Office and Clinic

Susanna A. McColley, MD

Associate Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Director, Cystic Fibrosis Center, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Disorders of the Lungs and Lower Airways: Pulmonary Tumors; Extrapulmonary Diseases with Pulmonary Manifestations

Margaret M. McGovern, MD, PhD

Associate Professor of Human Genetics and Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Pediatrics, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Lipidoses; Mucolipidoses; Disorders of Glycoprotein Degradation and Structure

Kenneth McIntosh, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Senior Associate in Medicine, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts

Respiratory Syncytial Virus; Adenoviruses; Rhinoviruses

Rima McLeod, MD

Jules and Doris Stein Research to Prevent Blindness Professor, University of Chicago, Visual Sciences and Ophthalmology Department, Chicago, Illinois

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Peter C. Melby, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical

Center, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, Texas
Leishmaniasis (*Leishmania*)

Fred A. Mettler, Jr., MD, MPH

Professor and Chair, Department of Radiology, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico
Pediatric Radiation Injuries

Marian G. Michaels, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics and Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Infections in Immunocompromised Persons

Henry Milgrom, MD

Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center; Senior Faculty Member, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado
Allergic Rhinitis

Michael L. Miller, MD

Associate Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Children's Memorial Medical Center, Chicago, Illinois
Evaluation of Suspected Rheumatic Disease; Treatment of Rheumatic Diseases; Juvenile Rheumatoid Arthritis; Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies; Postinfectious Arthritis and Related Conditions; Systemic Lupus Erythematosus; Scleroderma; Vasculitis Syndromes; Musculoskeletal Pain Syndromes; Miscellaneous Conditions Associated with Arthritis

Robert R. Montgomery, MD

Professor of Pediatrics and Vice Chair of Research, Medical College of Wisconsin; Senior Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

Anna-Barbara Moscicki, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California
Human Papillomaviruses

Hugo W. Moser, MD

Professor of Neurology and Pediatrics, Kennedy Krieger Institute, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Disorders of Very Long Chain Fatty Acids

Joseph L. Muenzer, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Mucopolysaccharidoses

Flor M. Munoz, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

James R. Murphy, PhD

Pediatric Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas
Cholera (*Vibrio cholerae*); *Campylobacter*; *Yersinia*; *Aeromonas* and *Plesiomonas*

Martin G. Myers, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Medical Branch; Children's Hospital, Galveston, Texas
Varicella-Zoster Virus

Robert D. Needlman, MD

Adjunct Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio
Growth and Development

Leonard B. Nelson, MD

Associate Professor of Ophthalmology and Pediatrics, Jefferson Medical College; Co-Director, Department of Pediatric Ophthalmology, Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania
Disorders of the Eye

Robert M. Nelson, MD, PhD

Associate Professor of Anesthesia and Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Chair, Committees for the Protection of Human Subjects, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Ethics in Pediatric Care

Vicky Lee Ng, MD

Assistant Professor of Pediatrics, University of Toronto; Staff Physician, Division of Gastroenterology and Nutrition, Pediatric Academic Multi-Organ Transplant (PAMOT) Program, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Manifestations of Liver Disease

John F. Nicholson, MD

Associate Professor of Pediatrics and Pathology, Columbia University; Associate Attending Pediatrician, Children's Hospital of New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

Zehava Noah, MD

Associate Professor in Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Chronic Severe Respiratory Insufficiency

Lawrence M. Nogee, MD

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Attending Neonatologist, Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland

Pulmonary Alveolar Proteinosis; Inherited Disorders of Surfactant Protein Metabolism

Theresa J. Ochoa, MD

University of Texas-Houston Health Science Center; Pediatric Disease Fellow, Memorial Hermann Children's Hospital, Houston, Texas

Escherichia coli

Robin K. Ohls, MD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Neonatology, University of New Mexico School of Medicine; Department of Pediatrics/Neonatology, Children's Hospital of New Mexico, Albuquerque, New Mexico

Development of the Hematopoietic System

Scott E. Olitsky, MD

Associate Professor of Ophthalmology, University of Missouri at Kansas City; Chief of Ophthalmology, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, Missouri

Disorders of the Eye

Karen Olness, MD

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and International Health, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Rainbow Center for International Child Health, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Child Health in the Developing World

Susan Orenstein, MD

Professor and Chief, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Gary D. Overturf, MD

Department of Pediatrics, University of New Mexico Medical Center, Albuquerque, New Mexico

Streptococcus pneumoniae (*Pneumococcus*)

Judith A. Owens, MD, MPH

Associate Professor of Pediatrics, Brown Medical School; Director, Pediatrics Sleep Disorders Clinic, Hasbro Children's Hospital, Providence, Rhode Island

Sleep Disorders

Lauren M. Pachman, MD

Professor of Pediatrics, Division of Immunology/Rheumatology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Interim Division Head, Disease Pathogenesis Program, Children's Memorial Institute of Education and Research (CMIER), Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Juvenile Dermatomyositis; Vasculitis Syndromes

Regina M. Palazzo, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Yale University School of Medicine; Director, Cystic Fibrosis Center, Attending Physician, Yale-New Haven Children's Hospital, New Haven, Connecticut

Diagnostic Approach to Respiratory Disease

Demosthenes Pappagianis, MD, PhD

Professor, Department of Medical Microbiology and Immunology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*)

Diane E. Pappas, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

Sinusitis; Retropharyngeal Abscess, Lateral Pharyngeal (Parapharyngeal) Abscess, and Peritonsillar Cellulitis/Abscess

Jack L. Paradise, MD

Professor of Pediatrics, Family Medicine, and Clinical Epidemiology, Professor of Otolaryngology, University of Pittsburgh School of Medicine; Attending Staff, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Otitis Media

John S. Parks, MD, PhD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Director, Pediatric Endocrinology, Egleston Children's Hospital, Atlanta, Georgia

Hormones of the Hypothalamus and Pituitary; Hypopituitarism

Sheral S. Patel, MD

Assistant Professor of Pediatric Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician, Rainbow Babies and Children's

Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*); Trichuriasis (*Trichuris trichiura*); Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*); Strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*); Lymphatic Filariasis (*Brugia malayi, Brugia timori,* and *Wuchereria bancrofti*); Other Tissue Nematodes; Toxocariasis (Visceral and Ocular Larva Migrans); Trichinosis (*Trichinella spiralis*)

Alberto Pena, MD

Professor of Surgery, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; Chief, Pediatric Surgery, Schneider Children's Hospital, North Shore Long Island Jewish Health System, New Hyde Park, New York

Surgical Conditions of the Anus, Rectum, and Colon

James M. Perrin, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Director, Division of General Pediatrics, Director, Center for Child and Adolescent Health Policy, Massachusetts General Hospital for Children, Boston, Massachusetts

Developmental Disabilities and Chronic Illness; Chronic Illness in Childhood

Michael A. Pesce, PhD

Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Specialty Laboratory, New York-Presbyterian Hospital at Columbia Medical Center, New York, New York

Laboratory Testing in Infants and Children; Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures

Georges Peter, MD

Professor of Pediatrics, Vice Chair for Faculty Affairs, Brown Medical School; Director, Division of Pediatric Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island

Immunization Practices

John Peters, DO

Assistant Professor of Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Ross E. Petty, MD, PhD

Professor and Head of Pediatrics, University of British Columbia; British Columbia Children's Hospital, Vancouver, Canada

Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthropathies

Larry K. Pickering, MD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine; Senior Advisor to the Director, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Giardiasis and Balantidiasis; Child Care and Communicable Diseases; Gastroenteritis; Viral Hepatitis

Dwight A. Powell, MD

Professor of Pediatrics, The Ohio State University College of Medicine and Public Health; Chief, Section of Pediatric Infectious Diseases, Children's Hospital, Columbus, Ohio

Hansen Disease (*Mycobacterium leprae*); Nontuberculous Mycobacteria; Mycoplasmal Infections

Keith R. Powell, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Vice President and Dr. Noah Miller Chair of Medicine, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

Fever; Fever Without a Focus; Sepsis and Shock

Charles G. Prober, MD

Professor of Pediatrics, Medicine, Microbiology, and Immunology, Associate Chair of Pediatrics; Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Pneumonia; Central Nervous System Infections

Keith Quirolo, MD

Associate Clinical Professor, Children's Hospital Oakland, Oakland, California

Hemoglobin Disorders

Daniel J. Rader, MD

Associate Professor of Medicine and Pathology, University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Preventive Cardiovascular Medicine and Lipid Clinic, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

Robert Rapaport, MD

Professor of Pediatrics, Director, Endocrinology and Diabetes, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Disorders of the Gonads

Michael D. Reed, PharmD

Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Clinical Pharmacology and Toxicology, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Principles of Drug Therapy; Medications

Jack S. Remington, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Marcus A. Krupp Research Chair and Chairman, Department of Immunology and Infectious Diseases Research Institute, Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

Iraj Rezvani, MD

Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Chief, Section of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Temple University Children's Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania

An Approach to Inborn Errors of Metabolism; Phenylalanine; Tyrosine; Methionine; Cysteine/Cystine; Tryptophan; Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias; Glycine; Serine; Proline and Hydroxyproline; Glutamic Acid; Urea Cycle and Hyperammonemia (Arginine, Citrulline, Ornithine); Histidine; Lysine

Frederick P. Rivara, MD, MPH

George Adkins Professor of Pediatrics, Adjunct Professor of Epidemiology, Head, General Pediatrics, University of Washington, Seattle, Washington

Injury Control; Emergency Medical Services for Children

Kent A. Robertson, MD, PhD

Director, Stem Cell Transplantation, Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia

Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Luther K. Robinson, MD

Associate Professor of Pediatrics, State University of New York at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences; Director, Dysmorphology and Clinical Genetics, Buffalo, New York

Marfan Syndrome

George C. Rodgers, Jr., MD, PhD

Professor of Pediatrics and Pharmacology/Toxicology, University of Louisville; Associate Medical Director, Kentucky Regional Poison Center, Kosair Children's Hospital, Louisville, Kentucky

Poisonings: Drugs, Chemicals, and Plants

Genie E. Roosevelt, MD, MPH

Assistant Professor of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences; Attending Physician, The Children's Hospital, Denver, Colorado

Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction

Carol L. Rosen, MD

Associate Professor of Pediatrics, Divisions of Clinical Epidemiology, Pulmonology, and Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Sleep Services, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Obstructive Sleep Apnea and Hypoventilation

David S. Rosenblatt, MDCM

Professor of Human Genetics, Medicine, Pediatrics, and Biology, McGill University; Royal Victoria Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Methionine; Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias

Anne H. Rowley, MD

Professor of Pediatrics and of Microbiology/Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Kawasaki Disease

Ranna A. Rozenfeld, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Attending Physician, Pediatric Critical Care Medicine, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Atelectasis

Jeffrey A. Rudolph, MD

Research Instructor, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Metabolic Diseases of the Liver; Reye Syndrome and the Mitochondrial Hepatopathies

Robert A. Salata, MD

Professor and Vice-Chair, Department of Medicine, Chief, Division of Infectious Diseases, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Physician and Consultant, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

Amebiasis; Trichomoniasis (*Trichomonas vaginalis*); African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness; *Trypanosoma brucei* complex); American Trypanosomiasis (Chagas Disease; *Trypanosoma cruzi*); Health Advice for Children Traveling Internationally

Denise A. Salerno, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Temple University School of Medicine; Attending Pediatrician, Temple University Children's Medical Center, Temple University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania

Nonbacterial Food Poisoning

Hugh A. Sampson, MD

Professor of Pediatrics and Immunobiology, Mount Sinai School of Medicine; Attending Staff, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Anaphylaxis; Adverse Reactions to Foods

Joseph S. Sanfilippo, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Vice-Chair, Reproductive Sciences, University of Pittsburgh School of Medicine; Magee-Women's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Gynecologic Problems of Childhood

Harvey B. Sarnat, MD

Professor of Pediatrics (Neurology) and Pathology (Neuropathology), University of California, Los Angeles, School of Medicine; Director, Division of Pediatric Neurology, Neuropathologist, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Neuromuscular Disorders

Shigeru Sassa, MD, PhD

Head, Laboratory of Biochemical Hematology, The Rockefeller University, New York, New York

The Porphyrias

Robert Schechter, MD

Clinical Director, Infant Botulism Treatment and Prevention Program, California Department of Health Services, Berkeley; Staff Physician, Children's Hospital, Oakland, California

Botulism (*Clostridium botulinum*)

Gordon E. Schutze, MD

Professor of Pediatrics and Pathology, University of Arkansas for Medical Sciences; Pediatric Residency Program Director, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas

Actinomyces; *Nocardia*; Tularemia (*Francisella tularensis*); *Brucella*

Jeffrey Schwimmer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of California, San Diego, School of Medicine; Attending Physician, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Children's Hospital and Health Center, San Diego, California

Liver Abscess; Liver Disease Associated with Systemic Disorders

J. Paul Scott, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Investigator, Blood Center of Southeastern Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Hemorrhagic and Thrombotic Diseases

Theodore C. Sectish, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Stanford University School of Medicine; Director, Residency Training Program in Pediatrics, Director, Pediatric Clerkship, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Palo Alto, California

Preventive Pediatrics; Pneumonia

George B. Segel, MD

Professor of Pediatrics and Medicine, Vice-Chair, Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York

Definitions and Classification of Hemolytic Anemias; Hereditary Spherocytosis; Hereditary Elliptocytosis; Hereditary Stomatocytosis; Other Membrane Defects; Enzymatic Defects; Hemolytic Anemias Resulting from Extracellular Factors; Hemolytic Anemias Secondary to Other Extracellular Factors

Jane F. Seward, MBBS, MPH

Chief, Viral Vaccine Preventable Diseases Branch, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Varicella-Zoster Virus

Bruce K. Shapiro, MD

Associate Professor of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of Medicine; Vice-President, Training, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland

Mental Retardation

Eugene D. Shapiro, MD

Professor of Pediatrics, Epidemiology, and Investigative Medicine, Yale University School of Medicine, Children's Clinical Research Center; Attending Pediatrician, Children's Hospital at Yale-New Haven, New Haven, Connecticut

Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*)

Bennett A. Shaywitz, MD

Professor of Pediatrics, Neurology, and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Sally E. Shaywitz, MD

Professor of Pediatrics and Child Study Center; Co-Director, Yale Center for the Study of Learning and Attention, Department of Pediatrics, New Haven, Connecticut

Specific Reading Disability (Dyslexia)

Joel Shilyansky, MD

Assistant Professor of Surgery, Division of Pediatric Surgery, Medical College of Wisconsin; Pediatric Surgeon, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Tumors of the Digestive Tract

Benjamin L. Shneider, MD

Associate Professor of Pediatrics, Chief, Division of Pediatric Hepatology, Mount Sinai School of Medicine; Deputy Director, Pediatric Liver Transplantation, Mount Sinai Medical Center, New York, New York

Autoimmune (Chronic) Hepatitis

Stanford T. Shulman, MD

Professor of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Head, Division of Infectious Diseases, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Kawasaki Disease

Scott H. Sicherer, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Jaffe Food Allergy Institute, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Serum Sickness; Insect Allergy

Robert Sidbury, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Division of Dermatology, University of Washington School of Medicine; Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington

The Skin

Mark D. Simms, MD, MPH

Professor of Pediatrics, Chief, Section of Developmental Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Medical Director, Child Development Center, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Adoption; Foster Care

Eric A. F. Simoes, MD, DCh

Professor of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Colorado School of Medicine; Professor of Pediatric Infectious Diseases and Tropical Child Health, Imperial College, London, United Kingdom; The Children's Hospital, Denver, Colorado

Polioviruses

Daniel Sloniewsky, MD

Assistant Professor of Pediatrics, State University of New York, Stony Brook; Stony Brook University Hospital, Stony Brook, New York

Pulmonary Hemorrhage, Embolism, and Infarction

John D. Snyder, MD

Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Gastroenteritis; Viral Hepatitis

Joseph D. Spahn, MD

Associate Professor of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado Health Sciences Center; Staff Physician, National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado

Childhood Asthma

Mark A. Sperling, MD

Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Hypoglycemia

Brian Stafford, MD, MPH

Assistant Professor of Psychiatry and Pediatrics, Section of Infant, Child, and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Neurology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana

Anxiety Disorders

Sergio Stagno, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham; Physician-in-Chief, Children's Hospital of Alabama, Birmingham, Alabama

Cytomegalovirus

Lawrence R. Stanberry, MD, PhD

Professor and Chair of Pediatrics, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas

Varicella-Zoster Virus

Charles A. Stanley, MD

Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania; Chief, Division of Endocrinology/Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

Jeffrey R. Starke, MD

Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine; Chief, Pediatrics, Ben Taub General Hospital, Houston, Texas

Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Madelyn M. Stazzone, MD

Assistant Professor of Pediatric Radiology, University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, New Mexico

Pediatric Radiation Injuries

Barbara W. Stechenberg, MD

Professor of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston; Director, Pediatric Infectious Diseases, Baystate Medical Center Children's Hospital, Springfield, Massachusetts

Bartonella

Barbara J. Stoll, MD

Professor of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Overview of Mortality and Morbidity; The Newborn Infant; High-Risk Pregnancies; The Fetus; The High-Risk Infant; Clinical Manifestations of Diseases in the Newborn Period; Nervous System Disorders; Delivery Room Emergencies; Respiratory Tract Disorders; Digestive System Disorders; Blood Disorders; Genitourinary System; The Umbilicus; Metabolic Disturbances; The Endocrine System; Infections of the Neonatal Infant

Anne Stormorken, MD

Assistant Professor of Pediatrics, Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Associate Medical Director, Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital Medical Center, Akron, Ohio

Sepsis and Shock

Ronald G. Strauss, MD

Professor of Pathology and Pediatrics, University of Iowa College of Medicine; Medical Director, DeGowin Blood Center, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

Risks of Blood Component Transfusions

Frederick J. Suchy, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Mount Sinai School of Medicine; Pediatrician-in-Chief, Mount Sinai Hospital, New York, New York

Autoimmune (Chronic) Hepatitis; Drug- and Toxin-Induced Liver Injury; Fulminant Hepatic Failure; Cystic Diseases of the Biliary Tract and Liver; Diseases of the Gallbladder; Portal Hypertension and Varices

Francisco A. Sylvester, MD

Assistant Professor, University of Connecticut School of Medicine; Pediatric Gastroenterologist, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, Connecticut

Peptic Ulcer Disease

Andrew M. Tershakovec, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Physician, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of Lipoprotein Metabolism and Transport

George H. Thompson, MD

Professor of Orthopedic Surgery and Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Pediatric Orthopedics, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Growth and Development; Evaluation of the Child; The Foot and Toes; Torsional and Angular Deformities; Leg-Length Discrepancy; The Knee; The Hip; The Spine; The Neck; The Upper Limb; Arthrogryposis; Common Fractures

Norman Tinanoff, DDS

Professor and Chair, Department of Pediatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland

The Oral Cavity

James K. Todd, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology, and Preventive Medicine/Biometrics, University of Colorado School of Medicine; Children's Hospital of Denver, Denver, Colorado

Staphylococcus

Lucy Tompkins, MD, PhD

Professor of Medicine (Infectious Diseases) and Microbiology and Immunology, Chief, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine; Director, Hospital Epidemiology and Infection Control Program, Stanford Hospital and Clinics

Legionella

Kristine Torjesen, MD, MPH

Adjunct Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Program Director, Laos Training Project, Health Frontiers, Cleveland, Ohio

Child Health in the Developing World

David G. Tubergen, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; Medical Director, M. D. Anderson Physicians Network, Houston, Texas

The Leukemias

Ronald B. Turner, MD

Professor of Pediatrics, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia

The Common Cold; Acute Pharyngitis

Rodrigo E. Urizar, MD

Professor of Pediatrics, Nephrology, Director of Pediatric Dialysis Services, Albany Medical College, Union University; Attending Pediatric Nephrologist, Children's Hospital, Albany Medical Center, Albany, New York

Renal Transplantation

Charles P. Venditti, MD, PhD

Fellow, Human Genetics and Molecular Biology, University of Pennsylvania School of Medicine; Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania

Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation

Elliott Vichinsky, MD

Adjunct Professor, University of California, San Francisco, School of Medicine; Director, Hematology/Oncology, Children's Hospital and Research Center, Oakland, California

Hemoglobin Disorders

Beth A. Vogt, MD

Associate Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University School of Medicine; Attending Pediatric Nephrologist, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio

Conditions Particularly Associated with Proteinuria; Toxic Nephropathy; Cortical Necrosis; Renal Failure

Martin E. Weisse, MD

Professor of Pediatrics, Director, Pediatric Residency Program, Chief, Pediatric Infectious Diseases, West Virginia University, Morgantown, West Virginia

Candida; *Malassezia*; Primary Amebic Meningoencephalitis

Steven L. Werlin, MD

Professor of Pediatrics, Medical College of Wisconsin; Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Exocrine Pancreas

Michael R. Wessels, MD

Professor of Pediatrics, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston, Massachusetts

Group B Streptococcus

Ralph F. Wetmore, MD

Professor of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania School of Medicine; Associate Surgeon, Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Tonsils and Adenoids

Randall C. Wetzel, MB, BS, MBA

Professor of Pediatrics and Anesthesiology, Keck School of Medicine, University of Southern California; Chair, Anesthesiology Critical Care Medicine, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California

Anesthesia and Perioperative Care

Perrin C. White, MD

Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern; Director, Pediatric Endocrinology, Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas

Disorders of the Adrenal Glands

Glenna B. Winnie, MD

Associate Professor of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Pulmonary Division, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Emphysema and Overinflation; α_1-Antitrypsin Deficiency and Emphysema; Pleurisy; Pneumothorax; Pneumomediastinum; Hydrothorax; Hemothorax; Chylothorax

Charles R. Woods, MD

Associate Professor of Pediatrics, Wake Forest University School of Medicine; Brenner Children's Hospital, Winston-Salem, North Carolina

Neisseria meningitidis (Meningococcus)

Laura L. Worth, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics and Cancer Biology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Molecular and Cellular Biology of Cancer

Peter Wright, MD

Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, and Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Influenza Viruses; Parainfluenza Viruses

David T. Wyatt, MD

Professor of Pediatrics, Section of Endocrinology and Diabetes, Medical College of Wisconsin; Chief, Pediatric Endocrinology, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Diabetes Mellitus in Children

Robert Wyllie, MD

Chair, Department of Pediatric Gastroenterology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Clinical Manifestations of Gastrointestinal Disease; Normal Development, Structure, and Function; Pyloric Stenosis and Congenital Anomalies of the Stomach; Intestinal Atresia, Stenosis, and Malrotation; Intestinal Duplications, Meckel Diverticulum, and Other Remnants of the Omphalomesenteric Duct; Motility Disorders and Hirschsprung Disease; Ileus, Adhesions, Intussusception, and Closed-Loop Obstructions; Foreign Bodies and Bezoars; Recurrent Abdominal Pain of Childhood

Ram Yogev, MD

Professor of Pediatrics, Northwestern University Medical School; Director, Section on Pediatrics, Adolescent and Maternal HIV Infection, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Acquired Immunodeficiency Syndrome (Human Immunodeficiency Virus)

Nader Youssef, MD

Fellow, Pediatric Gastroenterology, University of Pittsburgh School of Medicine; Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

The Esophagus

Anita K. M. Zaidi, MBBS, SM

Associate Professor of Pediatrics and Microbiology, Aga Khan University; Consultant, Pediatric Infectious Diseases, Aga Khan University Hospital, Karachi, Pakistan

Diagnostic Microbiology

Lonnie K. Zelter, MD

Professor of Pediatrics, Anesthesiology and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles; Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA, Los Angeles, California

Pediatric Pain Management

Barry Zuckerman, MD

Professor and Chair, Department of Pediatrics, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Impact of Violence on Children

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 39

Список сокращений 41

ЧАСТЬ XV
ИММУННАЯ СИСТЕМА
И ЕЕ НАРУШЕНИЯ 43

Раздел 1. Оценка состояния иммунной системы 43
Ребекка Х. Бакли (Rebecca H. Buckley)

Глава 180. Подозрение на иммунодефицит 43

Раздел 2. Системы Т-, В- и NK-клеток 47
Ребекка Х. Бакли (Rebecca H. Buckley)

Глава 181. Т-лимфоциты, В-лимфоциты и NK-клетки 47

Глава 182. Первичные нарушения продукции антител 57

Глава 183. Первичные нарушения клеточного иммунитета 65

Глава 184. Первичные комбинированные нарушения продукции антител и клеточного иммунитета 67

184.1. Тяжелый комбинированный иммунодефицит 68

184.2. Комбинированный иммунодефицит 71

184.3. Лечение клеточного и комбинированного иммунодефицита 75

Раздел 3. Система фагоцитов 77

Глава 185. Нейтрофилы 77
Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Глава 186. Моноциты и макрофаги 85
Ричард Б. Джонстон-мл. (Richard B. Johnston Jr.)

Глава 187. Эозинофилы 89
Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Глава 188. Нарушения функции фагоцитов 91
Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Глава 189. Лейкопения 100
Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Глава 190. Лейкоцитоз 110
Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Раздел 4. Система комплемента 113
Ричард Б. Джонстон-мл. (Richard B. Johnston Jr.)

Глава 191. Система комплемента 113

Глава 192. Нарушения системы комплемента 117
192.1. Оценка состояния системы 117
192.2. Первичная недостаточность компонентов комплемента 118
192.3. Недостаточность плазменных, мембранных или серозных регуляторных белков комплемента 120
192.4. Вторичные нарушения системы комплемента 122
192.5. Лечение нарушений системы комплемента 123

Раздел 5. Трансплантация стволовых клеток крови 124
Кент А. Робертсон (Kent A. Robertson)

Глава 193. Клинические показания 124

Глава 194. Подбор доноров и отторжение трансплантата 133

Глава 195. Реакция «трансплантат против хозяина» 135

Глава 196. Принципы иммуносупрессивной терапии 137

Глава 197. Отдаленные последствия трансплантации стволовых клеток 140

ЧАСТЬ XVI
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 143

Глава 198. Аллергия и иммунологическая основа атопических заболеваний 143
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 199. Диагностика аллергических заболеваний 151
Ден Аткинс (Dan Atkins),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 200. Принципы лечения аллергических заболеваний 157
Дэн Аткинс (Dan Atkins),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 201. Аллергический ринит 167
Генри Мильгром (Henry Milgrom),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 202. Бронхиальная астма у детей 170
Эндрю Г. Лъю (Andrew H. Liu),
Джозеф Д. Спан (Joseph D. Spahn),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 203. Диффузный нейродермит (атопическая экзема) 193
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 204. Крапивница и отек Квинке 199
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 205. Анафилактический шок 204
Хью А. Сэмпсон (Hugh A. Sampson),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 206. Сывороточная болезнь 207
Скотт Г. Сишерер (Scott H. Sicherer),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 207. Побочные эффекты лекарственных средств 208
Марк Богуневич (Mark Boguniewicz)

Глава 208. Аллергия к ядам насекомых 214
Скотт Г. Сишерер (Scott H. Sicherer),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

Глава 209. Аллергические заболевания глаз 217
Марк Богуневич (Mark Boguniewicz)

Глава 210. Побочные эффекты пищевых продуктов 219
Хью А. Сэмпсон (Hugh A. Sampson),
Дональд Й. М. Лъюн (Donald Y. M. Leung)

ЧАСТЬ XVII
РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ) 224

Глава 211. Исследования при подозрении на ревматические болезни 224
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Глава 212. Лечение ревматических болезней ... 228
Дэниел Дж. Ловэлл (Daniel J. Lovell), Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Джеймс Т. Кассиди (James T. Cassidy)

Глава 213. Ювенильный ревматоидный артрит ... 234
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Джеймс Т. Кассиди (James T. Cassidy)

Глава 214. Анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии ... 244
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Росс Э. Петти (Ross E. Petty)

Глава 215. Постинфекционный артрит и сходные состояния ... 247
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Джеймс Т. Кассиди (James T. Cassidy)

Глава 216. Системная красная волчанка ... 250
Мариса С. Клейн-Гительман (Marisa S. Klein-Gitelman), Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Глава 217. Ювенильный дерматомиозит ... 256
Лорен М. Пахман (Lauren M. Pachman)

Глава 218. Склеродермия ... 262
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Глава 219. Болезнь Бехчета ... 266
Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Глава 220. Синдром Шегрена ... 267
Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Глава 221. Периодическая болезнь ... 268
Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Глава 222. Амилоидоз ... 270
Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Глава 223. Саркоидоз ... 271
Маргарет У. Лей (Margaret W. Leigh)

Глава 224. Болезнь Кавасаки ... 273
Энн Г. Роули (Anne H. Rowley), Стэнфорд Т. Шульман (Stanford T. Shulman)

Глава 225. Системные васкулиты ... 277
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Лорен М. Пахман (Lauren M. Pachman)

225.1. Геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна–Геноха) ... 277

225.2. Аортоартериит (болезнь Такаясу) ... 280

225.3. Узелковый полиартериит ... 281

225.4. Гранулематоз Вегенера ... 283

225.5. Другие васкулиты ... 284

Глава 226. Синдромы костно-мышечной боли ... 285
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

226.1. Рефлекторная симпатическая дистрофия ... 286

226.2. Эритромелалгия ... 287

Глава 227. Прочие заболевания, сопровождаемые признаками артрита ... 287
Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

ЧАСТЬ XVIII ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ... 290

Раздел 1. Общие положения ... 290

Глава 228. Лабораторная диагностика инфекций ... 290
Анита К. М. Заиди (Anita K. M. Zaidi), Дональд А. Голдманн (Donald A. Goldmann)

Глава 229. Лихорадка ... 298
Кейт Р. Пауэлл (Keith R. Powell)

Глава 230. Лихорадка неясного генеза ... 302
Кейт Р. Пауэлл (Keith R. Powell)

Глава 231. Сепсис и септический шок ... 311
Энн Сторморкен (Anne Stormorken), Кейт Р. Пауэлл (Keith R. Powell)

Глава 232. Инфекционные заболевания у детей с иммунодефицитом ... 317
Мэриан Дж. Майклс (Marian G. Michaels), Майкл Грин (Michael Green)

Глава 233. Инфекционные осложнения медицинских манипуляций 330
Патриция М. Флинн (Patricia M. Flynn), Фред Ф. Барретт (Fred F. Barrett)

Раздел 2. Инфекции, вызываемые грамположительными бактериями 334

Глава 234. Стафилококки 334
Джеймс К. Тодд (James K. Todd)
234.1. *Staphylococcus aureus* 335
234.2. Токсический шок 341
234.3. Коагулазаотрицательные стафилококки 343

Глава 235. *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) 346
Джон С. Абрамсон (Jon S. Abramson), Гари Д. Овертерф (Gary D. Overturf)

Глава 236. Стрептококки группы А 351
Майкл А. Гербер (Michael A. Gerber)
236.1. Ревматизм 359

Глава 237. Стрептококки группы В 367
Кэтрин С. Лахенауэр (Catherine S. Lachenauer), Майкл Р. Уэсселс (Michael R. Wessels)

Глава 238. Стрептококки групп, отличных от А и В 375
Майкл А. Гербер (Michael A. Gerber)

Глава 239. Энтерококки 376
Дэвид Б. Хаслам (David B. Haslam)

Глава 240. Дифтерия 380
Сара С. Лонг (Sarah S. Long)

Глава 241. Листериоз 387
Роберт С. Балтимор (Robert S. Baltimore)

Глава 242. Актиномикоз 391
Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs), Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze)

Глава 243. Нокардиоз 395
Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs), Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze)

Раздел 3. Инфекции, вызываемые грамотрицательными бактериями 398

Глава 244. Менингококковая инфекция 398
Чарльз Р. Вудс (Charles R. Woods)

Глава 245. Гонококковая инфекция 405
Тони Дарвилл (Toni Darville)

Глава 246. *Haemophilus influenzae* 413
Роберт С. Даум (Robert S. Daum)

Глава 247. Мягкий шанкр 421
Парвин Азими (Parvin Azimi)

Глава 248. Коклюш 422
Сара С. Лонг (Sarah S. Long)

Глава 249. *Salmonella spp.* 429
Томас Дж. Клеари (Thomas G. Cleary)
249.1. Сальмонеллез 430
249.2. Брюшной тиф 436

Глава 250. Шигеллез 442
Томас Дж. Клеари (Thomas G. Cleary)

Глава 251. Кишечная палочка (*Escherichia coli*) 445
Тереза Дж. Охо (Theresa J. Ochoa), Томас Дж. Клеари (Thomas G. Cleary)

Глава 252. Холера 452
Глория П. Херези (Gloria P. Heresi), Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy)

Глава 253. Кампилобактериоз 456
Глория П. Херези (Gloria P. Heresi), Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy)

Глава 254. *Yersinia spp.* 461
Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy), Глория П. Херези (Gloria P. Heresi)
254.1. Кишечный иерсиниоз 461
254.2. Псевдотуберкулез 463
254.3. Чума 464

Глава 255. Инфекции, вызываемые *Aeromonas spp.* и *Plesiomonas spp.* ... 466
Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy), Глория П. Херези (Gloria P. Heresi)

255.1. *Aeromonas spp.* ... 466

255.2. *Plesiomonas shigelloides* ... 468

Глава 256. Инфекции, вызываемые *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia spp.* и *Stenotrophomonas spp.* ... 469
Роберт С. Балтимор (Robert S. Baltimore)

256.1. *Pseudomonas aeruginosa* ... 470

256.2. *Burkholderia spp.* ... 474

256.3. *Stenotrophomonas spp.* ... 475

Глава 257. Туляремия ... 476
Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze), Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs)

Глава 258. Бруцеллез ... 480
Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze), Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs)

Глава 259. Легионеллез ... 483
Люси Томпкинс (Lucy Tompkins)

Глава 260. *Bartonella spp.* ... 486
Барбара У. Стехенберг (Barbara W. Stechenberg)

260.1. Бартонеллез ... 487

260.2. Фелиноз ... 488

260.3. Окопная лихорадка ... 491

260.4. Бактериальный ангиоматоз и пелиоз печени ... 492

Раздел 4. Инфекции, вызываемые анаэробными бактериями ... 494

Глава 261. Ботулизм ... 494
Роберт Шехтер (Robert Schecter), Стефен С. Арнон (Stephen S. Arnon)

Глава 262. Столбняк ... 500
Стефен С. Арнон (Stephen S. Arnon)

Глава 263. Диарея, вызванная *Clostridium difficile* ... 506
Маргарет К. Фишер (Margaret C. Fisher)

Глава 264. Прочие анаэробные инфекции ... 507
Маргарет К. Фишер (Margaret C. Fisher)

Раздел 5. Инфекции, вызываемые микобактериями ... 513

Глава 265. Туберкулез ... 513
Флор М. Муноз (Flor M. Munoz), Джеффри Р. Старк (Jeffrey R. Starke)

Глава 266. Проказа ... 539
Дуайт А. Пауэлл (Dwight A. Powell)

Глава 267. Атипичные микобактерии ... 545
Дуайт А. Пауэлл (Dwight A. Powell)

Раздел 6. Инфекции, вызываемые спирохетами ... 550

Глава 268. Сифилис ... 550
Парвин Азими (Parvin Azimi)

Глава 269. Невенерические трепонематозы ... 557
Парвин Азими (Parvin Azimi)

269.1. Фрамбезия ... 557

269.2. Беджель ... 558

269.3. Пинта ... 558

Глава 270. Лептоспироз ... 559
Парвин Азими (Parvin Azimi)

Глава 271. Возвратный тиф ... 562
Парвин Азими (Parvin Azimi)

Глава 272. Болезнь Лайма ... 564
Юджин Д. Шапиро (Eugene D. Shapiro)

Раздел 7. Инфекции, вызываемые микоплазмами 571
Дуайт А. Пауэлл (Dwight A. Powell)

Глава 273. *Mycoplasma pneumoniae* 571

Глава 274. Микоплазменные инфекции мочевых путей и половых органов 575

Раздел 8. Инфекции, вызываемые хламидиями 578
Маргарет Р. Хаммершлаг (Margaret R. Hammerschlag)

Глава 275. *Chlamydia pneumoniae* 578

Глава 276. *Chlamydia trachomatis* 581
276.1. Трахома 581
276.2. Урогенитальный хламидиоз 581
276.3. Конъюнктивит и пневмония новорожденных 583
276.4. Венерическая лимфогранулема 585

Глава 277. Орнитоз 585

Раздел 9. Риккетсиозы 588
Дж. Стефен Дамлер (J. Stephen Dumler)

Глава 278. Клещевые пятнистые лихорадки 588
278.1. Пятнистая лихорадка Скалистых гор ... 588
278.2. Марсельская лихорадка 594
278.3. Осповидный риккетсиоз 595

Глава 279. Цуцугамуши 596

Глава 280. Сыпные тифы 598
280.1. Эндемический блошиный тиф 598
280.2. Сыпной тиф 600

Глава 281. Эрлихиоз и анаплазмоз 601

Глава 282. Ку-лихорадка 606

Раздел 10. Грибковые инфекции 610

Глава 283. Кандидоз 610
Мартин Э. Вейсс (Martin E. Weisse), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)
283.1. Кандидоз новорожденных 610
283.2. Кандидоз у детей и подростков с нормальным иммунитетом 612
283.3. Кандидоз у детей и подростков с иммунодефицитом 613
283.4. Хронический генерализованный гранулематозный кандидоз 615

Глава 284. Криптококкоз 615
Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)

Глава 285. Инфекции, вызываемые *Malassezia spp.* 618
Мартин Э. Вейсс (Martin E. Weisse)

Глава 286. Аспергиллез 619
Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)
286.1. Аллергические заболевания 619
286.2. Неинвазивный аспергиллез 620
286.3. Инвазивный аспергиллез 621

Глава 287. Гистоплазмоз 624
Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)

Глава 288. Бластомикоз 627
Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Глава 289. Кокцидиоидоз 629
Демосфен Паппагианис (Demosthenes Pappagianis)

Глава 290. Паракокцидиоидоз 633
Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Глава 291. Споротрихоз 635
Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Глава 292. Зигомикоз 636
Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Раздел 11. Вирусные инфекции 638

Глава 293. Корь 638
Ивонна Мальдонадо (Yvonne Maldonado)

293.1. Подострый склерозирующий панэнцефалит 644

Глава 294. Краснуха 648
Ивонна Мальдонадо (Ivonne Maldonado)

294.1. Прогрессирующий краснушный панэнцефалит 652

Глава 295. Эпидемический паротит 653
Ивонна Мальдонадо (Yvonne Maldonado)

Глава 296. Полиомиелит 657
Эрик А. Ф. Симоз (Eric A. F. Simoes)

Глава 297. Прочие энтеровирусы 669
Марк Дж. Эбзаг (Mark J. Abzug)

Глава 298. Парвовирус B19 680
Уильям К. Кох (William C. Koch)

Глава 299. Герпес 684
Стив Коул (Steve Kohl)

Глава 300. Вирус varicella-zoster 696
Мартин Дж. Майерс (Martin G. Myers), Лоуренс Р. Стэнберри (Lawrence R. Stanberry), Джейн Ф. Сьюворд (Jane F. Seward)

Глава 301. Вирус Эпштейна–Барр 705
Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Глава 302. Цитомегаловирусная инфекция 713
Сержио Стагно (Sergio Stagno)

Глава 303. Герпесвирус человека типов 6 и 7 718
Чарльз Т. Лич (Charles T. Leach)

Глава 304. Герпесвирус человека типа 8 723
Чарльз Т. Лич (Charles T. Leach)

Глава 305. Вирусы гриппа 725
Питер Райт (Peter Wright)

Глава 306. Вирусы парагриппа 729
Питер Райт (Peter Wright)

Глава 307. Респираторный синцитиальный вирус 732
Кеннет Макинтош (Kenneth McIntosh)

Глава 308. Аденовирусные инфекции 736
Кеннет Макинтош (Kenneth McIntosh)

Глава 309. Риновирусные инфекции 739
Кеннет Макинтош (Kenneth McIntosh)

Глава 310. Ротавирусы и другие вирусы, вызывающие гастроэнтериты 741
Дорси М. Басс (Dorsey M. Bass)

Глава 311. Папилломавирусная инфекция 745
Анна-Барбара Мошиски (Anna-Barbara Moscicki)

Глава 312. Арбовирусные энцефалиты Северной Америки 751
Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Глава 313. Арбовирусные энцефалиты за пределами Северной Америки 756
Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

313.1. Венесуэльский лошадиный энцефаломиелит 756

313.2. Японский энцефалит 758

313.3. Клещевой энцефалит 759

Глава 314. Лихорадка денге и ее геморрагическая форма 760
Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Глава 315. Желтая лихорадка 766
Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Глава 316. Другие вирусные геморрагические лихорадки 769
Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Глава 317. Лимфоцитарный хориоменингит 775
Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Глава 318. Хантавирусы 777
Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Глава 319. Бешенство 779
Уильям Дж. Адамс (William G. Adams)

Глава 320. Полиомавирусные инфекции 785
Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Глава 321. Трансмиссивные губчатые энцефалопатии 787
Дэвид М. Ашер (David M Asher)

Глава 322. Синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция) 795
Рэм Йогев (Ram Yogev), Эллен Гоулд Чэдвик (Ellen Gould Chadwick)

Глава 323. Т-лимфотропный вирус человека типов 1 и 2 817
Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Раздел 12. Заболевания, вызываемые простейшими 819

Глава 324. Первичный амебный менингоэнцефалит 819
Мартин Э. Вейсс (Martin E. Weisse), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)

Глава 325. Амебиаз 822
Чэнди К. Джон (Chandy C. John), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Глава 326. Лямблиоз и балантидиаз 825
Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering)

326.1. *Giardia lamblia* 825

326.2. Балантидиаз 828

Глава 327. Кишечные инфекции, вызываемые спорообразующими простейшими 829
Патриция М. Флинн (Patricia M. Flynn)

Глава 328. Трихомоноз 833
Чэнди К. Джон (Chandy C. John), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Глава 329. Лейшманиоз 835
Питер К. Мелби (Peter C. Melby)

Глава 330. Африканский трипаносомоз (сонная болезнь) 841
Роберт А. Бономо (Robert A. Bonomo), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Глава 331. Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) 844
Роберт А. Бономо (Robert A. Bonomo), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Глава 332. Малярия 850
Питер Дж. Краузе (Peter J. Krause)

Глава 333. Бабезиоз 857
Питер Дж. Краузе (Peter J. Krause)

Глава 334. Токсоплазмоз 859
Рима Мак-Леод (Rima McLeod), Джек С. Ремингтон (Jack S. Remington)

Глава 335. Инфекции, вызываемые *Pneumocystis carinii* 875
Вальтер Т. Хьюз (Walter T. Hughes)

Раздел 13. Гельминтозы 878

Глава 336. Аскаридоз 878
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 337. Анкилостомидозы 880
Питер Дж. Хотез (Peter J. Hotez)

337.1. Кожная форма синдрома larva migrans 882

Глава 338. Трихоцефалез 883
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 339. Энтеробиоз 884
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 340. Стронгилоидоз 886
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 341. Лимфатический филяриатоз 888
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 342. Прочие тканевые нематодозы 889
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 343. Токсокароз (синдром larva migrans, висцеральная и глазная формы) 894
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 344. Трихинеллез 896
Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Глава 345. Шистосомоз 898
Чарльз Х. Кинг (Charles H. King)

Глава 346. Трематодозы (поражение легких, печени и тонкой кишки) 900
Чарльз Х. Кинг (Charles H. King)

Глава 347. Цестодоз 903
Рональд Блэнтон (Ronald Blanton)

Глава 348. Цистицеркоз 906
Рональд Блэнтон (Ronald Blanton)

Глава 349. Эхинококкоз 909
Рональд Блэнтон (Ronald Blanton)

Раздел 14. Профилактические мероприятия 912

Глава 350. Иммунизация 912
Джордже Питер (Georges Peter)

Глава 351. Борьба с инфекциями в медицинских учреждениях 930
Маргарет К. Фишер (Margaret C. Fisher)

Глава 352. Инфекции в детских учреждениях 935
Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering)

Глава 353. Рекомендации при путешествии с детьми за рубеж 939
Чэнди К. Джон (Chandy C. John), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

ЧАСТЬ XIX
КОЖА 951
Гари Л. Дармстэдт (Gary L. Darmstadt), Роберт Сидбури (Robert Sidbury)

Глава 354. Морфология кожи 951

Глава 355. Обследование при заболеваниях кожи 954

355.1. Кожные проявления системных заболеваний 957

Глава 356. Принципы лечения 963

Глава 357. Заболевания кожи у новорожденных 967

Глава 358. Дефекты кожи 971

Глава 359. Эктодермальная дисплазия 975

Глава 360. Сосудистые поражения 977

Глава 361. Невусы кожи 986

Глава 362. Расстройства, сопровождающиеся гиперпигментацией 993

Глава 363. Расстройства, сопровождающиеся гипопигментацией 997

Глава 364. Везикулярные и буллезные поражения 1002

Глава 365. Экзематозные поражения 1013

Глава 366. Фотодерматозы 1019

Глава 367. Заболевания эпидермиса 1026

Глава 368. Расстройства кератинизации 1035

Глава 369. Заболевания дермы 1042

Глава 370. Заболевания подкожной клетчатки 1052

Глава 371. Заболевания потовых желез 1056

Глава 372. Поражение волос 1061

Глава 373. Поражение ногтей 1067

Глава 374. Поражение слизистых оболочек 1071

Глава 375. Бактериальные инфекции кожи 1073

Глава 376. Грибковые инфекции кожи 1088

Глава 377. Вирусные инфекции кожи 1097

Глава 378. Укусы членистоногих и заболевания, вызываемые членистоногими-эктопаразитами 1100

Глава 379. Угри 1108

Глава 380. Опухоли кожи 1114

Глава 381. Дерматозы, связанные с расстройством питания 1118

Предметный указатель 1121

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие друзья!

Перед вами одно из самых необычных медицинских изданий — «Педиатрия по Нельсону».

В чем его необычность? Это 17-е издание Руководства, которое выходит в свет более 60 лет. Каждое новое издание дополняется последними научными достижениями и установленными фактами. Это, скорее, компактная энциклопедия, чем просто Руководство. Каждый раздел содержит главы по анатомии и физиологии, как нормальной, так и патологической, лабораторным, функциональным и инструментальным методам обследования, лекарственным и немедикаментозным методам лечения.

Хотя Руководство называется «Педиатрия по Нельсону», оно включает в себя сведения практически для всех специалистов, работающих с детьми от рождения до 18 лет — детских оториноларингологов, офтальмологов, аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, кардиологов, ревматологов, эндокринологов, психоневрологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, урологов, гинекологов, гематологов, онкологов, ортопедов, стоматологов, пульмонологов, дерматологов и многих других.

Вы найдете здесь и труднодоступную информацию — по трансплантации органов и тканей, тропическим и паразитарным заболеваниям, редким наследственным болезням и порокам развития.

Подробно представлены также вопросы этики и деонтологии, гигиены детей и подростков (в том числе, оценки физического развития детей), социальной педиатрии (сведения о заболеваемости и смертности, проблемы лишения родительской опеки, жестокого обращения с детьми и еще множество проблем, возникающих у детей в современном обществе), организации медицинской помощи детям на разных этапах.

Конечно, Руководство отличается от отечественной литературы по педиатрии своей необычной структурой, терминологией, подходами к терапии и другим. Выявляются и несоответствия классификации болезней МКБ-10. При подготовке издания на русском языке предприняты попытки приблизить Руководство к существующим в нашей стране требованиям и стандартам. Для удобства использования издатели разделили руководство на 5 томов, поэтому изменилось и оглавление.

Редакция не сомневается, что при чтении и изучении Руководства у читателей возникнут замечания, и заранее выражает признательность за все указания, которые будут сделаны в ваших письмах или на нашем сайте.

Не пожалейте времени для прочтения или хотя бы знакомства с «Педиатрией по Нельсону». Врача «делают» не только базовое образование и практический опыт, но и расширение профессионального кру-

гозора. Другая, не совпадающая с вашей, точка зрения или теория не обязательно должна быть принята вами во внимание, но о ней надо хотя бы знать.

Дети больше всех заслуживают того, чтобы мы с вами сделали все, что в наших силах, для защиты их жизней и здоровья.

Желаю вам увлекательного чтения и профессиональных успехов!

Председатель Исполкома Союза педиатров России,
главный специалист-эксперт педиатр
Министерства здравоохранения
и социального развития РФ,
вице-президент РАМН,
директор Научного центра здоровья детей РАМН,
вице-президент Европейской педиатрической ассоциации EPA|UNEPSA,
академик РАМН, профессор
А.А. Баранов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FcR — Fc-рецептор иммуноглобулина
ICAM — внутриклеточная молекула адгезии
MHC — главный комплекс гистосовместимости
NF-κB — ядерный фактор каппа B
NK-клетка — естественный киллер
RANTES — молекулы регуляции при активации, экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами (Regulation-upon-Activation, Normal T Expressed and Secreted)
vWF — фактор фон Виллебранда
АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада
АДА — аденозиндезаминаза
АДГ — антидиуретический гормон
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АТФ — аденозинтрифосфат
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БОЕ-Э — бурстобразующие единицы эритроидного ряда
БРВ — безрецидивная выживаемость
БЦЖ — бацилла Кальметта—Герена
ВВИГ — внутривенное введение иммуноглобулина
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВПГ — вирус простого герпеса
Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГЛ — геморрагическая лихорадка
ГМ-КСФ — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
ДК — дендритные клетки
ДЭТА — диэтилтолуамид
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФН — интерферон
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КИД — комбинированный иммунодефицит
КОЕ — колониеобразующие единицы
КОЕ-Мег — мегакариоцитарные колониеобразующие единицы
КОЕ-Э — эритроидные колониеобразующие единицы
КСФ — колониестимулирующий фактор
КТ — компьютерная томография
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
МБК — минимальная бактерицидная концентрация
М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор
МПК — минимальная подавляющая концентрация
МПО — миелопероксидаза

МРТ — магнитно-резонансная томография
МСЛ — маннозосвязывающий лектин
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОВГГГ — общая вариабельная гипогаммаглобулинемия
ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПДКВ — положительное давление в конце выдоха
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РИФ — реакция иммунофлюоресценции
РСВ — респираторный синцитиальный вирус
РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»
СВО — синдром Вискотта–Олдрича
СКВ — системная красная волчанка
СМЖ — спинномозговая жидкость
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТКИДХ1 — Х-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит
ТКСК — трансплантация кроветворных стволовых клеток
ФНО — фактор некроза опухоли
ФСК — фактор стволовых клеток
ХСА — Х-сцепленная агаммаглобулинемия
ЦВД — центральное венозное давление
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦОГ — циклооксигеназа
ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит

ЧАСТЬ XV ИММУННАЯ СИСТЕМА И ЕЕ НАРУШЕНИЯ

Раздел 1 Оценка состояния иммунной системы

Ребекка Х. Бакли (Rebecca H. Buckley)

Глава 180 Подозрение на иммунодефицит

Дети с повторными инфекционными заболеваниями составляют одну из самых многочисленных групп больных, с которыми сталкиваются врачи. Несмотря на эпидемию СПИДа, подозрения на первичные или вторичные иммунодефициты в таких случаях возникают гораздо чаще, чем это имеет место в действительности. У большинства больных не удается найти никаких нарушений иммунной системы и основная причина высокой распространенности повторных инфекций кроется в контактах с больными в детских учреждениях. С другой стороны, неправомерно частое применение антибиотиков может маскировать классические проявления первичных иммунодефицитов.

Для своевременной диагностики и начала лечения таких нарушений необходима высокая настороженность врача. Состояние иммунной системы у детей следует оценивать не только при явных признаках какого-либо специфического иммунодефицита, но и когда 1) системные или тяжелые бактериальные инфекции (например, сепсис, остеомиелит или менингит) возникают у детей не реже 2 раз в год; 2) бактериальные инфекции дыхательных путей или мягких тканей (например, абсцессы, средний отит или лимфаденит) возникают на протяжение года не менее 3 раз; 3) инфекционные процессы развиваются в необычных местах (например, абсцессы печени или головного мозга); 4) инфекции вызываются необычными возбудителями (например, *Aspergillus, Serratia marcescens, Nocardia* или *Burkholderia cepacia*); 5) возбудители обычны для детского возраста, но заболевания протекают с необычной тяжестью.

Выбору наиболее информативных, надежных и экономичных методов исследования помогает знание особенностей клиники тех или иных иммунологических нарушений. Так, при рецидивах заболеваний, вызванных инкапсулированными бактериями, следует ожидать дефицита антител, фагоцитов или комплемента, тогда как при рецидивах вирусных инфекций (за исключением персистенции энтеровирусов) такие нарушения маловероятны. Дефекты антителообразования, фагоцитоза или белков комплемента не препятствуют росту и развитию детей, если только из-за повторных бактериальных инфекций дыхательных путей не образуются бронхоэктазы или в ЦНС не персистируют энтеровирусы. При нарушении же функции Т-клеток из-за очень раннего возникновения инфекционных заболеваний ребенок обычно отстает в развитии.

Оценку состояния иммунитета следует начинать с подробного изучения анамнеза больного, в том числе семейного и физикального исследования. Правильно выбрав иммунологические пробы, можно без особых затрат исключить большинство

нарушений (табл. 180.1). К наиболее дешевым и весьма информативным показателям относятся количество и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула. Нормальная СОЭ исключает хроническую бактериальную или грибковую инфекцию. Постоянно повышенное число нейтрофилов в отсутствие каких-либо признаков инфекции заставляет предполагать нарушение адгезии лейкоцитов. Нормальное абсолютное число нейтрофилов свидетельствует против врожденной или приобретенной нейтропении и нарушения адгезии лейкоцитов, а нормальное абсолютное число лимфоцитов говорит против тяжелого дефекта Т-клеток. В грудном и раннем детском возрасте число лимфоцитов повышено и в норме. Так, в 9-месячном возрасте, когда у детей чаще всего проявляется тяжелый Т-клеточный иммунодефицит, нижняя граница нормы для лимфоцитов составляет 4500 в 1 мкл (см. т. 2, гл. 142). Исследование эритроцитов на тельца Хауэлла–Жолли помогает диагностировать врожденную асплению. Нормальное количество и форма тромбоцитов исключает синдром Вискотта–Олдрича (СВО). Общий клинический анализ крови из пуповины с вычислением лейкоцитарной формулы дает возможность уже при рождении обнаружить тяжелый комбинированный иммунодефицит и начать лечение, спасающее жизнь больного.

При аномальных результатах любой из этих проб еще до начала лечения (если нет непосредственной угрозы для жизни больного) нужны гораздо более специфические исследования, так как, во-первых, не исключена возможность лабораторных ошибок, а во-вторых, такие исследования могут вскрыть гораздо более сложные нарушения. Детям с повторными или необычными бактериальными инфекциями оценка функции Т-клеток и фагоцитов показана даже при нормальных результатах ориентировочных проб.

В-клетки. Исследования начинают с определения титра изогемагглютининов — антител, преимущественно класса IgM, направленных против полисахаридных эритроцитарных антигенов А и В. Однако в первые 2 года жизни изогемагглютинины могут отсутствовать и в норме, а у больных с группой крови АВ они отсутствуют всегда. Поскольку большинство детей получают адсорбированную коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину (АКДС) с субъединичным коклюшным компонентом, вакцину против *Haemophilus influenzae* типа В и пневмококковую конъюгированную вакцину, результаты определения антител к соответствующим антигенам неинформативны. При низком их титре способность к выработке IgG-антител к белковым антигенам можно оценить, определяя антитела к дифтерийному и столбнячному анатоксинам до

Таблица 180.1

Начальные иммунологические исследования при повторных инфекциях у детей

Общий клинический анализ крови, лейкоцитарная формула и СОЭ	Подсчет абсолютного числа лимфоцитов (нормальное число (см. т. 2, гл. 142) позволяет исключить дефект Т-клеток) Подсчет абсолютного числа нейтрофилов (нормальное число (см. т. 2, гл. 142) исключает врожденную и приобретенную нейтропению и (обычно) обе формы нарушения адгезии лейкоцитов, при которых нейтрофиллез сохраняется даже между инфекционными заболеваниями) Подсчет числа тромбоцитов (нормальное число (см. т. 2, гл. 142) исключает СВО) Определение телец Хауэлла–Жолли (их присутствие свидетельствует об асплении) Определение СОЭ (нормальная скорость позволяет исключить хроническую бактериальную или грибковую инфекцию)
Ориентировочные пробы на дефекты В-клеток	Определение уровня IgA (при нормальном его уровне — определение содержания IgG и IgM) Определение изогемагглютининов Определение титра антител к столбнячному и дифтерийному токсинам, *H. influenzae* и *S. Pneumoniae*
Ориентировочные пробы на дефекты Т-клеток	Подсчет абсолютного числа лимфоцитов (нормальное число позволяет исключить дефект Т-клеток) Внутрикожная проба с *Candida albicans*: 0,1 мл 1:1000 раствора детям старше 6 лет и 0,1 мл 1:100 раствора детям моложе 6 лет
Ориентировочные пробы на дефекты фагоцитов	Подсчет абсолютного числа нейтрофилов Исследование продукции свободных радикалов
Ориентировочная проба на недостаточность комплемента	Исследование гемолитической активности комплемента (CH_{50})

и через 2 нед. после иммунизации дифтерийным анатоксином. Способность реагировать на полисахаридные антигены у детей старше 2 лет оценивают, определяя пневмококковые антитела до и через 3 нед. после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной. Выявляемые антитела принадлежат к классу IgG. Важно, чтобы анализы до и после иммунизации проводились в одной и той же надежной лаборатории.

У больных со значительным или постоянным дефектом В-клеток нарушена продукция антител классов IgM и IgG. Однако нормальный уровень этих антител не исключает недостаточности IgA, преходящей гипогаммаглобулинемии грудных детей или патологических состояний, сопровождающихся потерей белка. Избирательную недостаточность IgA (самый частый дефект В-клеток) можно исключить, определяя уровень IgA в сыворотке крови. Нормальная его концентрация исключает и большинство видов постоянной гипогаммаглобулинемии. При низком содержании IgA следует определять уровень IgG и IgM. У больных, получающих кортикостероиды или теряющих белок (например, при нефротическом синдроме или энтеропатии), способность к продукции антител сохраняется, хотя концентрация IgG часто снижена. Очень высокие уровни иммуноглобулинов того или иного класса предполагают инфицированность ВИЧ или хроническую гранулематозную болезнь.

Клиническое значение легкой или умеренной недостаточности подклассов IgG неизвестно. Действительно, полное отсутствие подклассов IgG1, IgG2, IgG4 и/или IgA1 (из-за делеций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов) не всегда сопровождается клиническими симптомами. Кроме того, низкий уровень IgG2 не исключает нормальной реакции на иммунизацию полисахаридными антигенами. Однако в таких случаях может быть нарушен ответ на белковые антигены, а низкий уровень IgG2 — признак развития общей вариабельной гипогаммаглобулинемии (ОВГГ). Определение подклассов IgG при нормальном уровне иммуноглобулинов показано лишь при недостаточной продукции антител. У детей, полностью лишенных IgG2, антитела к полисахаридным антигенам обычно не образуются; однако это может наблюдаться и при нормальном уровне IgG2. Поэтому определение антител оказывается не менее информативным, но гораздо более дешевым исследованием, чем определение подклассов IgG.

При обнаружении агаммаглобулинемии определяют число В-клеток с помощью проточной цитометрии и окрашенных моноклональных антител к В-клеточным CD-антигенам, обычно к CD19 или CD20. В норме на долю В-клеток приходится примерно 10% лимфоцитов крови. При Х-сцепленной агаммаглобулинемии (ХСА) эти клетки отсутствуют, тогда как при ОВГГ, изолированном дефиците IgA и синдроме гиперпродукции IgG они обычно сохраняются. Это важно иметь в виду, ХСА и ОВГГ наследуются и клинически проявляются по-разному. В первом случае повышена восприимчивость к энтеровирусным инфекциям, тогда как при ОВГГ чаще развиваются аутоиммунные заболевания и наблюдается гиперплазия лимфоидных органов. В отсутствие ХСА в семейном анамнезе необходимо проводить специфические молекулярно-диагностические исследования (см. гл. 182 «Лечение нарушений В-лимфоцитов»). Такие исследования иногда показаны и при других нарушениях иммунитета.

Если на фоне низкой концентрации иммуноглобулинов антителообразование не нарушено, следует проверить, не выводятся ли иммуноглобулины с мочой или калом (например, при нефротическом синдроме, экссудативной энтеропатии с потерей белка или идиопатической кишечной лимфангиэктазии).

Т-клетки. Наиболее экономичная проба на функцию Т-клеток — кожная иммунизация антигенами *Candida*. Взрослым и детям старше 6 лет внутрикожно вводят 0,1 мл 1:1000 раствора активного экстракта *Candida albicans*. При отрицательном результате через 24, 48 и 72 ч пробу повторяют с экстрактом в разведении 1:100. Детям моложе 6 лет сразу вводят экстракт в разведении 1:100. Положительный результат пробы (местная гиперемия, уплотнение кожи более 10 мм в диаметре через 48 ч и сохранение реакции дольше 24 ч) практически исключает любые первичные дефекты Т-лимфоцитов и делает ненужными дальнейшие дорогостоящие исследования *in vitro*, такие как фенотипирование лимфоцитов или оценку их ответа на митогены.

Общее количество Т-клеток и их субпопуляций определяют с помощью проточной цитометрии с окрашенными моноклональными антителами к специфическим поверхностным Т-клеточным антигенам — CD2, CD3, CD4 и CD8. Такие определения особенно необходимы при лимфопении, поскольку

ранняя диагностика тяжелого комбинированного иммунодефицита у детей позволяет вовремя провести трансплантацию костного мозга, которая приводит к успеху более чем в 95% случаев. На долю CD3 Т-клеток обычно приходится 70% лимфоцитов периферической крови. Количество CD4 Т-клеток (хелперов) в норме примерно в 2 раза превышает число CD8 (цитотоксических) Т-клеток. Поскольку при тяжелом иммунодефиците фенотип Т-клеток может оставаться нормальным, гораздо важнее (и дешевле) исследовать их функцию. К стимуляции Т-клеток приводит взаимодействие их антигенраспознающих рецепторов (TCR) с антигеном, располагающимся в углублении молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC). Однако взаимодействие TCR с митогенами (фитогемагглютинином (ФГА), конкавалином А (КонА) или митогеном фитолакки (PWM)) не требует участия молекул MHC. На 3–5-е сутки инкубации с митогеном определяют пролиферацию Т-клеток по включению меченого тимидина в их ДНК. Способность Т-клеток к стимуляции можно таким же образом исследовать и в присутствии антигенов (например, *Candida* или столбнячного анатоксина), а также аллогенных клеток. Кроме того, можно определять цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами под действием митогенов (см. бокс 181.1).

Фагоциты. О функции фагоцитов, нарушение которой следует предполагать у больных с рецидивирующими стафилококковыми абсцессами или грамотрицательными инфекциями, можно судить по продукции свободных радикалов под действием форболового эфира. Продукцию свободных радикалов определяют с помощью проточной цитометрии с красителем родамином. Этот способ вытеснил ранее применявшийся метод с нитросиним тетразолием, дающий менее воспроизводимые результаты. Нарушение адгезии лейкоцитов достаточно легко обнаружить с помощью проточной цитометрии с моноклональными антителами к CD18, CD11 (LAD1) или CD15 (LAD2).

Количество естественных киллеров (NK-клеток) также можно определить с помощью проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к специфическим поверхностным антигенам NK-клеток, обычно к CD16 или CD56. Их функцию оценивают по выделению меченого хрома из линии клеток K562 эритролейкоза человека, которые погибают под действием NK-клеток.

Дефекты фагоцитов могут иметь разные молекулярные причины. При хронической гранулематозной болезни обнаружены мутации генов, кодирующих четыре разных компонента цепи транспорта электронов. Для генетического консультирования важно знать, каким молекулярным типом этой болезни страдает данный больной (один тип наследуется сцеплено с Х-хромосомой, а три остальные — аутосомно-рецессивно). Это имеет значение также для пренатальной диагностики и определения перспектив генной терапии. Нарушение адгезии лейкоцитов следует диагностировать как можно раньше, поскольку в таких случаях трансплантация костного мозга спасает жизнь больного. Дефицит NK-клеток, обнаруженный при проточной цитометрии с антителами к LAD1, следует подтверждать оценкой функции этих клеток; в отсутствие молекул адгезии NK-клетки на клетки-мишени не действуют.

Комплемент. Нарушения в системе комплемента наиболее надежно диагностируются путем определения CH_{50}. Этот биологический метод позволяет судить о гемолитической активности системы комплемента и дает аномальные результаты при недостатке хотя бы одного из компонентов комплемента. Для генетической недостаточности системы комплемента характерны крайне низкие значения CH_{50}. Однако наиболее частая причина снижения этого показателя — нарушение правил транспортировки проб крови в лабораторию. Существуют коммерческие наборы для иммунологического определения C3 и C4, но другие компоненты этой системы обычно определяют лишь в научных целях. Тем не менее крайне важно выяснить, какой из компонентов отсутствует у данного больного, поскольку дефицит компонентов, действующих на ранних и на поздних этапах, определяет разную подверженность болезням. Для генетического консультирования не менее важен способ наследования дефекта. Недостаточность пропердина наследуется сцеплено с Х-хромосомой, тогда как дефицит всех других компонентов наследуется аутосомно. Определение C4 позволяет диагностировать наследственный отек Квинке.

Литература

Altman P. L. Blood leukocyte values: Man. In: Blood and Other Body Fluids / D. S. Dittmer (ed.). —Washington DC: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1961.

Fleisher T. A. Evaluation of the potentially immunodeficient patient. Adv Intern Med 1996; 41: 1–30.

Heffelfinger J. D., Davis T. E., Gebrian B. et al. Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 108–12.

Holland S. M., Gallin J. I. Evaluation of the patient with recurrent bacterial infections. Annu Rev Med 1998; 49: 185–99.

Johnston R. B. Recurrent bacterial infections in children. N Engl J Med 1984; 310: 1237–43.

Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999; 118: 1–28.

Shannon D. C., Johnson G., Rosen F. S. Cellular reactivity to Candida albicans antigen. N Engl J Med 1966; 275: 690–3.

Раздел 2
Системы Т-, В- и NK-клеток

Ребекка Х. Бакли (Rebecca H. Buckley)

Глава 181
Т-лимфоциты, В-лимфоциты и NK-клетки

Защиту организма от инфекционных агентов обеспечивают физические барьеры (кожа, слизистые оболочки и реснитчатый эпителий) и различные компоненты иммунной системы. Последняя состоит из Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных и фагоцитирующих клеток, а также белков комплемента. Иммунная система защищает организм также от аутоиммунных заболеваний и развития злокачественных опухолей.

Лимфопоэз у плода

Развитие лимфоидной системы. Иммунная система человека развивается из ткани первичной кишки. Полипотентные кроветворные стволовые клетки впервые появляются в желточном мешке на 2,5–3-й неделе внутриутробного развития и на 5-й неделе мигрируют в печень плода. Позднее они попадают в костный мозг, где и остаются на протяжении всей жизни (рис. 181.1). Из этих клеток образуются лимфоидные стволовые клетки, которые в зависимости от локализации дифференцируются в Т-, В- и NK-клетки. В середине I триместра беременности у плода образуются первичные лимфоидные органы (тимус и костный мозг), а вскоре и вторичные — селезенка, лимфатические узлы, миндалины, пейеровы бляшки и *lamina propria*. В этих органах дифференцировка Т-, В- и NK-лимфоцитов из стволовых клеток продолжается в течение всей жизни. Как для органогенеза, так и для клеточной дифференцировки необходимо взаимодействие поверхностных молекул лимфоидных клеток с их микроокружением. Многочисленность и разнообразие этих поверхностных молекул отражена в международной классификации дифференцировочных антигенов, которые носят название *кластеров дифференцировки* (*CD*) (табл. 181.1).

Т- и В-лимфоциты — единственные компоненты иммунной системы, способные распознавать специфические антигены; именно из них образуются клетки памяти (адаптивный иммунитет). Из кроветворных стволовых клеток образуются и NK-клетки, которые также являются лимфоцитами. Они защищают организм от вирусных инфекций, уничтожают опухолевые клетки и участвуют в регуляции иммунных реакций. Белки, синтезируемые и секретируемые Т- и В-лимфоцитами и NK-клетками, а также взаимодействующими

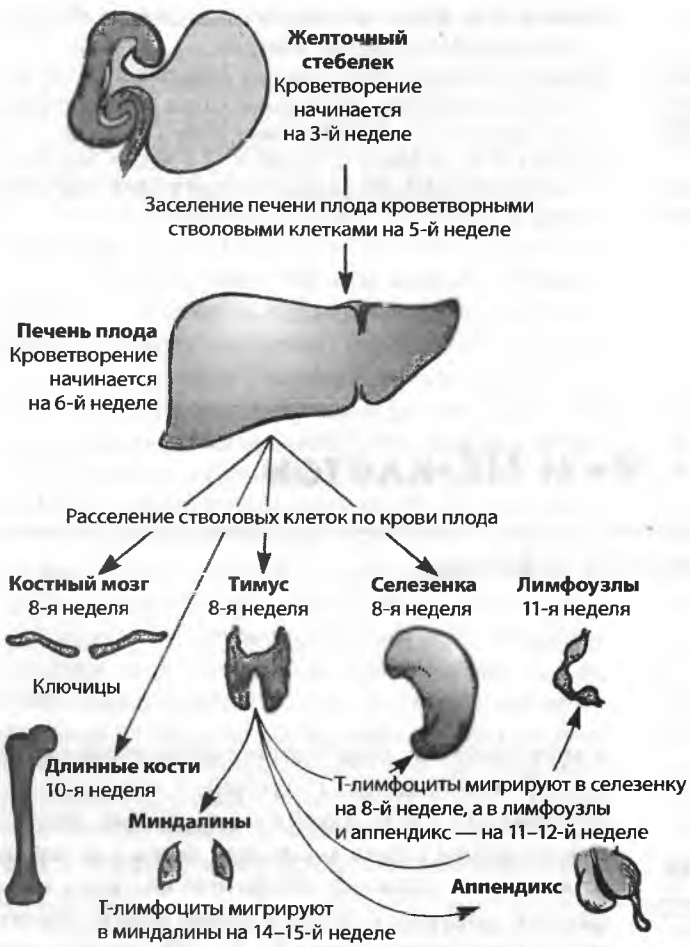


Рис. 181.1. Пути миграции кроветворных стволовых клеток и зрелых лимфоцитов в процессе эмбрионального развития человека (*Haynes B. E., Denning S. M.* Lymphopoesis. In: Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. / G. Stamatoyannopoulis, A. Nienhuis, P. Majerus, H. Varmus (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994)

Таблица 181.1

CD-классификация некоторых поверхностных молекул лимфоцитов

CD	Другие названия	Клетки	Функция
CD1	T6	Корковые тимоциты, клетки Лангерганса	Представление антигенов клеткам-носителям TCRγδ
CD2	Рецептор SRBC	Т- и NK-клетки	Связывание LFA-3 (CD58); альтернативный путь активации Т-клеток
CD3	T3. Leu 4	Т-клетки	Ассоциация с TCR; проведение сигнала от TCR
CD4	T4, Leu 3a	Т-клетки-хелперы	Рецептор HLA класса II; ассоциация с p56-*lck* тирозинкиназой
CD7	3A1, Leu 9	Т- и NK-клетки и их предшественники	Участвует в стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов
CD8	T8, Leu 2a	Цитотоксические Т-клетки и 30 % NK-клеток	Рецептор HLA класса I; ассоциация с p56-*lck* тирозинкиназой
CD10	cALLA	Предшественники В-клеток	Расщепление пептидов
CD11a	LFA-1a α-цепь	Т-, В- и NK-клетки	Совместно с CD18, лиганд для молекул клеточной адгезии (ICAM) 1, 2 и 3
CD11b,c	MAC-1, CR3; CR4	NK-клетки	Совместно с CD18, рецептор C3bi
CD16	FcRγIII	NK-клетки	Fc-рецептор для IgG

Окончание табл. 181.1

CD	Другие названия	Клетки	Функция
CD19	B4	В-клетки	Регулирует активацию В-лимфоцитов
CD20	B1	В-клетки	Участвует в активации В-лимфоцитов
CD21	B2	В-клетки	Рецептор C3d и вируса Эпштейна–Барр
CD34	My10	Клетки-предшественницы	Неизвестна
CD40	CD40	В-клетки и моноциты	После связывания инициирует переключение синтеза классов иммуноглобулинов
CD45	Общий лейкоцитарный антиген, T200	Все лейкоциты	Тирозинфосфатаза, регулирующая активацию лимфоцитов; изоформа CD45RO — маркер Т-клеток памяти, изоформа CD45RA — маркер недифференцированных Т-лимфоцитов
CD56	N-CAM, NKH-1	NK-клетки	Участвует в гомотипной адгезии NK-клеток
CD154	Лиганд CD40, gp39	Активированные CD4 Т-лимфоциты	Связывается с CD40 на В-лимфоцитах и инициирует переключение синтеза классов иммуноглобулинов

◆ **Бокс 181.1.** Функциональная классификация цитокинов*

Цитокины, участвующие в неспецифических иммунных реакциях

Интерфероны типа I — ИФН-α и ИФН-β — ингибируют репликацию вирусов, ингибируют пролиферацию клеток, активируют NK-клетки, усиливают экспрессию молекул MHC класса I

ФНО-α — участвует в реакции на грамотрицательные бактерии и другие инфекционные агенты

ИЛ-1α и -β — участвуют в воспалительной реакции на инфекционные агенты

ИЛ-1Rα — природный антагонист ИЛ-1, блокирует сигналы, передаваемые ИЛ-1

ИЛ-6 — участвует в развитии и регуляции воспалительных реакций

Хемокины (ИЛ-8, белок хемотаксиса моноцитов-1, группа белков RANTES и др.) — участвуют в хемотаксисе и активации лейкоцитов

Цитокины, регулирующие пролиферацию и активность лимфоцитов

Иммуностимуляторы

ИЛ-1 — участвует в активации Т-лимфоцитов

ИЛ-2 — фактор роста Т-, В- и NK-клеток; активирует эффекторные клетки

ИЛ-4 — фактор роста Т- и В-лимфоцитов, стимулирует продукцию IgE, усиливает экспрессию молекул MHC класса I и II и FcRεII на поверхности макрофагов; увеличивает субпопуляцию Th2-клеток

ИЛ-5 — стимулирует пролиферацию и активность В-лимфоцитов

ИЛ-6 — фактор роста В-лимфоцитов

ИЛ-7 — фактор клеток стромы; фактор роста предшественников В- и Т-лимфоцитов, Т-клеточный гомеостатический фактор

ИЛ-9 — фактор роста Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток

ИЛ-10 — фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов

ИЛ-12 — увеличивает субпопуляцию Th1-клеток, активирует эффекторные клетки

ИЛ-13 — фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов; стимулирует продукцию IgE; усиливает экспрессию молекул MHC класса I и II и FcRεII на поверхности макрофагов

ФНО-β — стимулирует функцию эффекторных клеток

ИЛ-15 — фактор роста NK-клеток

ИЛ-18 — индуцирует продукцию ИФН-γ, ГМ-КСФ и ФНО-α иммунокомпетентными клетками

ИФН-γ — активирует макрофаги и NK-клетки; усиливает экспрессию молекул MHC класса I и II, ингибирует продукцию IgE, стимулируемую ИЛ-4 или ИЛ-13

Иммуносупрессоры

ИЛ-1Rα — регулирует активность ИЛ-1

ТФР-β — противодействует реакциям лимфоцитов

ИЛ-10 — ингибирует активность Th1-клеток

ИФН-α/β — ингибируют продукцию ИФН-γ

Цитокины, регулирующие кроветворение

ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ — колониестимулирующие факторы

Эритропоэтин — дифференцировка клеток эритроидного ростка

ИЛ-3, фактор стволовых клеток, рецептор *c-kit* — регуляция развития стволовых клеток

ИЛ-4 — созревание тучных клеток

ИЛ-5 — дифференцировка и пролиферация эозинофилов

ИЛ-6 — дифференцировка В-лимфоцитов

ИЛ-7 — дифференцировка В- и Т-лимфоцитов

ИЛ-8 — способствует выживанию клеток при действии цитокинов, регулирующих кроветворение

ИЛ-11 — увеличивает число тромбоцитов у больных, получающих химиотерапию
ИЛ-12 — стимулирует пролиферацию и активирует находящиеся в покое NK-клетки
ИЛ-15 — стимулирует пролиферацию и активирует находящиеся в покое NK-клетки
ИЛ-21 — снижает жизнеспособность NK-клетки

Провоспалительные цитокины

ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6 — участвуют в синтезе белков острой фазы воспаления и механизмах воспаления, шока и гибели клеток
ИЛ-12 — стимулирует продукцию ИФН-γ Т- и NK-клетками
ИЛ-17 — через хемокины увеличивает количество и активность нейтрофилов дыхательных путей
ИЛ-18 — индуцирует синтез ИФН-γ, ГМ-КСФ, ФНО-α, усиливает экспрессию рецепторов хемокинов

Противовоспалительные цитокины

ИЛ-4 — снижает продукцию ФНО м ИЛ-1, индуцируемую эндотоксинами
ИЛ-6 — ингибирует продукцию ФНО
ИЛ-10 — подавляет функции лимфоцитов и продукцию провоспалительных цитокинов; аитиатерогенный фактор
ИЛ-11 — обладает защитным эффектом при воспалении слизистой оболочки толстой кишки, кожи и суставов
ИЛ-13 — угнетает функции макрофагов, тормозит продукцию провоспалительных цитокинов
ТФР-β — обладает иммуносупрессивными эффектами, ингибирует экспрессию генов ИЛ-1 и ФНО
ИЛ-1Rα — конкурирует с ИЛ-1 за связывание с поверхностными рецепторами клеток и блокирует рецепторы ИЛ-1
ФНОsR — растворимый рецептор ФНО. Связывая ФНО, препятствует его взаимодействию с клетками-мишенями

---

* Список не полный.

Примечание: ФСК — фактор стволовых клеток; ИФН — интерферон; RANTES (Regulation-upon-Activation, Normal T Expressed and Secreted) — молекулы регуляции при активации, экспрессируемые и секретируемые нормальными Т-лимфоцитами; FcR — Fc-рецептор иммуноглобулина; ГМ-КСФ — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; М-КСФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Whiteside T. L. Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease J Clin Immunol 1994; 14: 327–9.

с ними клетками, называются *цитокинами*. Некоторые из этих белков получили название *интерлейкинов* (*ИЛ*) (бокс 181.1). Цитокины играют роль ауто-, пара- и эндокринных факторов, способствующих дифференцировке и пролиферации клеток иммунной системы.

Созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов. На 4-й неделе внутриутробной жизни из эктодермы третьей жаберной дуги и эндодермы третьего глоточного кармана образуется первичная закладка тимуса. На 7–8-й неделе правая и левая его части перемещаются каудально и сливаются друг с другом. На 8-й неделе предшественники Т-лимфоцитов из печени плода через кровь начинают поступать в окружающую тимус мезенхиму. Эти *про-Т-лимфоциты* идентифицируют по поверхностным белкам CD7 и CD34. К 8–8,5 нед. гестации CD7-клетки обнаруживаются уже в самом тимусе, причем на некоторых из них экспрессируются также CD4 и CD8. Первый из этих маркеров характерен для зрелых Т-лимфоцитов-хелперов (Th), а CD8 — для зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток. Кроме того, на некоторых клетках присутствуют одиночные цепи (β, δ или γ) антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов (TCR, Ti), но не полные TCR.

Зрелые TCR представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух цепей — либо α и β, либо γ и δ. TCR экспрессируются на клеточной поверхности вместе с CD3, образуя комплекс из пяти полипептидных цепей — γ, δ, ε, ζ и η. Рекомбинация гена TCR осуществляется путем слияния крупных отдаленных друг от друга сегментов ДНК. Эти сегменты называются *V* (*вариабельным*), *D* (*дополнительным*) *и J* (*соединяющим*), причем каждый из них имеет ряд вариантов. Сегменты VDJ присоединяются к константной области α-гена, а сегменты VJ — к β-гену, завершая строение генов, кодирующих TCR. Случайная комбинация сегментов и определяет, в основном, огромное разнообразие TCR, придавая им способность распознавать миллионы различных антигенов. Рекомбинация генов TCR регулируется ферментами RAG-1 и RAG-2 (*рекомбиназы, активирующие гены*), а также другими ферментами. При тяжелом комбинированном иммунодефиците у мышей и некоторых людей процесс рекомбинации нарушен. Рекомбинация генов TCR знаменует собой превращение про-Т-лим-

фоцитов в пре-Т-лимфоциты. Этот процесс начинается вскоре после заселения тимуса стволовыми клетками. На 8–10-й неделе внутриутробной жизни начинают формироваться Т-лимфоциты с разной функцией. На 9,5–10-й неделе более 95% тимоцитов экспрессирует CD7, CD2, CD4, CD8 и цитоплазматический CD3, а примерно 30% — внутренний антиген клеток коркового вещества тимуса. К 10-й неделе 25% тимоцитов обладают TCRαβ. Число таких тимоцитов в ходе эмбрионального развития постепенно увеличивается и после рождения превышает 95%.

По мере экспрессии TCR начинаются процессы позитивной и негативной селекции клеток коркового вещества тимуса. *Позитивная селекция* происходит путем взаимодействия незрелых тимоцитов (слабо экспрессирующих TCR) с MHC на эпителиальных клетках тимуса. В результате активируются и созревают только те тимоциты, рецепторы которых способны взаимодействовать с чужеродными антигенами, представляемыми им антигенами MHC. Зрелые тимоциты, прошедшие процесс селекции, экспрессируют либо CD4, либо CD8. Первые способны взаимодействовать с чужеродными антигенами, представляемыми молекулами HLA класса II, а вторые — с антигенами, представляемыми классом I HLA. Затем начинается *негативная селекция*, обусловленная взаимодействием выживших тимоцитов, экспрессирующих значительно большее количество TCR, с пептидами хозяина, представляемыми HLA классов I и II, которые присутствуют на поступивших из костного мозга макрофагах, дендритных клетках и, возможно, В-лимфоцитах. Взаимодействие с этими антигенами включает программу *апоптоза* (запрограммированной гибели) аутореактивных тимоцитов. Клетки коркового вещества тимуса плода относятся к числу наиболее быстро делящихся клеток организма; их количество за 2 нед. после заселения тимуса стволовыми клетками возрастает в 100 000 раз. По мере их созревания происходят процессы селекции, в результате которых 97% этих клеток погибает. Выжившие клетки несут на своей поверхности либо только CD4, либо только CD8, но не оба этих антигена и мигрируют в мозговое вещество тимуса.

Одновременно с появлением тимоцитов, обладающих только одним дифференцировочным антигеном, развиваются и функции Т-лимфоцитов, но до их выхода из тимуса эти клетки остаются незрелыми. Одна стволовая клетки дает начало примерно 3000 зрелых клеток мозгового вещества тимуса. Они устойчивы к лизирующему эффекту кортикостероидов. На 11–12-й неделе внутриутробной жизни Т-лимфоциты начинают покидать тимус, заселяя селезенку, лимфатические узлы и аппендикс, а на 14–15-й неделе — и миндалины. Наибольшее их количество скапливается в корковом веществе лимфатических узлов, вокруг артериол селезенки и в лимфе грудного лимфатического протока. Клетки, недавно покинувшие тимус, одновременно экспрессируют изоформы CD45RA и CD62L (L-селектин). Рекомбинация генов TCR в ходе этого процесса приводит к образованию в качестве побочного продукта круговых эписом, которые обнаруживаются в Т-лимфоцитах, недавно покинувших тимус. В Т-лимфоцитах, созревающих вне тимуса, эписомы отсутствуют. Молекула адгезии, L-селектин, взаимодействует с углеводными компонентами специфических участков кровеносных сосудов. Такие участки (венулы с высоким эпителием) присутствуют в периферических лимфоидных органах, что и определяет задержку лимфоцитов в них. К 12-й неделе внутриутробной жизни Т-лимфоциты приобретают способность к пролиферации под действием растительных лектинов, таких как ФГА и КонА, и аллогенных клеток; антигенсвязывающие Т-лимфоциты появляются на 20-й неделе. Тельца Гассаля (завитки полностью дифференцированных эпителиальных клеток мозгового вещества тимуса) впервые обнаруживаются на 16–18-й неделе внутриутробной жизни.

Созревание и дифференцировка В-лимфоцитов. Параллельно дифференцировке Т-лимфоцитов начинается созревание В-лимфоцитов в печени плода. На 8-й неделе внутриутробной жизни стволовые CD34-клетки из печени заселяют костный мозг ключиц, а на 10-й неделе появляются и в костном мозге длинных костей (см. рис. 181.1). *Антигеннезависимые* стадии созревания В-лимфоцитов различают по характеру перестройки генов иммуноглобулинов и поверхностным белкам этих клеток. Первым потомком полипотентной стволовой клетки, из которой развиваются В-лимфоциты, является *про-В-лимфоцит*, который идентифицируют по наличию на его поверхности как CD34, так и CD10; гены иммуноглобулинов в нем остаются в зародышевом состоянии (рис. 181.2). Для следующей стадии (*пре-пре-В-лимфоциты*) характерна перестройка генов иммуноглобулинов, но еще не

происходит экспрессии тяжелых цепей иммуноглобулинов (μ) в цитоплазме и поверхностные (секреторные) IgM (sIgM) еще отсутствуют. Кроме CD34 и CD10, на поверхности таких клеток появляются CD19 и CD40, а несколько позднее — CD73, CD22, CD24 и CD38. В цитоплазме *пре-В-лимфоцитов* (следующая стадия) возникают тяжелые цепи μ, но sIgM все еще отсутствует, поскольку не синтезируются легкие цепи иммуноглобулинов. На этой стадии клетки продолжают экспрессировать все те молекулы CD, который имелись ранее, за исключением CD34 и CD10, и появляется еще один поверхностный маркер CD21. На стадии *незрелых В-лимфоцитов* происходит перестройка генов легких цепей иммуноглобулинов, появляются sIgM (но не sIgD). Экспрессия CD38 прекращается, но все другие молекулы CD сохраняются. Антигеннезависимые стадии созревания завершаются образованием *зрелых, или девственных, В-лимфоцитов*, на поверхности которых присутствует и sIgM, и sIgM. Появляется и новый поверхностный маркер — CD23. Пре-В-лимфоциты обнаруживаются в печени 7-недельного плода, В-лимфоциты с $sIgM^+$ и $sIgG^+$ — между 7-й и 11-й неделей, а В-лимфоциты с $sIgD^+$ и $sIgA^+$ — на 12–13-й неделе. На 14-й неделе процент лимфоцитов в периферической крови, несущих на sIgM и sIgD, не отличается от такового в пуповинной крови и несколько превышает их долю в крови взрослого человека.

Антигензависимая дифференцировка зрелых В-лимфоцитов начинается после их стимуляции антигеном. Эта стимуляция осуществляется через рецепторы, роль которых выполняют поверхностные иммуноглобулины. Под действием антигенов В-лимфоциты и их потомки дифференцируются в $CD27^+$-клетки памяти (для каждого конкретного антигена) и плазматические клетки, которые синтезируют и секретируют антигенспецифические иммуноглобулины, т. е. антитела. Активация В-лимфоцитов индуцирует синтез цитидиндезаминазы, при недостаточности которой (как это имеет место при одной из форм аутосомно-рецессивного синдрома гиперпродукции IgM) не происходит переключения синтеза классов иммуноглобулинов и обра-

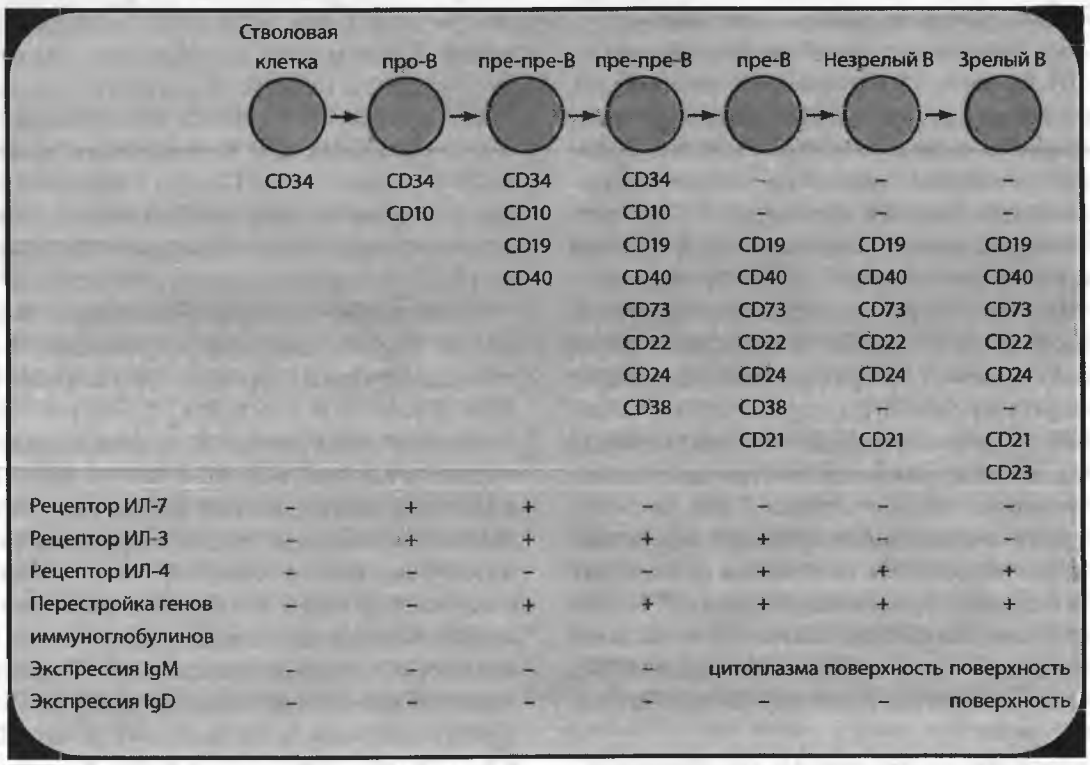


Рис. 181.2. Антигеннезависимое созревание В-лимфоцитов человека (*Haynes B. E., Denning S. M.* Lymphopoesis. In: Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. / G. Stamatoyannopoulis, A. Nienhuis, P. Majerus, H. Varmus (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994)

зуются только антитела класса IgM. По строению тяжелых цепей различают пять *изотипов* (*классов*) *иммуноглобулинов* — IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. Наиболее важную роль в защите от инфекционных агентов играют IgG и IgM. Только они способны фиксировать комплемент. Крупные молекулы IgM остаются главным образом в крови, тогда как IgG проникают во все биологические жидкости. IgA присутствуют в экскретируемых средах (секретах ЖКТ, дыхательных и мочеполовых путей). Главная функция IgE, которые присутствуют как во внутренних, так и экскретируемых средах, состоит в защите от паразитов. IgE принадлежит основная роль и в развитии аллергических реакций немедленного типа, поскольку базофилы и тучные клетки обладают высокоаффинным рецептором этого иммуноглобулина. Значение IgD пока остается неясным. Иммуноглобулины разделяются на подклассы (по дополнительным особенностям своих тяжелых цепей): четыре подкласса IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) и два подкласса IgA (IgA1 и IgA2). Каждый из этих подклассов выполняет свою биологическую функцию (например, с полисахаридными антигенами взаимодействуют преимущественно антитела подкласса IgG2). IgM и IgE начинают секретироваться уже у 10-недельного плода, а IgG — у 11–12-недельного. Важно помнить, что дифференцировка В-лимфоцитов из полипотентных стволовых клеток происходит не только при онтогенезе, но и в течение всей жизни.

Хотя В-лимфоциты относительно рано приобретают способность синтезировать и секретировать иммуноглобулины, отдельные плазматические клетки появляются в лимфоидной ткани плода только после 20-й недели беременности. Это объясняется стерильностью среды в матке. На 5-м месяце внутриутробной жизни можно обнаружить большое количество пейеровых бляшек, а плазматические клетки находят в lamina propria у 25-недельного плода. До рождения в лимфатических узлах присутствуют только первичные фолликулы.

Примерно с 12-й недели беременности в кровь плода через плаценту начинает поступать IgG. Его концентрация в сыворотке пуповинной крови приближается к таковой в сыворотке матери. IgG — единственный иммуноглобулин, относительно легко проникающий через плаценту. Из четырех подклассов IgG слабее всего проникает IgG2. Сыворотка пуповинной крови содержит также небольшое количество IgM (10% его уровня у взрослых) и несколько нанограммов IgA, IgD и IgE. Поскольку для этих иммуноглобулинов плацента непроницаема, они, по-видимому, образуются в организме плода. Отсюда следует, что в «стерильный» плод некоторые антигены поступают из крови матери, вызывая у него иммунные реакции. Действительно, при диффузном нейродермите у грудных детей иногда обнаруживаются антитела к антигену яичного белка, с которым ребенок ранее не встречался. По всей вероятности, синтез таких антител (класса IgE) индуцируется у плода антигенами пищи матери.

Созревание NK-клеток. Активные NK-клетки обнаруживаются в печени плода на 8–11-й неделе беременности. Их созревание происходит в костном мозге и не требует дифференцировки в тимусе, хотя они и присутствуют в этом органе. От цитотоксических Т-лимфоцитов их отличает способность лизировать клетки-мишени без участия молекул HLA (неклассическая цитотоксичность). NK-клетки имеют также на своей поверхности рецепторы, ингибирующие их киллерную активность. Эти рецепторы узнают определенные HLA и тормозят гибель нормальных аллогенных клеток по четырем специфическим механизмам. Генетический локус, контролирующий эти механизмы, отличается от обычных аллоантигенных локусов HLA, хотя и локализуется на той же хромосоме 6. В отличие от Т- и В-лимфоцитов, в процессе созревания NK-клеток гены их рецепторов не перестраиваются. Практически все NK-клетки экспрессируют CD56, более 90% несут на поверхности CD16 (FcγRIII). К другим поверхностным молекулам NK-клеток относятся CD57 (50–60% клеток), CD7 и CD2 (70–90%), а также CD8 (30–40%) (см. табл. 181.1). Хотя NK-клетки частично разделяют общие поверхностные антигены с Т-лимфоцитами и клетками миелоидного ростка, взаимосвязь между этими клетками в процессе созревания остается неясной. У больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом и резко сниженным уровнем Т- и В-лимфоцитов может быть избыток NK-клеток, а у некоторых больных, у которых полностью отсутствую NK-клетки, созревание Т- и В-лимфоцитов может протекать нормально. Поступающие из костного мозга в кровь NK-клетки попадают в селезенку; в лимфатических узлах их очень мало. В норме на их долю приходится 10% лимфоцитов крови. В крови пуповины их процент несколько ниже.

Взаимодействие клеток иммунной системы. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток играет ключевую роль на всех этапах иммунного ответа. В отличие от рецепторов В-лимфоцитов (иммуноглобулинов), распознающих нативные антигены, TCR способны распознавать только переработанные антигенные пептиды, представляемые им молекулами HLA класса I, такими как HLA-A, -B и -C, и класса II (HLA-DR, -DP и DQ), присутствующими на антигенпредставляющих клетках (АПК). В белковых молекулах HLA имеются углубления, по форме соответствующие переработанным пептидам. Молекулы HLA класса I экспрессируются большинством ядерных клеток организма, а молекулы HLA класса II — макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. В углубления молекул HLA класса I попадают пептиды, образующиеся при деградации внутриклеточных белков, а также вирусные пептиды, если клетка поражена вирусом. В углублениях молекул HLA класса II располагаются пептиды из экзогенных антигенов, таких как белки вакцин и бактерий. АПК (макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты) захватывают эти белки, разрушают их и выставляют на клеточной поверхности в углублениях молекул HLA класса II. TCR функционально и физически связаны с сигнальным комплексом CD3, и взаимодействие TCR с антигенами, представленными АПК, стимулирует продукцию цитокинов Т-лимфоцитами и пролиферацию этих клеток.

Т-лимфоциты обладают двумя основными функциями: 1) выделяемые ими цитокины, а также находящиеся на их мембране молекулы, взаимодействуя с поверхностными молекулами В-лимфоцитов, индуцируют продукцию антител В-лимфоцитами; 2) Т-лимфоциты уничтожают зараженные вирусом или опухолевые клетки. Выполнение этих функций требует связывания Т-лимфоцитов с АПК или клетками-мишенями. В таком высокоаффинном связывании участвуют не только TCR, но и другие поверхностные молекулы Т-лимфоцитов. Так, CD4 Th-клеток прямо связывается с молекулами HLA класса I на АПК, а CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов — на клетках-мишенях. Белки CD4 и CD8 непосредственно участвуют в активации Т-лимфоцитов, так как сопряжены с внутриклеточной тирозинкиназой p56-*lck*. Проведение сигнала в Т-лимфоцит регулируется тирозинфосфатазной активностью цитоплазматического домена CD45, поскольку p56-*lck* служит субстратом для этого фермента. Усиление или ослабление активности Т-лимфоцитов зависит от изоформы CD45 на их поверхности (CD45RO на Т-клетках памяти, CD45RA на девственных Т-лимфоцитах). Мембранная молекула Т-лимфоцитов LFA-1 связывается с молекулой ICAM-1, теперь обозначаемой как CD54, а CD2 — с LFA-3 (CD58) на поверхности АПК. После адгезии с АПК Th-клетки начинают продуцировать интерлейкины и усиливается экспрессия их поверхностных молекул, таких как лиганд CD40 (CD154). Эти процессы приводят к стимуляции В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов.

При **первичном иммунном ответе** нативный антиген поступает в лимфатический узел, дренирующий место заражения, поглощается специализированными фолликулярными дендритными клетками и экспрессируется на их поверхности. С ним взаимодействует специфический для данного антигена sIg зрелых В-лимфоцитов. При высоком сродстве sIg к антигену и при наличии соответствующих сигналов со стороны активированных Th-клеток В-лимфоциты превращаются в продуцирующие антитела плазматические клетки. При недостаточном сродстве sIg к антигену или в отсутствие Т-клеточных сигналов В-лимфоциты погибают путем апоптоза. К сигналам со стороны активированных Th-клеток относятся секретируемые ими цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-13, см. бокс 181.1), а также поверхностные молекулы CD154, которые связываются с молекулами CD40 на поверхности В-лимфоцитов. CD40 (интегральный мембранный гликопротеид типа I) присутствует не только на В-лимфоцитах, но и на моноцитах, а также на некоторых раковых и других клетках. Этот белок принадлежит к семейству рецепторов фактора некроза опухолей (ФНО)/фактора роста нервов. Связывание CD40 с CD154 Т-лимфоцитов в присутствии некоторых цитокинов стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов в них. При первичном иммунном ответе обычно синтезируются антитела только класса IgM, обладающие относительно слабым сродством к антигену. Некоторые В-лимфоциты при этом превращаются в В-клетки памяти. В них происходит перестройка генов иммуноглобулинов, обусловливающая при повторной встрече с тем же антигеном продукцию IgG, IgA и/или IgE, которые обладают высоким сродством к нему. Повторный контакт В-клеток памяти с антигеном запускает вторичный иммунный ответ. Поскольку

в ходе первичного иммунного ответа В-лимфоциты быстро пролиферируют, из них образуется много плазматических клеток, способных синтезировать антитела классов IgG, IgA и IgE. Сродство этих антител к антигену возрастает и вследствие соматических мутаций генов иммуноглобулинов. Синтез иммуноглобулинов того или иного класса зависит от вида антигена и цитокинов, присутствующих в микроокружении В-лимфоцитов.

Для опосредованного NK-клетками лизиса им необходимо связаться с клетками-мишенями. Это видно на примере больных с мутациями генов CD18 или β-цепи трех разных молекул адгезии: NK-клетки таких больных не лизируют клетки-мишени. Связывание NK-клеток с клетками-мишенями обусловлено взаимодействием LFA-1 с молекулами клеточной адгезии ICAM и NCAM (CD56, молекула адгезии нервных клеток). Низкоаффинный рецептор IgG, FcγRIII, на NK-клетках обладает бо льшим сродством к IgG, чем тот же рецептор на нейтрофилах. Это обусловливает и антителозависимую клеточную цитотоксичность NK-клеток. Антитело своим Fc-участком взаимодействует с FcγRIII. Другим своим участком антитело IgG прикрепляется к клетке-мишени. Таким образом, NK-клетка оказывается связанным с клеткой-мишенью и уничтожает ее.

Постнатальный лимфопоэз

Т-лимфоциты и их субпопуляции. Процент CD3 Т-лимфоцитов в крови пуповины несколько ниже, чем в периферической крови старших детей и взрослых, но в силу большего общего числа лимфоцитов абсолютное количество этих клеток у новорожденных достаточно велико. Кроме того, отношение CD4- к CD8-лимфоцитам в крови пуповины выше (3,5–4:1), чем в крови детей старшего возраста и взрослых (1,5–2:1). Практически все Т-лимфоциты пуповинной крови несут на своей поверхности изоформу CD45 — CD45RA. Преобладание CD45RA над CD45RO Т-лимфоцитами сохраняется на протяжении первых 2–3 лет жизни. Затем число клеток с разными изоформами CD45 постепенно уравнивается. В зависимости от продуцируемых цитокинов Th-клетки разделяют на две группы. *Th1-клетки* выделяют ИЛ-2 и ИФН-γ, которые активируют цитотоксические Т-лимфоциты и способствуют развитию аллергических реакций замедленного типа, тогда как *Th2-клетки* продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 и ИЛ-13 (см. бокс 181.1), стимулирующие В-лимфоциты и сенсибилизирующие организм к аллергенам. Т-лимфоциты пуповинной крови нормально реагируют на ФГА и КонА и участвуют в смешанной лейкоцитарной реакции. Т-лимфоциты новорожденных способны реагировать на специфические антигены. Так, у ребенка, вакцинированного БЦЖ уже в первый день жизни, через несколько недель развивается сильная реакция на туберкулин. Поскольку тяжелый дефицит Т-лимфоцитов у маленьких детей может оставаться нераспознанным, все вводимые им препараты крови следует облучать.

В-лимфоциты и иммуноглобулины. Поскольку новорожденные не получают от матери IgM-антител (которые представляют собой *термостабильные опсонины*), восприимчивость к грамотрицательным микроорганизмам у них повышена. Уровень термолабильного опсонина, C3b, в сыворотке новорожденных также ниже, чем у взрослых. По-видимому, именно это определяет неспособность нейтрофилов новорожденных фагоцитировать некоторые бактерии. Термостабильными опсонинами для большинства грамположительных бактерий служат проникающие через плаценту IgG-антитела; они же обеспечивают защиту новорожденного от вирусов. Однако из-за относительного дефицита IgG2 защита от инкапсулированных полисахаридных антигенов может быть недостаточной. Поскольку в крови недоношенных детей к моменту рождения содержится мало IgG, опсонизирующая активность их крови снижена по отношению ко всем микроорганизмам.

Процент В-лимфоцитов в пуповинной крови слегка ниже, чем в крови старших детей и взрослых, но их абсолютное число значительно выше. Однако при стимуляции PWM или анти-CD40 в сочетании с ИЛ-4 или ИЛ-10 они синтезируют менее разнообразные иммуноглобулины (в основном, IgM) и в гораздо меньшем количестве, чем В-лимфоциты старших детей и взрослых.

Скорость синтеза антител класса IgM в ответ на стимуляцию бесчисленным количеством антигенов после рождения быстро увеличивается. То же происходит, по-видимому, и у недоношенных детей. Концентрация IgM в сыворотке крови резко возрастает примерно к 6-му дню после рождения и продолжает увеличиваться до годовалого возраста, достигая уровня, характерного для взрослых. В сыворотке пуповинной крови IgA практически

отсутствует. Впервые его удается определить около 13-го дня после рождения. Далее его концентрация постепенно нарастает и к 6–7-му году достигает «взрослого» уровня. Концентрация IgG в сыворотке пуповинной крови сравнима с таковой в сыворотке матери или даже несколько превышает ее. В течение первых 6–8 мес. жизни материнский IgG постепенно исчезает из сыворотки ребенка; одновременно увеличивается скорость синтеза собственного IgG (причем на первом году жизни уровень IgG1 и IgG3 нарастает быстрее, чем IgG2 и IgG4), пока к 7–8 годам общее содержание IgG не достигнет «взрослого» уровня. Первыми этого уровня достигают концентрации IgG1 и IgG4, затем — IgG3 (в 10 лет) и IgG2 (в 12 лет). Наименьшая суммарная концентрация иммуноглобулинов отмечается примерно в 3–4-месячном возрасте. Уровень IgE, как правило, изменяется параллельно содержанию IgA. В дальнейшем концентрации трех основных иммуноглобулинов у здорового человека остаются практически постоянными. К моменту рождения имеется способность продуцировать специфические антитела к белковым антигенам. Однако продукция антител к полисахаридным антигенам, как правило, начинается лишь после 2-летнего возраста, если только полисахарид не связан с белковым носителем, как в конъюгированных вакцинах против *Haemophilus influenzae* типа b или *Streptococcus pneumoniae*.

NK-клетки. Процент NK-клеток в крови пуповины обычно ниже, но абсолютное их число примерно такое же, как в крови старших детей и взрослых. Активность NK-клеток у новорожденных, оцениваемая как по их числу, так и по антителозависимой клеточной цитотоксичности, примерно на $^1/_3$ ниже активности этих клеток у взрослых людей.

Развитие лимфоидных органов. Лимфоидная ткань у новорожденных достаточно развита и продолжает быстро созревать в постнатальном периоде. У плода величина тимуса по отношению к телу максимальна; к моменту рождения его абсолютная масса лишь на $^1/_3$ меньше, чем у годовалого ребенка. Максимальной величины тимус достигает непосредственно перед периодом полового развития, а затем подвергается постепенной инволюции. К первому году жизни все лимфоидные структуры оказываются гистологически зрелыми. Абсолютное число лимфоцитов в периферической крови также достигает максимума на первом году жизни. В грудном и раннем детском возрасте общий объем периферической лимфоидной ткани быстро увеличивается, достигая максимума примерно к 6 годам. Половое развитие сопровождается инволюцией этой ткани. Однако селезенка в этом периоде продолжает увеличиваться и достигает окончательной величины лишь в зрелые годы. Количество пейеровых бляшек при рождении в среднем вдвое меньше, чем у взрослых людей; оно постепенно увеличивается и достигает максимума в подростковом возрасте.

Наследственные нарушения созревания Т-, В- и NK-клеток

В литературе описано более 100 синдромов, связанных с нарушениями иммунной системы. Молекулярные основы многих из них выяснены. Большинство таких синдромов наследуется рецессивно; одни из них обусловлены мутациями генов Х-хромосомы, другие — аутосомных генов. Выяснены, в частности, молекулярные основы шести иммунодефицитов, сцепленных с Х-хромосомой (см. гл. 182–184): Х-сцепленного иммунодефицита с гиперпродукцией IgM, Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома, XCA, Х-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита, CBO и иммунодефицита, обусловленного мутациями гена незаменимого модулятора (NEMO — **n**uclear **e**ssential **mo**dulator) ядерного фактора каппа В (NF-κB). Аутосомные дефекты включают комбинированные иммунодефициты, обусловленные 1) недостаточностью аденозиндезаминазы — АДА (кодируемой геном на хромосоме 20q13-ter) или пуриннуклеозидфосфорилазы (кодируемой геном на хромосоме 14q13.1); 2) мутациями гена (на хромосоме 2q12), кодирующего фактор ZAP-70 (белок, не принадлежащий к семейству Src тирозинкиназ), который участвует в проведении сигнала в Т-лимфоциты; 3) мутациями гена, кодирующего Янус-киназу 3 (Jak3), основного проводника сигнала от общей γ-цепи рецепторов цитокинов (γ_c). Идентификация и клонирование генов, лежащих в основе этих иммунодефицитных заболеваний, имеет очевидное значение для будущей генной терапии.

Пренатальная диагностика и выявление носительства

Диагностировать недостаточность АДА или пуриннуклеозидфосфорилазы до 20-й недели вну-

триутробной жизни можно по активности этих ферментов в клетках околоплодных вод (свежих или в культуре). Диагностика ряда Х-сцепленных дефектов у плода мужского пола (если у матери обнаружено носительство таких дефектов) осуществляется путем прямого анализа генов Х-хромосомы в клетках ворсин хориона или околоплодных вод. Пренатальный диагноз тяжелого комбинированного иммунодефицита с нормальной активностью ферментов, а также других видов тяжелой недостаточности Т-лимфоцитов, дефицита HLA класса I и/или II, хронической гранулематозной болезни или СВО можно установить путем фенотипирования или исследования функции клеток из небольших порций крови, полученных при фетоскопии на 18–22-й неделе беременности. Следует помнить, однако, что эта процедура сопряжена с большим риском. Те же диагностические исследования можно проводить на пуповинной крови, но, к глубокому сожалению, ни в США, ни в других странах массовые исследования пуповинной крови новорожденных не проводятся. Носительство дефектов АДА или пуриннуклеозидфосфорилазы определяют с помощью количественного анализа ферментов в пробах крови. Носительство ХСА, Х-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита или СВО можно выявить по неслучайной инактивации Х-хромосомы в клетках одной или нескольких линий или прямым анализом ДНК в семьях с известной мутацией.

Литература

Buckley R. H. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1313–1324.

Haynes B. F., Denning S. M. Lymphopoiesis. In: Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. / G. Stamatoyannopoulis, A. Nienhuis, P. Majerus, H. Varmus (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994.

Haynes B. F., Markert M. L., Sempowski G. D. et al. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. Annu Rev Immunol 2000; 18: 529–60.

Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999; 118: 1–28.

Schroeder H. W., Radbruch A., Berek C. B-cell development and differentiation. In: Clinical Immunology: Principles and Practice / R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, B. L. Kotzin (eds.). — New York: Mosby, 2001.

Глава 182

Первичные нарушения продукции антител

Среди всех первичных иммунодефицитных состояний чаще всего встречаются нарушения продукции антител, а среди них наиболее распространен изолированный дефицит IgA, частота которого среди представителей разных рас колеблется от 1:333 до 1:16 000. Частота агаммаглобулинемии составляет лишь 1:50 000. Для лиц с недостаточностью антител характерны рецидивы инфекции инкапсулированными бактериями и неэффективность антибиотиков. Однако в некоторых случаях изолированного дефицита IgA или у детей с преходящей гипогаммаглобулинемией инфекции могут и отсутствовать. Для многих видов первичной недостаточности антител выяснены продукты поврежденных генов (табл. 182.1). Иногда дефект локализуется не в самих В-лимфоцитах, а в Т-клетках, регулирующих их функцию.

Х-сцепленная (брутоновская) агаммаглобулинемия

При ХСА резко нарушено созревание В-лимфоцитов; у больных отмечается тяжелая гипогаммаглобулинемия, В-клетки в крови отсутствуют, миндалины уменьшены, а лимфатические узлы не пальпируются.

Генетика и патогенез. Поврежденный ген картирован на длинном плече Х-хромосомы (участок q22). Он кодирует *брутоновскую тирозинкиназу* (*Btk*) В-лимфоцитов, принадлежащую к *Tec*-семейству цитоплазматических тирозинкиназ. Эта киназа интенсивно синтезируется на всех стадиях созревания В-лимфоцитов и необходима, по-видимому, для их пролиферации и экспрессии поверхностных иммуноглобулинов. Она присутствует также в клетках миелоидного ряда, но не в Т-лимфоцитах (на любой стадии их созревания). Во всех известных случаях семейной ХСА у мальчиков ни сама *Btk*, ни ее мРНК в клетках иммунной системы не обнаруживается или их уровень крайне низкий. Мутации гена *Btk* выявлены и у некоторых больных с агаммаглобулинемией без семейного анамнеза ХСА. В настоящее время из-

Таблица 182.1

Первичные нарушения продукции антител

Хромосома и участок	Продукт гена	Дефект	Функциональная недостаточность
2p11*	κ-цепь	Недостаточность κ-цепи	Отсутствие иммуноглобулинов с κ-цепями
6p21.3	Неизвестен	Избирательная недостаточность IgA; ОВГГГ	Низкий уровень или отсутствие IgA; при ОВГГГ низкая концентрация всех иммуноглобулинов
12p13*	Индуцируемая при активации цитидиндезаминаза	Аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM	Отсутствие продукции антител классов IgG, IgA и IgE
14q32.3*	Тяжелые цепи иммуноглобулинов	В-негативная агаммаглобулинемия (μ) или избирательные дефициты других изотипов	Отсутствие продукции антител и В-лимфоцитов при мутациях гена μ-цепи; в других случаях — отсутствие подклассов иммуноглобулинов, но наличие В-лимфоцитов
20*	CD40	Аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM	Отсутствие продукции антител классов IgG, IgA и IgE
Xq22*	Брутоновская тирозинкиназа	ХСА	Отсутствие продукции антител и В-лимфоцитов
Xq25*	SLAM**-ассоциированный белок (SH2D1A)	Х-сцепленная лимфопролиферативная болезнь	Отсутствие антител к ядерному антигену вируса Эпштейна–Барр и долговременного Т-клеточного иммунитета; низкий уровень иммуноглобулинов
Xq26*	CD154 (лиганд CD40)	Х-сцепленный синдром гиперпродукции IgM	Отсутствие продукции антител классов IgG, IgA и IgE
Xq28*	NF-κB NEMO	Ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом	Гиперпродукция IgM или подклассов IgG и антител к полисахаридным антигенам

* Ген клонирован и секвенирован; продукт гена известен.
** SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) — сигнальная молекула активации лимфоцитов.

вестно более 250 разных мутаций этого гена, локализованных по всей длине кодирующих участков. Клинический фенотип не зависит от локализации мутации (рис. 182.1). Носительство дефекта выявляют по неслучайной инактивации Х-хромосомы в В-лимфоцитах или с помощью прямого анализа ДНК. В семейных случаях ХСА прямой анализ ДНК позволяет пренатально диагностировать дефект у плодов мужского пола.

У мальчиков с ХСА в разгар острых инфекционных заболеваний часто наблюдается нейтропения. Можно предположить, что *Btk* — это только одна из сигнальных молекул, участвующих в созревании клеток миелоидного ряда, и ее дефицит в этих клетках проявляется лишь при необходимости их быстрой пролиферации (т. е. на пике инфекции). В костном мозге можно обнаружить пре-В-лимфоциты, но в периферической крови В-лимфоциты практически отсутствуют. У большинства больных увеличен процент Т-лимфоцитов, но их функция и соотношение их субпопуляций, равно как и морфология тимуса, остаются нормальными.

Агаммаглобулинемия с отсутствием В-лимфоцитов в крови может быть связана с мутациями и аутосомных генов, кодирующих 1) тяжелую цепь μ, 2) сигнальную молекулу Igα, 3) адаптерный линкерный белок В-лимфоцитов (BLNK) и 4) суррогатную легкую цепь λ5/14.1. В этих случаях дефекты наследуются рецессивно (см. табл. 182.1).

Клинические проявления. Большинство мальчиков с ХСА в первые 6–9 мес. жизни практически здоровы, так как в их крови сохраняются материнские IgG-антитела. Позднее, однако, у них развиваются инфекции, вызванные внеклеточными пиогенными микроорганизмами, такими как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, а часто и *Mycoplasma*. Хронические грибковые инфекции нехарактерны. В отсутствие нейтропении редко возникают и пневмонии, вызванные *Pneumocystis carinii*. Вирусные инфекционные заболевания обычно протекают без осложнений, за исключением вирусных гепатитов и энтеровирусных инфекций. Введение живой полиомиелитной вакцины может вызвать паралич. Описано также



Рис. 182.1. Локализация мутаций в участках гена, кодирующих разные функциональные домены белка *Btk*. У многих мальчиков с классической (типичной) ХСА обнаружены делеция и точечные мутации участка, кодирующего киназный домен *Btk*. У мышей линии CBA/N xid, для которых характерен менее тяжелый дефект В-лимфоцитов, имеется точечная мутация, приводящая к замене аминокислоты в положении 28 N-концевого домена. У мужчины с неклассической (атипичной) ХСА (менее тяжелый дефект В-лимфоцитов) выявлена точечная мутация, приводящая к замене аминокислоты в положении 361 домена SH2. Позднее, однако, у мальчиков с классической формой заболевания были обнаружены мутации в xid-сайте и в домене SH2 (*Buckley R. H.* Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. Pediatr Clin North Am 1994; 41: 665–90)

более 45 случаев летального хронического поражения ЦНС различными ECHO-вирусами. Поскольку функция Т-лимфоцитов остается нормальной, ведущую роль в защите организма от энтеровирусов, очевидно, играют именно антитела, особенно IgA. Наблюдались случаи ХСА с сопутствующей недостаточностью гормона роста.

ХСА следует подозревать у любого ребенка мужского пола с гипоплазией лимфоидной ткани (очень маленькие миндалины, отсутствие пальпируемых лимфатических узлов) и низкими концентрациями IgG, IgA, IgM и IgE в сыворотке (менее нижней границы 95%-го доверительного интервала для соответствующего возраста и расы) (см. т. 2, гл. 142). Общий уровень иммуноглобулинов обычно не достигает 100 мг%. У больных отсутствуют естественные антитела (изогемагглютинины) к эритроцитарным полисахаридным антигенам А и В и не вырабатываются антитела при вакцинации. В случае преходящей гипогаммаглобулинемии грудных детей все эти показатели нормальны. ХСА отличается от ОВГГ отсутствием В-лимфоцитов в крови.

Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия

ОВГГ характеризуется нормальным числом и фенотипом В-лимфоцитов. Этот синдром называют также *приобретенной гипогаммаглобулинемией*, поскольку инфекции в данном случае развиваются в более позднем возрасте. Характер инфекционных заболеваний и их этиология у больных с ОВГГ и ХСА сходны, за тем лишь исключением, что при ОВГГ редко развивается ECHO-вирусный менингоэнцефалит. В отличие от ХСА, ОВГГ встречается с почти одинаковой частотой у лиц обоего пола, начинается в более позднем возрасте и инфекции протекают менее тяжело.

Генетика и патогенез. Практически во всех случаях молекулярный диагноз остается неустановленным. ОВГГ — это своего рода «свалка» первичных нарушений гуморального иммунитета, имеющих разные генетические причины. В основе ОВГГ могут лежать мутации генов *Btk*, *SH2D1A*, *CD40L*, *CD40* и *AID* (активационно-зависимая цитидиндезаминаза).

Поскольку ОВГГ встречается у родственников первой степени родства больных с избирательным дефицитом IgA, а у некоторых больных с дефицитом IgA позднее развивается пангипогаммаглобулинемия, не исключена общая генетическая основа обоих синдромов. На это указывает также сходство ряда их признаков: снижение уровня иммуноглобулинов, присутствие аутоантител, повышенная частота аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей. В обоих случаях часто обнаруживаются делеции в гене C4-A и редкие аллели гена C2, расположенного в области HLA класса III. Больные с дефицитом IgA и ОВГГ обладают некоторыми общими гаплотипами HLA, причем по крайней мере один из двух общих гаплотипов встречается у 77% больных. В одной семье из 13 человек у 2 имелся дефицит IgA и у 3 — ОВГГ. Все больные члены этой семьи имели как минимум одну копию гаплотипа HLA, характерного для обоих синдромов: HLA-DQB1*0201, HLA-DR3, C4BSf, C4A-del, G11-15, Bf-0.4, C2a, HSP70-7.5, ФНО-α5, HLA-B8 и HLA-A1. Однако тот же гаплотип был выявлен у 4 здоровых членов этой семьи. Таким образом, его присутствие недостаточно для проявления заболевания. Важную роль играют и внешние факторы, например применение фенитоина, пеницилламина, золота и сульфасалазина.

В крови больных с ОВГГ нормальное количество В-лимфоцитов с поверхностными иммуноглобулинами, а в корковом веществе лимфатических узлов обнаруживаются зрелые лимфоидные фолликулы. Однако при стимуляции В-лимфоцитов PWM *in vitro* даже при совместном культивировании с нормальными Т-лимфоцитами они не дифференцируют в продуцирующие иммуноглобулины клетки. В то же время при стимуляции В-клеток анти-CD40 и ИЛ-4 или ИЛ-10 в них происходит переключение синтеза классов иммуноглобулинов и их секреция. Процент Т-клеток и их субпопуляций обычно в норме, хотя их функция у отдельных больных может быть снижена.

Клинические проявления. Дефицит иммуноглобулинов и антител в сыворотке крови бывает не менее выраженным, чем при ХСА. Часто обнаруживаются аутоантитела и нормальные или увеличенные миндалины и лимфатические узлы. Примерно у 25% больных находят спленомегалию. Нередко наблюдаются целиакия (с гиперплазией лимфоидных фолликулов кишечника или без нее), тимомы, очаговое облысение, гемолитическая анемия, атрофический гастрит, ахлоргидрия и болезнь Аддисона—Бирмера. Встречаются также интерстициальная лимфоидная пневмония, псевдолимфома, В-клеточные лимфомы, амилоидоз, гранулемы легких, селезенки, кожи и печени без казеозного некроза. У женщин 50–60 лет с ОВГГ лимфомы развиваются в 438 раз чаще, чем в отсутствие этого иммунодефицита. Имеются данные о временной или постоянной ремиссии ОВГГ при заражении ВИЧ.

Изолированный дефицит IgA

Полное или почти полное (< 10 мг%) отсутствие IgA в сыворотке и его секреции В-лимфоцитами — наиболее частое нарушение гуморального иммунитета. Частота этого иммунодефицита, даже среди практически здоровых доноров, составляет, по некоторым данным, 0,33%.

Генетика и патогенез. Молекулярная основа дефицита IgA остается неизвестной. Как и при ОВГГ, число и фенотип В-лимфоцитов крови нормальны. Иногда дефицит IgA исчезает спонтанно или после отмены фенитоина. Анализ родословных свидетельствует об аутосомно-доминантном наследовании этого синдрома и разной экспрессивности одного и того же гена. Изолированный дефицит IgA часто наблюдается в семьях больных с ОВГГ. Более того, этот синдром может переходить в ОВГГ, а обнаружение редких аллелей и делеций генов HLA класса III при обоих состояниях свидетельствует о том, что общий для них дефектный ген локализуется именно в этой области хромосомы 6. Дефицит IgA наблюдался у больных, получающих те же лекарственные средства, которые провоцируют развитие ОВГГ (фенитоин, пеницилламин, золото и сульфасалазин), что указывает на роль внешних факторов в патогенезе этого синдрома.

Клинические проявления. Инфекции поражают преимущественно дыхательную, пищеварительную и мочеполовую системы. Возбудителями являются те же бактерии, что и при других нарушениях гуморального иммунитета. При интраназальном введении инактивированной полиомиелитной вакцины наблюдается местная продукция антител классов IgM и IgG. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке, кроме IgA, обычно нормальная, хотя описаны случаи недостаточности IgG2 (и других подклассов IgG) и присутствия мономерного IgM, общий уровень которого, как правило, повышен.

У больных часто находят антитела к коровьему молоку и сывороточным белкам жвачных животных. Поэтому определение IgA с помощью козьей (но не кроличьей) антисыворотки может давать ложноположительные результаты. У взрослых больных с этим синдромом иногда наблюдается целиакия, которая не всегда исчезает при исключении глютена из диеты. Часто обнаруживаются аутоантитела и аутоиммунные заболевания; увеличена распространенность и злокачественных опухолей. Почти у 44% больных в сыворотке крови присутствуют антитела к IgA. Если они принадлежат к классу IgE, то после внутривенного введения препаратов крови, содержащих IgA, могут возникать тяжелые и даже смертельные анафилактические реакции. Поэтому такие препараты необходимо 5-кратно промывать (в объеме 200 мл). Внутривенное введение иммуноглобулина (более чем на 99% состоящего из IgG) не показано, поскольку у большинства больных выработка IgG антител сохранена. Кроме того, многие препараты иммуноглобулина для внутривенного введения содержат IgA и могут вызывать анафилактические реакции.

Преходящая гипогаммаглобулинемия грудных детей

После рождения концентрация материнских IgG в крови новорожденного падает, достигая минимума к 3–4-месячному возрасту, после чего начинает постепенно возрастать продукция собственных антител. О преходящей гипогаммаглобулинемии грудных детей говорят, если эта физиологическая гипогаммаглобулинемия сохраняется после 6-месячного возраста. Количество В- и Т-лимфоцитов, а также функция Т-лимфоцитов в этих случаях нормальны. Сохраняется и способность к синтезу антител к полисахаридным антигенам эритроцитов (изогемагглютининам) и антител к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. По-видимому, это один из крайних вариантов нормы, хотя риск среднего отита и синуситов повышен. Возникающие инфекции не слишком опасны и поддаются лечению антибиотиками. Внутривенное введение иммуноглобулина в этих случаях не показано.

Недостаточность подклассов IgG

Иногда на фоне нормальной или даже повышенной общей концентрации IgG в сыворотке крови имеет место недостаточность отдельных его подклассов. При недостаточности IgG2 очень часто наблюдается дефицит и IgA. Недостаточность IgG2 может переходить в ОВГГ и поэтому отражает, вероятно, более глубокие нарушения в иммунной системе. Умеренная недостаточность отдельных подклассов IgG наблюдается очень часто, но значение этого трудно оценить, поскольку результатам соответствующих определений не всегда можно доверять. Надежнее исследовать продукцию специфических антител к белковым и полисахаридным антигенам, тем более что резкий дефицит антиполисахаридных антител возможен и при нормальной концентрации IgG2. Внутривенно вводить иммуноглобулины следует лишь при недостаточности антител ко многим антигенам.

Делеции генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов

У ряда практически здоровых людей обнаружено полное отсутствие IgG1, IgG2, IgG4 и/или IgA1, обусловленное делецией соответствующих генов. Такие дефекты выявлены случайно у 16 человек, у 15 из которых не отмечалось чрезмерной подверженности инфекциям. Продукция всех других классов иммуноглобулинов оставалась нормальной. Поэтому, прежде чем вводить таким больным иммуноглобулины, следует оценить их способность к продукции специфических антител.

Синдром гиперпродукции IgM

Синдром гиперпродукции IgM генетически неоднороден. В его основе могут лежать мутации двух генов на Х-хромосоме (кодирующих лиганд CD40 и NEMO) и двух аутосомных генов, кодирующих AID (хромосома 12) и CD40 (хромосома 20). Клиническая картина позволяет предположительно установить тип мутации и выбрать соответствующий способ лечения. Однако для генетического консультирования, выявления носителей и радикальной терапии необходимо во всех случаях проводить молекулярный анализ ДНК.

Х-сцепленный синдром гиперпродукции IgM, обусловленный мутациями гена лиганда CD40 (CD154)

У мальчиков с этим синдромом концентрация IgG и IgA в сыворотке крови резко снижена, тогда как уровень поликлонального IgM нормален, а иногда и повышен. Миндалины очень маленькие, лимфатические узлы не пальпируются. Часто наблюдается выраженная нейтропения.

Генетика и патогенез. При совместном культивировании В-лимфоцитов больных с Т-лимфоцитами здоровых лиц синтезируются не только IgM, но и IgA и IgG. Это свидетельствует о том, что дефект кроется не В-, а в Т-лимфоцитах. Поврежденный ген локализуется на хромосоме Х (сегмент q26), а его продукт, CD154, служит лигандом молекулы CD40, присутствующей на В-лимфоцитах и моноцитах. Активированные CD4 Т-лимфоциты больных не индуцируют переключения синтеза классов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах, которые продолжают секретировать только IgM. Отсутствие лиганда CD40 препятствует контакту Т- и В-лимфоцитов. На поверхности В-лимфоцитов и моноцитов при этом не экспрессируются молекулы CD80 и CD86, которые в норме связываются с CD28/CTLA4 Т-лимфоцитов. В результате последние теряют способность отличать «свое» от «чужого» и не распознают антигены опухолевых клеток. В 87 разных семьях выявлено более

73 различных точечных мутаций и делеций гена, кодирующего CD154. Эти повреждения приводят к сдвигам рамки считывания, образованию ранних стоп-кодонов и заменам отдельных аминокислот. Большинство повреждений сказывается на структуре домена CD154, гомологичном С-концевому фрагменту ФНО.

Клинические проявления. Для мальчиков с дефектами лиганда CD40 характерны маленькие миндалины и отсутствие пальпируемых лимфатических узлов. На 1–2-м году жизни возникают рецидивирующие пиогенные инфекции — средний отит, синуситы, пневмонии и ангины. При гистологическом исследовании лимфоузлов находят незрелые фолликулы, резкое уменьшение числа дендритных клеток и изменение их фенотипа. Однако, в отличие от ХСА, при данном синдроме число В-лимфоцитов в крови остается нормальным, чаще возникает пневмония, вызванная *P. carinii*, и нередко отмечается выраженная нейтропения. Число Т-лимфоцитов в крови и их реакции *in vitro* на митогены не меняются, но антигенспецифическая функция этих клеток нарушена. По данным недавнего ретроспективного исследования, 13 из 56 больных с дефектом лиганда CD40 (23,3%) погибли в среднем возрасте 11,7 года. Помимо пневмоний, вызываемых *P. carinii*, у больных часто наблюдаются простые бородавки и вызванный *Cryptosporidium* энтерит с последующим поражением печени. Возрастает также риск злокачественных опухолей. В связи с плохим прогнозом уже в раннем возрасте требуется пересадка HLA-идентичного костного мозга. Альтернативный способ терапии заключается в ежемесячных внутривенных вливаниях иммуноглобулина. Некоторым больным с тяжелой нейтропенией помогает введение Г-КСФ.

Х-сцепленный синдром гиперпродукции IgM, обусловленный мутациями гена, кодирующего незаменимый модулятор NF-κB (NEMO, или Ikkγ)

Этот недавно выявленный у мальчиков синдром характеризуется ангидротической эктодермальной дисплазией с ассоциированным иммунодефицитом (ЭД-АИД). В его основе лежат мутации гена *IKBKG*, расположенного на Х-хромосоме (участок 28q). Ген *IKBKG* кодирует NF-κB NEMO. Мутации с потерей функции в половых клетках у женщин приводят к Х-сцепленному доминантному синдрому недержания пигмента, а у мужских плодов оказываются летальными. Мутации в кодирующей области гена *IKBKG* обусловливают ЭД-АИД. Картина иммунодефицита при ЭД-АИД вариабельна. У большинства больных не образуются антитела к полисахаридным антигенам. В то же время у некоторых больных наблюдается гиперпродукция IgM. Фармакологическая инактивация NF-κB снижает образование мРНК CD154 и уровень этого белка, что позволяет понять механизм гиперпродукции IgM. Таких больных легко распознать по наличию у них эктодермальной дисплазии.

Аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM, обусловленный мутациями гена, кодирующего AID

Мутации генов, кодирующих CD154 или NF-κB, обнаруживаются не у всех мальчиков с синдромом гиперпродукции IgM. Развитие этого синдрома у девочек также свидетельствует о том, что он может иметь другие причины.

Генетика и патогенез. Количество В-лимфоцитов в крови при аутосомном синдроме гиперпродукции IgM обычно нормально, но, в отличие от больных с дефектом лиганда CD40, в этих случаях в В-лимфоцитах не происходит переключения синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG, IgA или IgE даже в присутствии моноклональных антител CD40 и различных цитокинов. В культуре *in vitro* В-лимфоциты больных секретируют большое количество IgM, но добавление ИЛ-4 или антител CD40 вместе с ИЛ-4 или другими цитокинами не усиливает секрецию этого иммуноглобулина. Таким образом, при данном синдроме имеет место дефект именно В-лимфоцитов. У многих больных недавно были найдены мутации гена, расположенного на коротком плече хромосомы 12 (участке p13) и кодирующего редактирующий РНК фермент — AID — в созревающих В-лимфоцитах. При недостаточности AID нарушается последняя стадия дифференцировки В клеток; в них не происходит переключения синтеза иммуноглобулинов и соматической гипермутации генов иммуноглобулинов. В отличие от Х-сцепленной гиперпродукции IgM, при которой лимфоидной ткани очень мало, недостаточность AID характеризуется лимфоидной гиперплазией: обнаруживается много неполноценных зародышевых центров.

Клинические проявления. Как и при Х-сцепленных формах синдрома, при аутосомно-рецессивной форме гиперпродукции IgM концентрация

IgG, IgA и IgE в сыворотке резко снижена. Однако, в отличие от дефектов CD154, концентрация IgM обычно значительно повышена, причем возрастает его поликлональная продукция. Этот синдром обычно проявляется в более позднем возрасте; у больных нет предрасположенности к пневмонии, вызываемой *P. carinii*, часто обнаруживаются изогемагглютинины и гораздо реже наблюдается нейтропения (если только она не имеет аутоиммунного происхождения). Ранняя диагностика и ежемесячные внутривенные введения иммуноглобулина, равно как и применение антибиотиков, обеспечивают значительно более благоприятный прогноз, чем у мальчиков с дефектом лиганда CD40.

Аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM, обусловленный мутациями гена CD40

Недавно у некоторых больных с аутосомно-рецессивным синдромом гиперпродукции IgM было обнаружено отсутствие CD40 на поверхности В-лимфоцитов, обусловленное мутациями гена этого белка. CD40 представляет собой интегральный мембранный гликопротеид типа I, ген которого расположен на хромосоме 20. Он принадлежит к суперсемейству рецепторов ФНО и фактора роста нервов и экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных и некоторых других клеток. Мутации гена этого белка лежат в основе аутосомно-рецессивной формы синдрома гиперпродукции IgM, клинически неотличимой от его Х-сцепленной формы, обусловленной дефектом лиганда CD40 (CD154). Однако, в отличие от последнего, при аутосомно-рецессивном синдроме дефект локализован в самих В-лимфоцитах, теряющих способность к переключению синтеза иммуноглобулинов. Т-лимфоциты остаются нормальными, за тем лишь исключением, что они не усиливают экспрессию CD80 и CD86 на В-лимфоцитах и макрофагах и поэтому не взаимодействуют своими молекулами CD28/CTLA4 с этими клетками.

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром

Этот синдром, называемый также ***болезнью Дункана*** (по имени семьи, в которой он был впервые выявлен), представляет собой Х-сцепленный рецессивный признак, характеризующийся нарушением иммунного ответа на вирус Эпштейна–Барр.

Генетика и патогенез. Поврежденный ген локализован на длинном плече Х-хромосомы (участок Xq23) и клонирован. Вначале его белковый продукт был назван SAP (SLAM-ассоциированный протеин), но позднее получил официальное название ***SH2D1A***. SLAM (**s**ignaling **l**ymphocyte **a**ctivation **m**olecule — сигнальная молекула активации лимфоцитов) представляет собой молекулу адгезии. Инфекционные агенты и другие стимуляторы ускоряют ее синтез в Т- и В-лимфоцитах. SH2D1A активно экспрессируется на тимоцитах, а также Т- (преимущественно на Th1) и NK-клетках периферической крови. Неясно, присутствует ли он в В-лимфоцитах. Таким образом, хотя при болезни Дункана часто наблюдается недостаточность антител, на самом деле основной дефект затрагивает Т- и NK-клетки. SH2D1A конкурирует с SHP-2 за связывание с белком SLAM и, таким образом, выступает в роли регуляторной молекулы. Отсутствие SH2D1A обусловливает неконтролируемую цитотоксическую реакцию Т-лимфоцитов при заражении вирусом Эпштейна–Барр. От белка SH2D1A зависит и экспрессия молекулы 2B4 на NK-клетках. Нарушение активации NK-клеток, опосредованное этой молекулой, также играет роль в нарушении иммунитета при болезни Дункана.

Клинические проявления. Болезнь проявляется у мальчиков лишь после заражения вирусом Эпштейна–Барр, обычно до 5-летнего возраста. Различают три основных клинических фенотипа: 1) молниеносный, часто смертельный инфекционный мононуклеоз (50% случаев), 2) преимущественно В-клеточные лимфомы (25%) и 3) приобретенную гипогаммаглобулинемию (25%). Продукция антител к ядерному антигену вируса Эпштейна–Барр резко снижена, тогда как антитела к капсидному антигену этого вируса могут даже значительно превышать норму. Прогноз неблагоприятен: 70% больных мальчиков погибают до 10-летнего возраста. Известно только 2 случая, когда больные жили более 40 лет. В отсутствие заболевания в семейном анамнезе диагноз до появления осложнений установить трудно, поскольку больные не предъявляют каких-либо жалоб. В пораженных же семьях болезнь у мальчиков можно диагностировать с помощью анализа ДНК еще до первичного заражения вирусом. Примерно 50% из ограниченного числа больных, перенесших трансплантацию HLA-идентичного нефракционированного костного мозга, в настоящее время

продолжают жить и признаки заболевания у них отсутствуют.

Обнаружено 2 семьи, в каждой из которых у мальчиков по одной линии наследования была выявлена ОВГГГ, а по другой — молниеносный инфекционный мононуклеоз. Однако у всех больных по каждой из линий наследования, несмотря на разный клинический фенотип, имелась одна и та же мутация гена SH2D1A. Поэтому у любого мальчика с диагнозом ОВГГГ, особенно при наличии в семье нескольких больных мужского пола, следует подозревать Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром.

Лечение нарушений В-лимфоцитов

За исключением дефекта лиганда CD40 и болезни Дункана, при которых рекомендуется трансплантация костного мозга, единственным эффективным методом является антибиотикотерапия и регулярное введение антител. Чаще всего используют внутривенное введение иммуноглобулина. Однако перед началом такого лечения необходимо тщательно исследовать продукцию антител к широкому спектру антигенов. Задача сводится к восполнению дефицита конкретных антител в сыворотке, а не к повышению уровня IgG или его подклассов. Разработка безопасных и эффективных препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения — большое достижение в лечении больных с тяжелым дефицитом антител, хотя такая терапия обходится дорого. Почти все коммерческие препараты иммуноглобулина получают путем спиртового фракционирования плазмы здоровых доноров по Кону или с помощью модифицированного метода Кона. Из фракции II затем удаляют агрегированный IgG. Для предотвращения реагрегации и защиты молекул IgG при лиофилизации добавляют стабилизирующие агенты (сахара, глицин, альбумин). Этиловый спирт, используемый при получении таких препаратов, инактивирует ВИЧ. На этапе добавления органических растворителей и детергентов инактивируются и вирусы гепатита В и С. Каждая партию препарата обычно получают из объединенной плазмы более 60 000 доноров, поэтому в ней могут присутствовать различные антитела, в частности к антигенам столбнячной или коревой вакцины. Однако эти препараты не стандартизуют по титрам антител к таким микроорганизмам, как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* типа b.

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения, производимые в США, достаточно эффективны и безопасны. В прошлом отмечались редкие случаи переноса вируса гепатита С, но использование органических растворителей/детергентов практически исключает эту возможность. Случаи переноса ВИЧ-инфекции не зарегистрированы. При введении иммуноглобулина (400 мг/кг в месяц) достигается близкий к норме уровень IgG в сыворотке крови. Иногда возникают системные реакции на препарат, но истинная анафилаксия развивается редко. Однако у больных с ОВГГГ или дефицитом IgA (у которых вырабатываются собственные IgE-антитела к IgA, присутствующему в препарате) такую возможность исключить нельзя. В этих случаях, прежде чем использовать такие препараты, необходимо проверять сыворотку больных на антитела IgA. При их наличии можно использовать только тщательно проверенные препараты иммуноглобулина, лишенные IgA (гаммагард S/D, фирмы Baxter).

Литература

Conley M. E., Rohrer J., Minegishi Y. X-linked agammaglobulinemia. Clin Rev Allergy Immunol 2000; 19: 183–204.

Conley M. E. Autosomal recessive agammaglobulinemia. In: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach / H. D. Ochs, C. I. E. Smith, J. M. Puck (eds.). — New York: Oxford University Press, 1999.

Cunningham-Rundles C., Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92: 34–48.

Morra M., Silander O., Calpe S. et al. Alterations of the X-linked lymphoproliferative disease gene SH2DIA in common variable immunodeficiency syndrome.

Ochs H. D., Smith C. I. E., Puck J. M. Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. — New York: Oxford University Press, 1999.

Schroeder H. W., Zhu Z., March R. E. et al. Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -Al haplotypes. Mol Med 1998; 4: 72–86.

Глава 183

Первичные нарушения клеточного иммунитета

При нарушении функции Т-лимфоцитов инфекционные и другие заболевания протекают, как правило, тяжелее, чем при недостаточности антител. Больные в таких случаях обычно погибают еще в грудном или раннем детском возрасте. Продукты поврежденных генов установлены лишь для некоторых первичных нарушений функции Т-лимфоцитов (табл. 183.1). Методом выбора при лечении этих больных в настоящее время является трансплантация тимуса или костного мозга от совместимых по HLA сибсов или гаплоидентичных (полусовместимых) родителей (см. п. 184.3).

Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)

Гипоплазия или аплазия тимуса (вследствие нарушения его закладки на ранних стадиях эмбриогенеза) часто сопровождается дизморфией паращитовидных желез и других структур, формирующихся в то же время. У больных наблюдаются атрезия пищевода, расщепление нёбного язычка, врожденные пороки сердца и крупных сосудов (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, правосторонняя дуга аорты и др.). Типичные черты лица: укорочение губного желобка, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, микрогнатия, низко расположенные уши. Нередко первым указанием на данный синдром служат гипокальциемические судороги у новорожденных. Аналогичные черты лица и аномалии отходящих от сердца крупных сосудов наблюдаются при фетальном алкогольном синдроме.

Генетика и патогенез. Синдром Ди Джорджи встречается как у мальчиков, так и у девочек. Семейные случаи редки, и поэтому его не относят к наследственным заболеваниям. Однако более чем у 95% больных найдены микроделеции участков сегмента q11.2 хромосомы 22 (специфичный для синдрома Ди Джорджи участок ДНК). Эти делеции, по-видимому, чаще передаются по материнской линии. Их можно быстро обнаружить путем генотипирования с помощью ПЦР микросателлитных ДНК-маркеров, расположенных в соответствующей области. Аномалии крупных сосудов и делеции участков длинного плеча хромосомы 22 объединяют синдром Ди Джорджи с велокардиофациальным и конотрункальным лицевым синдромом. Поэтому в настоящее время говорят о **синдроме CATCH22** (**C**ardiac, **A**bnormal facies, **T**hymic hypoplasia, **C**left palate, **H**ypocalcemia — пороки сердца, аномалии строения лица, гипоплазия тимуса, расщепление нёба, гипокальциемия), включающем широкий спектр состояний, связанных с делециями 22q. При синдроме Ди Джорджи и велокардиофациальном синдроме найдены также делеции участков сегмента p13 хромосомы 10 (см. также гл. 30).

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке обычно нормальная, но уровень IgA бывает сниженным, а IgE — повышенным. Абсолютное число лимфоцитов лишь немного ниже возрастной нормы. Число CD Т-лимфоцитов уменьшено в соответствии со степенью гипоплазии тимуса, и поэтому доля В-лимфоцитов оказывается повышенной. Реакция лимфоцитов на митогены зависит от степени

Таблица 183.1

Первичные нарушения клеточного иммунитета

Участок хромосомы	Продукт гена	Дефект	Функциональная недостаточность
2q12	ZAP-70	CD8-лимфоцитопения	Отсутствие ответа CD4 Т-лимфоцитов на обычные сигналы
10p13	Неизвестен	Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)/велокардиофациальный синдром	Низкое число Т-лимфоцитов и нарушение их функции
11	CD3γ* или ε*	Недостаточность CD3	Слабый ответ Т-лимфоцитов на митогены; дефицит подклассов IgG
22q11.22	Неизвестен	Гипоплазия тимуса (синдром Ди Джорджи)/велокардиофациальный синдром	Низкое число Т-лимфоцитов и нарушение их функции

* Ген клонирован и секвенирован; продукт гена известен.

недостаточности тимуса. В тимусе, если он присутствует, обнаруживают тельца Гассаля, нормальную плотность тимоцитов и четкую границу между корковым и мозговым веществом. Лимфоидные фолликулы обычно сохранены, но в парааортальных лимфатических узлах и тимусзависимой области селезенки количество клеток обычно снижено.

Клинические проявления. Чаще имеет место не полная аплазия, а лишь гипоплазия тимуса и паращитовидных желез, называемая *неполным синдромом Ди Джорджи*. Такие дети растут нормально и не слишком страдают от инфекционных заболеваний. При *полном синдроме Ди Джорджи*, как и у больных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, повышена восприимчивость к условнопатогенной и оппортунистической флоре, включая грибы, вирусы и *P. carinii*, а при переливании необлученной крови часто развивается реакция «трансплантат против хозяина».

Лечение. Иммунодефицит при полном синдроме Ди Джорджи корригируют пересадкой тканевой культуры тимуса (не обязательно от родственников) или нефракционированного костного мозга от HLA-идентичных сибсов (см. п. 184.3).

Нарушение комплекса рецептора Т-клеток И CD3 (TI–CD3)

Первый тип этой патологии был обнаружен у двух братьев из испанской семьи. У пробанда имелись тяжелые инфекционные заболевания, и в возрасте 31 мес. он погиб от аутоиммунной гемолитической анемии и вирусной пневмонии. Реакция лимфоцитов больного на митогены и антитела к CD3 *in vitro* была слабой; стимуляция не приводила к образованию цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако выработка антител к белковым антигенам сохранялась, что указывало на нормальную функцию Th-клеток. 12-летний брат больного оставался здоровым, но у него почти полностью отсутствовали CD3 Т-лимфоциты и, как у брата, имелась недостаточность IgG2. Патология в этой семье была связана с мутациями гена, кодирующего ε-цепь CD3.

Нарушение второго типа было выявлено у 4-летнего французского мальчика, в раннем детстве страдавшего повторными пневмониями, вызванными *Haemophilus influenzae*, и средним отитом, но в момент обследования остававшегося здоровым. Экспрессия комплекса TI–CD3 у него была нарушена лишь частично; процент CD3 Т-лимфоцитов составлял примерно $^1/_2$ от нормы. Антисыворотки к CD3 и CD2 не стимулировали ни пролиферации Т-лимфоцитов, ни продукции ими ИЛ-2, ни поступления кальция в клетки. В то же время Т-лимфоциты нормально отвечали на стимуляцию антителами CD28 или столбнячным анатоксином. В этом случае были обнаружены две независимые мутации гена CD3ε. Синтез дефектной ε-цепи CD3 препятствовал образованию комплекса TCR-CD3 и его экспрессии на мембране Т-лимфоцитов.

Нарушение продукции цитокинов

Известны лишь немногие нарушения такого рода. Одно из них — избирательное нарушение продукции ИЛ-2. В двух описанных случаях у больных в грудном возрасте возникали тяжелые рецидивирующие инфекции. Ген, кодирующий ИЛ-2, у обоих больных присутствовал, но ни мРНК ИЛ-2, ни сам этот белок не обнаруживались. Продукция других Т-клеточных цитокинов сохранялась. Кроме того, тяжелые рецидивирующие инфекции и отставание в развитии наблюдались у одной девочки грудного возраста. У нее оказалась нарушенной транскрипция сразу нескольких генов лимфокинов — ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-5. Причина заключалась, вероятно, в нарушении связывания ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов (NFAT-1) с чувствительными элементами энхансеров генов ИЛ-2 и ИЛ-4. Положительный эффект наблюдался при введении рекомбинантного ИЛ-2.

Активированные АПК продуцируют ИЛ-12, который способствует реакции Th1-клеток и служит мощным индуктором продукции ИФН-γ Т- и NK-клетками. У ребенка с генерализованной инфекцией БЦЖ и *Salmonella enteritidis* была обнаружена гомозиготная делеция крупного участка гена p40, кодирующего субъединицу ИЛ-12, что приводило к нарушению экспрессии цитокина активированными дендритными клетками и фагоцитами. В результате резко снижалась и продукция ИФН-γ лимфоцитами больного. Это свидетельствует о важнейшей роли ИЛ-12 в защите организма от таких внутриклеточных бактерий, как *Mycobacterium* и *Salmonella*.

Нарушения активации Т-лимфоцитов

Для нарушения активации Т-лимфоцитов характерно присутствие в крови нормального или по-

вышенного числа Т-клеток. Эти клетки сохраняют нормальный фенотип, но в них нарушено проведение сигнала от рецепторов в клетку. Поэтому они не пролиферируют и не продуцируют цитокины при стимуляции митогенами, антигенами или другими сигналами от TCR. По клиническим проявлениям такие дефекты сходны с другими видами недостаточности Т-лимфоцитов и в ряде случаев неотличимы от тяжелого комбинированного иммунодефицита.

CD8-лимфопения, обусловленная мутациями гена, кодирующего zeta-ассоциированный протеин 70

У больных с нарушением активации Т-клеток в младенческом возрасте развиваются тяжелые, рецидивирующие и часто смертельные инфекции. Большинство случаев выявлено среди меннонитов. Число В-лимфоцитов в крови нормально или повышено; концентрация иммуноглобулинов в сыворотке вариабельна. Экспрессия поверхностных антигенов CD3 и CD4 на Т-лимфоцитах сохраняется, но CD8-клетки почти полностью отсутствуют. Т-лимфоциты не реагируют на митогены или аллогенные клетки *in vitro* и не образуют цитотоксических Т-лимфоцитов. Активность NK-клеток сохраняется. Тимус одного из больных имел нормальное строение, и в нем присутствовали клетки с обоими поверхностными маркерами — CD4 и CD8. Однако CD8-клетки отсутствовали. Это состояние обусловлено мутациями гена, кодирующего zeta-ассоциированный протеин 70 (ZAP-70) — тирозинкиназу, не принадлежащую к семейству *Src* и играющую важную роль в проведении сигнала в Т-лимфоциты. Ген ZAP-70 расположен на длинном плече хромосомы 2 (участок q12). Нормальное число Т-лимфоцитов с обоими маркерами (CD4 и CD8) объясняется возможностью использования для позитивной селекции другой тирозинкиназы — *Syk*. Уровень *Syk* в тимоцитах в 4 раза превышает ее содержание в периферических Т-лимфоцитах, что и определяет, по-видимому, отсутствие нормальной реакции CD4-клеток крови.

Недостаточность p56-lck

У 2-месячного мальчика, страдающего бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, была обнаружена лимфопения и гипогаммаглобулинемия. В- и NK-клетки в крови присутствовали, но число CD4 Т-лимфоцитов было низким. Реакции на митогены оказались непостоянными. Стимуляция TCR не приводила к экспрессии CD69. Однако при стимуляции форболмиристатацетатом и кальциевым ионофором CD69 (который является маркером активации) на Т-лимфоцитах она появлялась, что свидетельствует о дефекте проксимальных участков пути проведения сигнала в клетки. Молекулярные исследования выявили альтернативный сплайсинг транскрипта, в результате чего в p56-*lck* отсутствовал киназный домен.

Литература

Buckley R. H. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1313–24.

Elder M. E., Skoda-Smith S., Kadlecek T. A. Distinct T cell developmental consequences in humans and mice expressing identical mutations in the DLAARN motif of ZAP-70. J Immunol 2001; 166: 656–61.

Markert M. L., Boeck A., Hale L. P. et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. N Engl J Med 1999; 341: 1180–9.

Picard C., Fieschi C., Altare F. et al. Inherited interleukin-12 deficiency: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. Am J Hum Genet 2002; 70: 336–48.

Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999; 118: 1–28.

Sullivan K. E. DiGeorge syndrome/chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Curr Allergy Asthma Rep 2001; 1: 438–44.

Глава 184
Первичные комбинированные нарушения продукции антител и клеточного иммунитета

Больные с комбинированными нарушениями гуморального и клеточного иммунитета страдают тяжелыми, часто оппортунистическими инфекциями, которые без трансплантации костного мозга

приводят к смерти в грудном возрасте. Считается, что распространенность таких дефектов невелика. Однако их истинная частота неизвестна, так как скрининг новорожденных на какое-либо из этих нарушений не проводится. Не исключено, что многие случаи смерти от инфекций в грудном возрасте связаны именно с комбинированными нарушениями иммунитета (табл. 184.1).

184.1. ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

В основе синдромов тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД) лежат мутации различных генов, приводящие к выпадению всех адаптивных иммунных реакций, а в некоторых случаях и к отсутствию NK-клеток (см. табл. 184.1). Для этих синдромов характерны наиболее тяжелые нарушения иммунитета.

Патогенез. В типичных случаях тимус очень маленький и весит менее 1 г. Обычно он остается в области шеи, содержит крайне мало клеток, граница между корковым и мозговым веществом в нем неразличима, тельца Гассаля отсутствуют. Эпителий тимуса сохранен. В фолликулярной и паракортикальной областях селезенки лимфоциты практически отсутствуют. Лимфатические узлы, миндалины, аденоиды и пейеровы бляшки либо отсутствуют, либо в значительной степени недоразвиты.

Клинические проявления. Уже в первые месяцы жизни у больных возникают понос, пневмония, средний отит, сепсис и кожные инфекции. Вначале ребенок растет нормально, но понос и инфекции приводят к его резкому истощению. Такие оппортунистические инфекции, как *Candida albicans*, *P. carinii*, ветряная оспа, корь, парагрипп 3, ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр, аденовирус и БЦЖ, оказываются смертельными. Чужеродные ткани у больных не отторгаются, что создает опасность реакции «трансплантат против хозяина», обусловленной проходящими через плаценту материнскими Т-лимфоцитами, а также Т-лимфоцитами, присутствующими в необлученных препаратах крови или аллогенном костном мозге.

С самого рождения отмечается лимфопения (< 2000 в 1 мкл). Поэтому обычный подсчет лейкоцитарной формулы в пуповинной крови позволял бы выявлять все случаи этой патологии. Лимфоциты больных *in vitro* не пролиферируют при добавлении митогенов, антигенов или аллогенных клеток. Лимфопения (обычно менее 500 в 1 мкл) сильнее всего выражена при недостаточности АДА. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови резко снижена, и иммунизация не стимулирует антителогенез. При разных генетических формах ТКИД популяции и субпопуляции лимфоцитов меняются по-разному, но содержание Т-лимфоцитов крайне низко или они отсутствуют при всех формах этой патологии, а если и присутствуют, то обычно имеют материнское происхождение.

Лечение. ТКИД у детей требует срочного вмешательства. Без восстановления иммунитета (путем трансплантации костного мозга) ребенок погибнет уже на первом году жизни и почти наверняка не доживет до 2 лет. При установлении диагноза сразу после рождения или в первые 3 мес. более 95% больных можно излечить родственной пересадкой HLA-идентичного или лишенного Т-лимфоцитов гаплоидентичного (полусовместимого) костного мозга, содержащего кроветворные стволовые клетки. При этом не требуется предварительной химиотерапии больных или последующей профилактики реакции «трансплантат против хозяина». Недавние успехи в генной терапии Х-сцепленного ТКИД, достигнутые в Париже и Лондоне, позволяют надеяться, что в конце концов именно генная терапия станет основным методом лечения некоторых, если не всех, форм ТКИД с известной молекулярной основой.

Х-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИДХ1), обусловленный мутациями гена, кодирующего общую γ-цепь (γ_c) рецепторов цитокинов

ТКИДХ1 — наиболее часто встречающаяся в США форма ТКИД, на долю которой приходится около 45% всех случаев. Эту форму синдрома отличает от других (кроме обусловленной дефектом Jak3) постоянно низкий процент Т- и NK-клеток и повышенный процент В-клеток (T^-, B^+, NK^-). В основе ТКИДХ1 лежат мутации гена, локализованного на Х-хромосоме (участок q13) и кодирующего общую для рецепторов ряда цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21) γ-цепь (γ_c). Эта цепь увеличивает сродство рецепторов к соответствую-

Таблица 184.1

Комбинированные нарушения иммунитета

Участок хромосомы	Продукт гена	Дефект	Функциональная недостаточность
1q*	RFX5	Дефицит HLA класса II	Низкий уровень иммуноглобулинов, отсутствие ответа Т-лимфоцитов на антигены, дефицит CD4
5p13*	ИЛ-7Rα	ТКИД T^-, B^+, NK^+	Отсутствие функции Т- и В-лимфоцитов
6p21.3*	TAP1, TAP2	Дефицит HLA класса I	Резкий дефицит CD8 Т-лимфоцитов, комбинированные дефекты В- и Т-лимфоцитов
6q22–q23*	ИФН-γR1	Диссеминированные микобактериальные инфекции	Неспособность макрофагов и других клеток продуцировать ФНО-α при действии ИФН-γ
9p21–p13	Эндорибонуклеаза РНКаза MRP	Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика	Комбинированные дефекты В- и Т-лимфоцитов различной тяжести (включая нарушения гуморального иммунитета, КИД и ТКИД)
10p13*	Artemis	ТКИД T^-, B^-, NK^+	Отсутствие функции Т- и В-лимфоцитов
10p14–p15*	ИЛ-2Rα	Лимфопролиферативный синдром	Ослабление ответов Т-лимфоцитов, нарушение апоптоза; повышенный уровень *bcl-2*; аутоиммунные заболевания
11p13*	RAG1 или RAG2	ТКИД T^-, B^-, NK^+	Отсутствие функции Т- и В-лимфоцитов
11q22.3*	ДНК-зависимая киназа	Атаксия-телеангиэктазия	Избирательный дефицит IgA; дефицит Т-лимфоцитов
13q*	RFXAP	Дефицит HLA класса II	Низкий уровень иммуноглобулинов, отсутствие реакции Т-лимфоцитов на антигены, дефицит CD4
14q13.1*	Пуриннуклеозидаза	Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы	Резкий дефицит Т-лимфоцитов; возможно присутствие иммуноглобулинов
16p13*	CIITA	Дефицит HLA класса II	Низкий уровень иммуноглобулинов, отсутствие реакции Т-лимфоцитов на антигены, дефицит CD4
19p13.1*	Jak3	ТКИД T^-, B^+, NK^-	Отсутствие функции Т-, В- и NK-клеток
20q13.11*	АДА	ТКИД T^-, B^-, NK^-	Отсутствие функции Т- и В-лимфоцитов
Xp11.23*	WASP	СВО	Тромбоцитопения; нарушение продукции антиполисахаридных антител
Xq13.1*	Общая γ-цепь (γ_c)	ТКИД T^-, B^+, NK^-	Отсутствие функции Т- и В- и NK-клеток

* Ген клонирован и секвенирован; продукт гена известен.

Примечание: WASP — протеин синдрома Вискотта–Олдрича; КИД — комбинированный иммунодефицит; ИЛ-2Rα — α-цепь рецептора ИЛ-2; ИЛ-7Rα — α-цепь рецептора ИЛ-7; RAG1 и RAG2 — ферменты, активирующие рекомбинацию генов; TAP — транспортеры антигенных пептидов; CIITA — трансактиватор II класса; MRP (multidrug resistance protein) — белок резистентности к лекарственным веществам; RFX5 — регуляторный фактор X5; RFXAP — белок, ассоциированный с RFX.

щим цитокинам, обеспечивая проведение сигнала в клетки. Перечисленные цитокины играют важнейшую роль в созревании клеток иммунной системы. Поэтому при дефектах рецепторной γ_c-цепи возникает тяжелый иммунодефицит. У первых 136 обследованных больных было выявлено 95 разных мутаций в 8-м экзоне гена, кодирующего рецептор ИЛ-2. Большинство из них затрагивало лишь один или несколько нуклеотидов. В $^2/_3$ случаев эти мутации обусловливали синтез дефектной γ_c-цепи, в остальных — приводили к ее полному отсутствию. У носителей дефекта обнаруживается неслучайная инактивация Х-хромосомы или вредные мутации в Т-, В- или NK-клетках. Эффективность трансплантации костного мозга зависит от развития в организме больного не только Т-, но и В- и NK-клеток донора.

Аутосомно-рецессивный ТКИД

Этот тип наследования ТКИД в США встречается реже, чем в Европе. При данном синдроме выявлены мутации 7 аутосомных генов, приводящие к недостаточности АДА, Jak3, α-цепи рецептора ИЛ-7 (ИЛ-7Rα), рекомбиназ 1 или 2 (RAG1 или RAG2), белков Artemis и CD45.

Недостаточность АДА. Примерно у 15% больных с ТКИД отсутствует фермент АДА. В основе

этого дефекта лежат различные точечные мутации или делеции участков гена, расположенного на хромосоме 20 (участок q13-ter). Накопление больших количеств аденозина, 2′-дезоксиаденозина и 2′-*О*-метиладенозина прямо или косвенно приводит к апоптозу Т-лимфоцитов. У больных с недостаточностью этого фермента лимфопения, как правило, выражена в гораздо большей степени, чем при других формах ТКИД. Абсолютное число лимфоцитов в среднем не достигает 500 в 1 мкл, при этом значительно снижено число как Т-, так и В- и NK-клеток. Функция NK-клеток полностью сохраняется. Трансплантация костного мозга (без предварительной химиотерапии) восстанавливает функцию Т-лимфоцитов и нормализует функцию В-лимфоцитов. Более легкие формы недостаточности АДА обычно диагностируются в более позднем возрасте, иногда даже у взрослых. Отличительные признаки этой формы ТКИД включают также аномалии ребер, напоминающие рахитические «четки», и других костных образований (преимущественно выступов подвздошных костей и тел позвонков).

Как и при других формах ТКИД, в этих случаях используют трансплантацию HLA-идентичного или гаплоидентичного костного мозга, обедненного Т-лимфоцитами, без предварительной или последующей химиотерапии. В таких случаях заместительную ферментную терапию не проводят, поскольку она грозит отторжением трансплантата. Генная терапия пока не дает обнадеживающих результатов. Описан случай спонтанного восстановления функции поврежденного гена.

Недостаточность Jak3. Клинические проявления этого недавно обнаруженного дефекта напоминают таковые при всех других формах ТКИД. Однако изменения лимфоцитов у больных совпадают только с теми, которые наблюдаются при ТКИДХ1: повышенный процент В-клеток на фоне очень низкого числа или полного отсутствия Т- и NK-клеток. Поскольку среди известных сигнальных молекул только Jak3 ассоциирована с общей для рецепторов цитокинов γ-цепью (γ_c), полагают, что аутосомно-рецессивный ТКИД без недостаточности АДА обусловлен мутациями гена именно Jak3. Недостаточность этого фермента лежит в основе примерно 6% случаев ТКИД. Восстановление числа Т-лимфоцитов после успешной трансплантации гаплоидентичных стволовых клеток не нормализует ни числа NK-клеток, ни функции В-лимфоцитов, так как в этих случаях нарушена функция рецепторов многих цитокинов.

Недостаточность ИЛ-7Rα. При данной форме ТКИД на фоне отсутствия Т-лимфоцитов сохраняется нормальное или повышенное число В- и NK-клеток (T^-, B^+, NK^+). В США на долю этой формы приходится около 10% случаев ТКИД. В отличие от недостаточности γ_c или Jak3, иммунологический дефект в этом случае полностью корригируется трансплантацией лишенного Т-лимфоцитов гаплоидентичного костного мозга (стволовых клеток).

Недостаточность RAG1 или RAG2. У грудных детей с этими формами ТКИД (в отличие от недостаточности γ_c, Jak3, ИЛ-7Rα и АДА) в крови отсутствуют как Т-, так и В-клетки и содержатся, главным образом, NK-клетки (T^-, B^-, NK^+). Молекулярные исследования привели к обнаружению мутаций в *генах, кодирующих рекомбиназы RAG1 или RAG2*. Такие мутации нарушают рекомбинацию генов, обеспечивающую формирование рецепторов антигенов.

Недостаточность Artemis. Совсем недавно была обнаружена еще одна причина ТКИД у человека — недостаточность фактора V(D)J рекомбинации/репарации ДНК. Этот фактор, принадлежащий к суперсемейству металло-β-лактамаз, кодируется геном, расположенным на хромосоме 10 и получившим название Artemis. Недостаточность фактора Artemis нарушает репарацию ДНК после разрезания двухцепочечной РНК рекомбиназами RAG1 или RAG2 в процессе перестройки герминативных генов рецепторов антигенов. Это обусловливает особую форму ТКИД — T^-, B^-, NK^+, называемую также *атабаским ТКИД*. У больных с недостаточностью фактора Artemis повышена чувствительность кожных фибробластов и клеток костного мозга к радиоактивному излучению.

Недостаточность CD45. Другой недавно обнаруженный молекулярный дефект, лежащий в основе ТКИД, заключается в мутации гена, кодирующего общий лейкоцитарный поверхностный белок CD45. Этот специфичный для кроветворных клеток трансмембранный белок обладает тирозинфосфатазной активностью и регулирует киназы семейства *Src*, участвующие в проведении сигнала от антигенных рецепторов Т- и В-лимфоцитов. У 2-месячного мальчика с симптомами ТКИД было выявлено очень низкое число Т-лимфоцитов на фоне нормального числа В-лимфоцитов. Т-лимфоциты

не реагировали на митогены, а уровень иммуноглобулинов в сыворотке со временем снижался. У больного была найдена крупная делеция в одном из аллелей гена CD45 и точечная мутация в другом аллеле, вызывающая изменение сайта сплайсинга. В настоящее время описан еще один случай ТКИД, обусловленного недостаточностью CD45.

Ретикулярная дисгенезия

Ретикулярная дисгенезия была впервые описана у двух мальчиков, однояйцовых близнецов, у которых полностью отсутствовали лимфоциты и гранулоциты в периферической крови и костном мозге. Семь из 8 грудных детей с этим дефектом погибли между 3 и 119 днями жизни от неизлечимых инфекций; семерых удалось спасти с помощью трансплантации костного мозга. Тимус больных весил менее 1 г, в нем отсутствовали тельца Гассаля и почти не содержалось тимоцитов. Ретикулярную дисгенезию считают вариантом ТКИД. Молекулярная основа этого аутосомно-рецессивного заболевания неизвестна.

184.2. КОМБИНИРОВАННЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ

При комбинированном иммунодефиците (КИД) в отличие от ТКИД функция Т-лимфоцитов в определенной степени сохраняется. Подобно ТКИД, синдром КИД имеет разнообразную генетическую основу. У грудных детей с КИД отмечаются повторные или хронические легочные, кожные и мочеполовые инфекции, кандидозный стоматит, хронический понос и сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями. У таких детей очень тяжело протекает ветряная оспа, они отстают в развитии. Хотя больные обычно живут дольше, чем при ТКИД, но все же погибают в раннем детстве. У них часто определяют нейтропению и эозинофилию. Содержание всех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови может быть повышенным, но иногда наблюдаются изолированный дефицит IgA, выраженное увеличение уровня IgE и повышение концентрации IgD. В большинстве случаев нарушена продукция антител.

При исследовании клеточного иммунитета обнаруживается лимфопения, резкий дефицит Т-лимфоцитов и значительно ослабленная пролиферативная реакция лимфоцитов на митогены, антигены и аллогенные клетки *in vitro*. В паракортикальном веществе периферической лимфоидной ткани присутствует очень мало лимфоцитов. Величина тимуса и число тимоцитов в нем резко снижены; тельца Гассаля обычно отсутствуют. Синдром наследуется, как правило, аутосомно-рецессивно.

Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы

Недостаточность пуриннуклеозидфосфорилазы обнаружена более чем у 40 больных с КИД. В ее основе лежат точечные мутации гена фермента, расположенного на хромосоме 14 (участок q13.1). В этих случаях, в отличие от недостаточности АДА, отсутствуют нарушения скелета, а уровень мочевой кислоты в крови и моче обычно резко снижен. Причиной смерти бывают вирус осповакцины, ветряная оспа, лимфосаркома или реакция «трансплантат против хозяина», опосредованная аллогенными Т-лимфоцитами необлученной крови или костного мозга. У 60–70% больных наблюдаются неврологические нарушения, у 30% — аутоиммунные заболевания. Резкая лимфопения связана главным образом с дефицитом Т-лимфоцитов. Их функция в той или иной степени нарушена. Доля NK-клеток в крови повышена. Синдром можно диагностировать пренатально. Генная терапия — дело будущего, а пока единственный способ лечения — трансплантация костного мозга.

Мутация гена α-цепи рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2Rα(CD25))

У мальчика, родившегося от близкородственного брака, наблюдались ЦМВ-пневмония, хронический кандидоз, аденовирусный гастроэнтерит, отставание в развитии, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и хроническое воспаление нижней челюсти. При биопсии была обнаружена выраженная лимфоидная инфильтрация легких, печени, кишечника и костей. Уровень IgA в сыворотке и число Т-лимфоцитов в крови были снижены. Т-лимфоциты слабо реагировали на антитела к CD3, ФГА и другие митогены, а также на ИЛ-2. У больного была найдена мутация гена, кодирующего α-цепь рецептора ИЛ-2 (ИЛ-2Rα[CD25]), приводящая к синтезу укороченного белка. Тимоциты не экспрессировали CD1, но уровень антиапоптозного белка bcl-2 был повышен. По-видимому, некоторые

компоненты рецепторов цитокинов в норме участвуют в понижающей регуляции. Мутации генов этих компонентов могут обусловливать не только иммунодефицит, но и неконтролируемую пролиферацию лимфоцитов, а также развитие аутоиммунных заболеваний.

Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика

Эта особая форма карликовости с укороченными конечностями характеризуется частыми и тяжелыми инфекционными заболеваниями. Она встречается преимущественно среди аманитов в штате Пенсильвания (США), но отмечена и в других популяциях.

Генетика и патогенез. Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика, представляет собой аутосомно-рецессивный синдром, при котором обнаруживаются множественные мутации гена, кодирующего нетранслируемый участок РНКазы MRP (белок полирезистентности). Этот ген недавно был картирован на хромосоме 9 (участок p21–p13) (см. табл. 184.1). Эндорибонуклеаза РНКаза MRP состоит из молекулы РНК, связанной с несколькими белками, и обладает по крайней мере двумя функциями: расщепляет РНК при митохондриальном синтезе ДНК и ядрышковую пре-РНК. Нарушение функций этого фермента сказывается на состоянии многих органов и систем. У больных уменьшено число Т-лимфоцитов и нарушена их пролиферативная реакция *in vitro*. Дефект проявляется в фазе G_1 и приводит к удлинению клеточного цикла. Однако число и функция NK-клеток повышены.

Клинические проявления. Для больных характерны короткие и толстые руки, вялая и морщинистая кожа, разболтанность суставов кистей и стоп, но неполное разгибание рук в локтевых суставах. Волосы и брови редкие, тонкие и светлые. Ветряная оспа часто протекает очень тяжело и нередко оказывается летальной. Оспопрививание приводит к распространению вируса осповакцины. Наблюдались и случаи полиомиелита после соответствующей вакцинации. Метафизарной хондродисплазии сопутствуют нарушения эритрогенеза, болезнь Гиршспрунга и повышенный риск злокачественных опухолей. При рентгенографии обнаруживают неровность поверхности костей, склеротические или кистозные изменения в метафизах, а также уплощение реберно-грудинных сочленений. Иммунопатология проявляется трояко: нарушением гуморального иммунитета, КИД (наиболее часто) и ТКИД. По данным одного исследования, 11 из 77 больных умерли до 20-летнего возраста, но двое достигли 76 лет и продолжают жить. У некоторых больных с фенотипом ТКИД трансплантация костного мозга приводила к восстановлению функции иммунной системы.

Синдром Оменна

Синдром Оменна представляет собой аутосомно-рецессивное фатальное состояние с резко повышенной восприимчивостью к инфекциям и инфильтрацией кожи, кишечника, печени и селезенки Т-лимфоцитами. У больных наблюдаются эритродермия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и упорный понос. В некоторых случаях обнаружены мутации генов, кодирующих RAG1 и RAG2. Таким образом, этот синдром является одной из форм ТКИД. У больных грудного возраста находят постоянный лейкоцитоз с выраженной эозинофилией и лимфоцитозом, повышенный уровень IgE, низкое содержание IgG, IgA и IgM в сыворотке, почти полное отсутствие В-лимфоцитов и увеличенное число аутореактивных Т-лимфоцитов. Преобладают Th2-клетки с резко нарушенной функцией.

Нарушение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости

Две главные формы этой патологии включают нарушение экспрессии антигенов MHC классов I (HLA-A, -B и -C) и II (HLA-DR, -DQ и -DP). Связь гуморального и клеточного иммунодефицита с недостаточностью HLA подчеркивает важнейшее значение этих антигенов для эффективной кооперации клеток иммунной системы.

Дефицит антигенов MHC класса I

Изолированный дефицит антигенов MHC класса I, или **синдром обнаженных лимфоцитов**, встречается редко. Нарушения иммунитета при этом выражены в гораздо меньшей степени, чем при ТКИД, и проявляются в более позднем возрасте. В сыворотке крови больных детей содержится нормальное количество антигенов MHC класса I и β_2-микроглобулина, но на всех клетках эти антигены отсутствуют. Отмечается дефицит CD8, но не CD4

Т-лимфоцитов. Обнаружены мутации двух генов в локусе MHC на хромосоме 6, которые кодируют транспортеры пептидов TAP1 и TAP2. TAP переносят антигенные пептиды из цитоплазмы через мембраны аппарата Гольджи, и присоединяют их к α-цепи антигенов MHC класса I и β_2-микроглобулину. Все эти компоненты собираются в комплекс MHC класса I, который затем перемещается на поверхность клеток. Незавершенный в отсутствие антигенного пептида комплекс разрушается в цитоплазме.

Дефицит антигенов MHC класса II

Многие больные с дефицитом антигенов MHC класса II (HLA-DR, -DQ и -DP) принадлежат к потомкам североафриканцев. В раннем грудном возрасте развивается упорный понос, часто связанный с криптоспоридиозом и энтеровирусными инфекциями (вирусы полиомиелита и Коксаки). Повышена частота и других вирусных инфекций, кандидозного стоматита, бактериальной пневмонии и септицемии. Нарушения иммунитета выражены слабее, чем при ТКИД. Так, вакцинация БЦЖ не приводит к диссеминации инфекции, а при переливании необлученной крови не происходит реакции «трансплантат против хозяина».

Установлены четыре разных молекулярных дефекта, приводящих к нарушению экспрессии антигенов MHC класса II (см. табл. 184.1). В основе одной из форм этой патологии лежит мутация гена, расположенного на длинном плече хромосомы 1 (1q) и кодирующего белок RFX5. RFX5 представляет собой субъединицу фактора транскрипции RFX, взаимодействующего с X-боксом промоторов генов MHC класса II. Вторая форма обусловлена мутацией гена, расположенного на длинном плече хромосомы 13 (13q) и кодирующего вторую субъединицу комплекса RFX — RFX-ассоциированный белок (RFXAP) с молекулярной массой 36 кДа. Позже обнаруженной и самой частой причиной дефицита антигенов MHC класса II являются мутации гена *RFXANK*, кодирующего третью субъединицу того же комплекса. При четвертой форме выявлена мутация расположенного на хромосоме 16 (участок p13) гена, который кодирует трансактиватор CIITA генов MHC класса II. Этот не связывающийся с ДНК коактиватор контролирует клеточную специфичность и индукцию антигенов MHC класса II. Все эти молекулярные дефекты нарушают координированную экспрессию антигенов MHC класса II на поверхности B-лимфоцитов и макрофагов.

В крови больных присутствует очень мало CD4 Т-лимфоцитов, но число CD8 Т-лимфоцитов нормально или даже повышено. Лимфопения выражена лишь умеренно. На B-лимфоцитах (несмотря на нормальное их число) и моноцитах не удается обнаружить антигенов MHC класса II (HLA-DP, -DQ и -DR). Отсутствие этих антигенпредставляющих молекул нарушает реакцию на различные антигены, и поэтому у больных отмечается гипогаммаглобулинемия. Кроме того, B-лимфоциты, лишенные антигенов MHC класса II, не стимулируют аллогенные клетки в смешанной культуре лейкоцитов. Пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены сохраняется, но ответ на антигены отсутствует. Характерна резкая гипоплазия тимуса и других лимфоидных органов. Отсутствие молекул MHC класса II нарушает процессы селекции в тимусе и изменяет экспрессию комплекса TCR–CD3 на CD4 Т-лимфоцитах.

Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой (синдром Вискотта–Олдрича)

СВО, наследуемый как X-сцепленный рецессивный признак, характеризуется диффузным нейродермитом, тромбоцитопенической пурпурой и повышенной восприимчивостью к инфекциям. Мегакариоциты сохраняют нормальный вид, но размеры тромбоцитов уменьшены.

Генетика и патогенез. Повреждения выявлены в гене, расположенном на проксимальном плече X-хромосомы (участок Xp11.22–11.23) вблизи центромеры. Этот ген кодирует 501-членный богатый пролином цитоплазматический белок, который экспрессируется только в лимфоцитах и мегакариоцитах и называется *белком синдрома Вискотта–Олдрича* (*WASP*). WASP связывает CDC42H2 и *rac*, принадлежащие к Rho-семейству ГТФ. По-видимому, он контролирует сборку нитей актина, необходимую для образования микропузырьков на пути прохождения внутриклеточного сигнала от протеинкиназы C и тирозинкиназы. Носителей дефекта можно выявить по неслучайной инактивации X-хромосомы в ряде линий кроветворных клеток или по наличию вредной мутации соответствующего гена.

Клинические проявления. В грудном возрасте часто наблюдается длительное кровотечение после

обрезания или кровавый понос. Снижение числа тромбоцитов вначале не связано с появлением антител к этим клеткам. Диффузный нейродермит и рецидивирующие инфекции обычно возникают на первом году жизни. Причиной среднего отита, пневмонии, менингита и сепсиса служат *Streptococcus pneumoniae* и другие бактерии, обладающие полисахаридной капсулой. Позднее возбудителями инфекций чаще становятся *P. carinii* и герпесвирусы. Продолжительность жизни больных редко превышает 10–12 лет; основные причины смерти — инфекции, кровотечения и обусловленные вирусом Эпштейна–Барр злокачественные опухоли.

Для СВО характерно нарушение гуморального иммунного ответа на полисахаридные антигены: у больных практически отсутствуют изогемагглютинины и не образуются антитела при иммунизации полисахаридными вакцинами. Однако концентрация IgG2 в сыворотке, на удивление, остается нормальной. Повторные реакции на белковые антигены также резко ослаблены. Ускорен как синтез, так и распад альбумина, IgG, IgA и IgM, и поэтому концентрации разных иммуноглобулинов в сыворотке даже у одного и того же больного могут значительно различаться. Чаще наблюдаются низкий уровень IgM, высокое содержание IgA и IgE и нормальная или несколько сниженная концентрация IgG. Процент Т-лимфоцитов умеренно снижен, а реакции лимфоцитов на митогены в той или иной степени ослаблены.

Атаксия-телеангиэктазия

Сложный синдром атаксии-телеангиэктазии включает нарушения со стороны иммунной, нервной и эндокринной систем, печени и кожи.

Генетика и патогенез. В основе синдрома лежит мутация гена, картированного на длинном плече хромосомы 11 (участок q22–23). Этот ген в настоящее время клонирован, и получил название *мутации атаксии-телеангиэктазии* (*ATM*). Ген *ATM* кодирует ДНК-зависимую протеинкиназу, локализованную преимущественно в ядре и участвующую в проведении митогенного сигнала, мейотической рекомбинации и регуляции клеточного цикла. Клетки больных и гетерозиготных носителей дефекта обладают повышенной чувствительностью к ионизирующей радиации; в них нарушена репарация ДНК и часто встречаются хромосомные аномалии.

Как правило, обнаруживается умеренное ослабление пролиферативного ответа Т- и В-лимфоцитов на митогены *in vitro*. Процент CD3 и CD4 Т-лимфоцитов несколько снижен, тогда как доля CD8 Т-лимфоцитов нормальна или повышена, а число TCRγ/δ^+ Т-лимфоцитов увеличено. Исследования синтеза иммуноглобулинов свидетельствуют о дефектах как Th-, так и В-клеток. Тимус резко уменьшен, плохо сформирован и не содержит телец Гассаля.

Клинические проявления. К наиболее отчетливым признакам относятся прогрессирующая мозжечковая атаксия и телеангиэктазии на конъюнктиве и коже. Характерны синуситы и пневмонии, а также нарушения гуморального и клеточного иммунитета. Повышен риск злокачественных новообразований. Атаксию обычно замечают вскоре после того, как ребенок начинает ходить, а к 10–12 годам он оказывается прикованным к инвалидному креслу. Телеангиэктазии появляются в 3–6-летнем возрасте. Среди нарушений гуморального иммунитета чаще всего обнаруживается изолированный дефицит IgA (50–80% случаев), распад которого ускорен. Уровень IgE и молекулярная масса IgM обычно снижены. Возможно уменьшение концентрации IgG2 и общего уровня IgG. Содержание специфических антител может оставаться нормальным. Синуситы и пневмонии развиваются примерно у 80% больных. Хотя обычно вирусные инфекции не приводят к смерти, ребенок может погибнуть и от ветряной оспы. Злокачественными новообразованиями поражается преимущественно лимфоретикулярная система, но встречаются и аденосаркомы. Частота злокачественных опухолей повышена и среди родственников больного.

Мутации генов рецепторов ИФН-γ1 и -2 и β1-цепи рецептора ИЛ-12

Примерно в 50% случаев диссеминации инфекции после иммунизации БЦЖ не удается выявить какого-либо специфического иммунодефицита. Впервые на это обратили внимание у 2,5-месячной девочки из Туниса, которая погибла от диссеминированного туберкулеза после прививки БЦЖ, а также у 4 детей на Мальте с диссеминированной атипичной микобактериальной инфекцией. Все эти дети родились от близкородственных браков, и у каждого было обнаружено нарушение продукции ФНО-α макрофагами в ответ на стимуляцию ИФН-γ. Во

всех случаях выявлены мутации расположенного на хромосоме 6 (участок q22–q23) гена, который кодирует рецептор 1 ИФН-γ (ИФН-γR1). В дальнейшем были найдены и больные с мутациями гена, кодирующего ИФН-γR2. Третий тип дефекта у больных с аналогичным синдромом заключается в мутации гена β1-цепи рецептора ИЛ-12 (ИЛ-12Rβ1). ИЛ-12 стимулирует продукцию ИФН-γ Т- и NK-клетками, и нарушение их чувствительности к этому интерлейкину снижает выработку ИФН-γ. Интересно, что дефицит ИФН-γR1, ИФН-γR2 и ИЛ-12Rβ1 повышает восприимчивость больных только к микобактериям, но не к другим инфекционным агентам. Реакции Th1-клеток у больных остаются нормальными. Таким образом, подверженность микобактериальной инфекции связана, по-видимому, с нарушением опосредованным ИФН-γ ответом клеток только на эти внутриклеточные патогены. Иными словами, ИФН-γ необходим для проявления антимикобактериальной активности макрофагов.

Синдром гиперпродукции IgE

Это относительно редкий синдром первичного иммунодефицита, который характеризуется рецидивирующими стафилококковыми абсцессами кожи, легких и других внутренних органов на фоне резкого повышенного уровня IgE в сыворотке. Синдром наследуется аутосомно-доминантным способом с вариабельной экспрессивностью одного и того же генетического локуса. Известно несколько более 200 случаев этого синдрома.

Клинические проявления. Уже в грудном возрасте часто возникают стафилококковые абсцессы кожи, легких, суставов и других органов. Вследствие рецидивов пневмонии развивается пневматоцеле. Иногда отмечается зудящий дерматит, отличающийся от типичной эндогенной экземы. Аллергические дыхательные расстройства обычно отсутствуют. При описании двух первых случаев подчеркивались грубые черты лица: выпуклый лоб, глубоко посаженные и широко расставленные глаза, плоская переносица, широкий мясистый кончик носа, легкая прогнатия, асимметрия лица и гемигипертрофия. Отмечались также задержка прорезывания зубов, частые переломы и сколиоз.

У всех больных резко повышена концентрация IgE в сыворотке; повышен также уровень IgD. Содержание IgG, IgA и IgM обычно остается нормальным. Отмечаются эозинофилия и большое число эозинофилов в мокроте. Образование антител при повторной встрече с антигеном, равно как и клеточные реакции на новые антигены, значительно ослаблено. Исследования *in vitro* обнаруживают нормальный процент Т-, В- и NK-клеток, но доля Т-лимфоцитов памяти (CD45RO) снижена. ИЛ-4 *in vitro* очень слабо стимулирует синтез IgE в В-лимфоцитах, что свидетельствует о максимальной стимуляции его синтеза эндогенным ИЛ-4. Молекулярная основа этого синдрома неизвестна. У большинства больных сохраняется нормальная пролиферативная реакция Т-лимфоцитов на митогены, но реакция на антигены или аллогенные клетки родственников резко снижена или полностью отсутствует. В крови, мокроте и гистологических срезах лимфатических узлов, селезенки и легочных кистозных образованиях содержится большое количество эозинофилов. Строение тимуса не изменено, в нем присутствуют тельца Гассаля. Поглощение и уничтожение микробов фагоцитами, общая гемолитическая активность комплемента, а также процессы хемотаксиса чаще всего остаются нормальными.

Наиболее эффективное лечение — длительные курсы противостафилококковых антибиотиков, устойчивых к действию пенициллиназы, с добавлением других средств, активных по отношению к специфическим инфекциям. При дефиците антител следует внутривенно вводить иммуноглобулин. Длительное (более 6 мес.) существование пневматоцеле или суперинфекция легочных грыж требуют хирургического лечения.

184.3. ЛЕЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Методом выбора при смертельных дефектах Т-лимфоцитов или комбинированных дефектах Т- и В-лимфоцитов в настоящее время является трансплантация костного мозга от HLA-совместимых сибсов или гаплоидентичных (полусовместимых) родителей. Можно надеяться, однако, что на смену этому в будущем придет генная терапия. Главная опасность для реципиентов костного мозга заключается в развитии реакции «трансплантат против хозяина». Разработка методов освобождения донорского костного мозга от всех поступивших из тимуса Т-лимфоцитов позволяет избежать этого и добиться успеха в лечении больных с тя-

желым комбинированным иммунодефицитом и другими фатальными нарушениями иммунитета, включая некоторые формы комбинированного иммунодефицита, СВО, недостаточность цитокинов и дефицит HLA.

В 1968–1977 гг. с помощью трансплантации костного мозга от идентичных по MHC класса II доноров удалось надолго продлить жизнь только 14 (29%) из 48 детей с ТКИД. Более ранняя диагностика синдрома (еще до развития смертельных оппортунистических инфекций) позволила за последние 25 лет значительно улучшить результаты такого лечения. По данным обзора за 1997 г., из 285 больных с первичным иммунодефицитом после трансплантации костного мозга от HLA-идентичных родственников выжило 224 (79%) человек. Из 605 больных, перенесших трансплантацию лишенного Т-лимфоцитов костного мозга от гаплоидентичных родственников, выжило 332 (55%) пациента. Этот показатель еще более возрастает, если учесть, что большинство из указанных 605 реципиентов до разработки методов освобождения костного мозга от Т-лимфоцитов должны были погибнуть. Наиболее успешным лечение оказалось у больных с ТКИД, которым не требовалась специальная предоперационная подготовка или профилактика реакции «трансплантат против хозяина». Из 128 таких больных, оперированных за последние 20 лет, выжило 100 (78%) человек, причем всем им, за исключением 15 пациентов, была произведена трансплантация лишенного Т-лимфоцитов костного мозга родителей. Пока не будут усовершенствованы методы генной терапии, трансплантация костного мозга остается наиболее надежным и эффективным способом лечения врожденных дефектов иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Buckley R. H. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. Immunol Res 2001; 22: 237–51.

Buckley R. H. The hyper-IgE syndrome. Clin Rev Allergy Immunol 2001; 20: 139–54.

Buckley R. H. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 341: 1313–24.

Buckley R. H., Schiff S. E., Schiff R. I. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 1999; 340: 508–16.

Casanova J. L. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. Swiss Med Wkly 2001; 131: 445–54.

Hacein-Bey-Abina S., Le Deist F., Carlier F. et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. N Engl J Med 2002; 346: 1185–93.

Myers L. A., Patel D. D., Puck J. M. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. Blood 2002; 99: 872–8.

Patel D. D., Gooding M. E., Parrott R. E. et al. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2000; 342: 1325–32.

Reith W., Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annu Rev Immunol 2001; 19: 331–73.

Vihinen M., Arredondo-Vega F. X., Casanova J. L. et al. Primary immunodeficiency mutation databases. Adv Genet 2001; 43: 103–88.

Раздел 3
Система фагоцитов

Глава 185
Нейтрофилы

Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Фагоцитарная воспалительная реакция. Нейтрофилы объединяет с макрофагами способность поглощать крупные частицы. Фагоцитирующей функцией обладают не только тканевые макрофаги, но и их предшественники в крови — моноциты (см. гл. 186). Нейтрофилы созревают в костном мозге медленнее моноцитов, и время их полужизни в крови составляет всего 6 ч (табл. 185.1).

Систему кроветворных клеток-предшественниц можно рассматривать как непрерывный функциональный ряд, начинающийся с очень небольшого количества *полипотентных стволовых клеток*, способных к самообновлению. Из них образуются более зрелые (коммитированные) стволовые клетки, в том числе и те, которые вступают на лимфоидный или миелоидный путь дифференцировки. Стволовые клетки лимфоидного ряда дают начало предшественникам Т- и В-лимфоцитов и их зрелым потомкам (см. гл. 181). Миелоидные стволовые клетки формируют колониеобразующие единицы (КОЕ) селезенки, из которых в ходе поэтапных процессов (рис. 185.1) образуются отдельные ростки кроветворных клеток. Клетки разных ростков различаются поверхностными рецепторами ростовых факторов и включают бурстобразующие единицы эритроидного ряда (БОЕ-Э), эритроидные колониеобразующие единиц (КОЕ-Э), мегакариоцитарные колониеобразующие единиц (КОЕ-Мег), а также базофильные, гранулоцитарные, моноцитарные и эозинофильные колониеобразующие единицы (соответственно КОЕ-Баз, КОЕ-Г, КОЕ-М и КОЕ-Эоз). Под влиянием ростовых факторов, связывающихся с их поверхностными рецепторами, клетки разных ростков пролиферируют и дифференцируются в предшественники отдельных клеток

Таблица 185.1

Кинетика нейтрофилов и макрофагов

Нейтрофилы	
Среднее время митозов (от миелобласта до миелоцита)	7–9 сут
Среднее время запасания после митозов (от метамиелоцита до нейтрофила)	3–7 сут
Среднее время полужизни в крови	6 ч
Среднее общее количество в организме	$6{,}5\times10^8$ клеток/кг
Среднее количество в крови	$3{,}2\times10^8$ клеток/кг
Среднее пристеночное количество	$3{,}3\times10^8$ клеток/кг
Средняя скорость кругооборота в сутки	$1{,}8\times10^{10}$ клеток/кг
Макрофаги	
Среднее время митозов	30–48 ч
Среднее время полужизни в крови	36–104 ч
Среднее количество в крови (моноциты)	$1{,}8\times10^7$ клеток/кг
Средняя скорость кругооборота в сутки	$1{,}8\times10^9$ клеток/кг
Среднее время пребывания в тканях	Месяцы

Boxer L. A. Function of neutrophils and mononuclear phagocytes. In: Cecil Textbook of Internal Medicine, 20th ed. / J. C. Bennett, F. Plum (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1996.

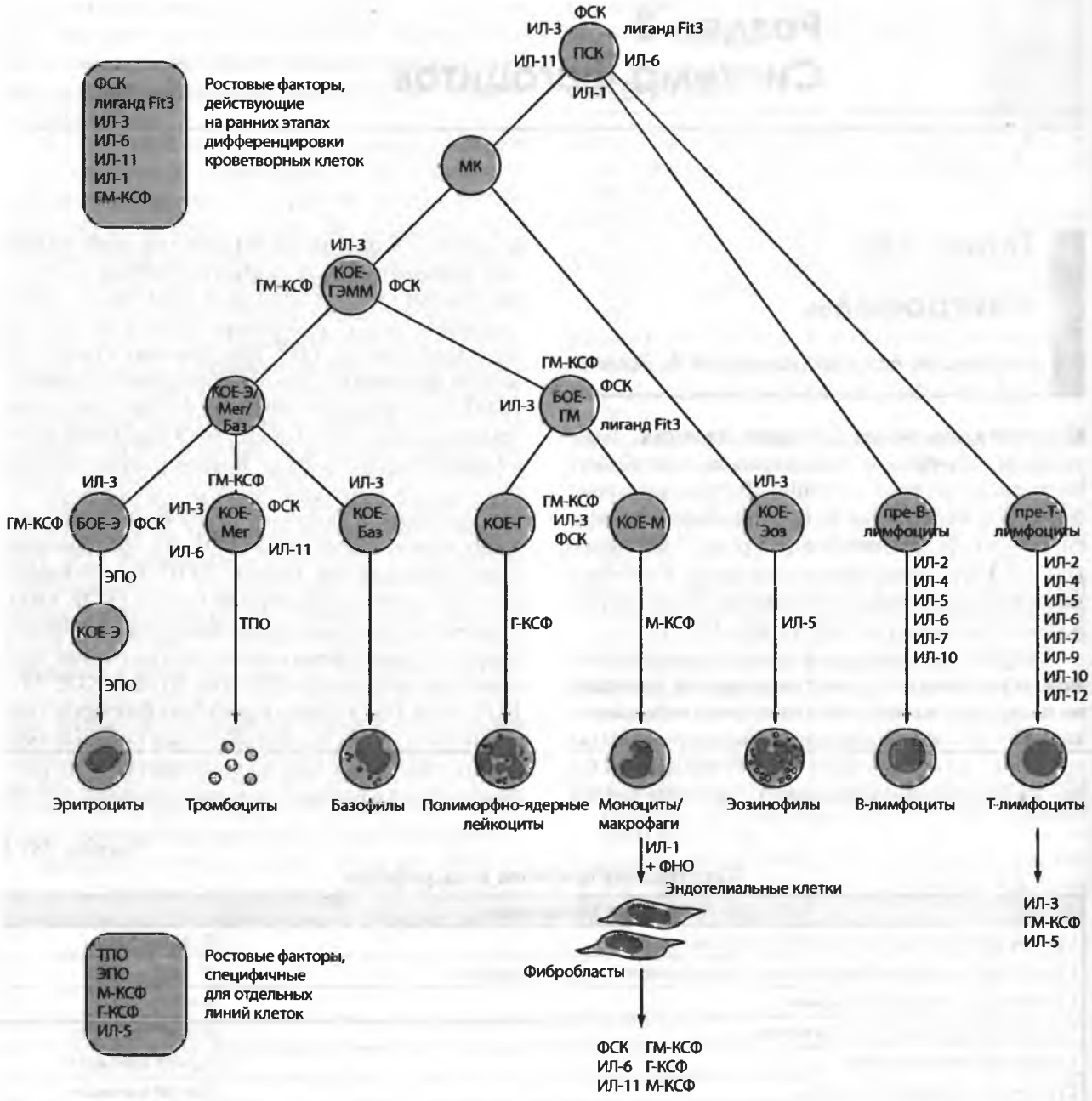


Рис. 185.1. Основные источники и эффекты цитокинов. Окружающие кроветворные клетки костного мозга макрофаги (*Ма*), эндотелиальные клетки (*Эк*) и фибробласты (*Фб*) после воздействия эндотоксина (*Ма*) или ИЛ-1/ФНО (*Эк, Фб*) выделяют макрофагальный колониестимулирующий фактор (*М-КСФ*), гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (*ГМ-КСФ*), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (*Г-КСФ*), интерлейкин (*ИЛ-6*) и, вероятно, фактор стволовых клеток (*ФСК*), источник которого пока точно не установлен. В ответ на стимуляцию антигеном и ИЛ-1 Т-лимфоциты продуцируют ИЛ-3, ГМ-КСФ и ИЛ-5. Эффекты этих цитокинов частично перекрываются, и оптимальное развитие всех ростков кроветворных клеток требует сочетания факторов, действующих на ранних и поздних этапах их дифференцировки (*Sieff C. A., Nathan D. G., Clark S. C.* The anatomy and physiology of hematopoiesis. In: Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. / D. G. Nathan, S. H. Orkin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1997):

ПСК — полипотентные стволовые клетки; *МСК* — миелоидные стволовые клетки; *ЭПО* — эритропоэтин; *ТПО* — тромбопоэтин

Таблица 185.2

Основные кроветворные ростовые факторы и цитокины

Фактор	Синоним	Источник	Биологическая активность	
			Предшественники	Зрелые клетки
ФСК	Стволовой фактор ФСК Kit лиганд	Фибробласты стромы Эндотелий сосудов	Действует синергично с ИЛ-3, ИЛ-11. ИЛ-6 на бластные формы КОК* Действует синергично с ИЛ-3, ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтином, тромбопоэтином на коммитированные КОК	Рост тучных и стволовых клеток
Fit, лиганд		Селезенка Легкие	Действует синергично с ФСК, ИЛ-3, ИЛ-11 на бластные формы КОК Действует синергично с ИЛ-3, ГМ-КСФ, Г-КСФ на коммитированные КОК Действует синергично с ИЛ-7, ФСК на предшественники В-клеток	
ИЛ-3	Мульти-КСФ	Т-клетки Тучные клетки	Действует на все КОК	Эозинофилы В-клетки Моноциты
ГМ-КСФ	КСФα	Т-клетки Эндотелий Фибробласты Моноциты	Действует на все КОК	Нейтрофилы Моноциты Эозинофилы
Г-КСФ	КСФβ	Моноциты Эндотелий Фибробласты	КОЕ-Г	Нейтрофилы
ИЛ-5	КСФ-1	Т-клетки Тучные клетки	КОЕ-Эоз	Эозинофилы
М-КСФ		Фибробласты Эндотелиальные клетки	КОЕ-М	Моноциты
Эритропоэтин		Почки	БОЕ-Э, КОЕ-Э	Эритробласты
Тромбопоэтин		Печень Почки Фибробласты Эндотелий	КОЕ-Мег	Мегакариоциты
ИЛ-1α		Моноциты Фибробласты Эндотелий	Действует синергично с ФСК, ИЛ-3 на бластные формы КОЕ	Активирует продукцию цитокинов
ИЛ-1β		Моноциты Фибробласты Эндотелий Купферовские клетки Гладкие мышцы		
ИЛ-2		Т-клетки	Ростовой фактор Т-клеток	Активирует В- и NK-клетки
ИЛ-4		Т-клетки	Способствует дифференцировке В-клеток, а также пролиферации и дифференцировке дендритных клеток	Индуцирует синтез IgG
ИЛ-6		Тучные клетки Моноциты Т-клетки В-клетки Фибробласты Эндотелий Купферовские клетки	Действует синергично с ФСК, ИЛ-3 на бластные формы КОЕ	

Окончание табл. 185.2

Фактор	Синоним	Источник	Биологическая активность	
			Предшественники	Зрелые клетки
ИЛ-7		Клетки стромы	Фактор роста В- и Т-клеток	
ИЛ-9		Th2-клетки	Рост тучных клеток Действует синергично с эритропоэтином на БОЕ	
ИЛ-10		Th- и В-клетки, кератиноциты, макрофаги	Пролиферация тучных клеток и В-клеток	Супрессор продукции антител В-клетками, а также цитокинов моноцитами и Th-клетками
ИЛ-11		Фибробласты стромы	Действует синергично с ФСК, ИЛ-3 на бластные формы КОК Действует синергично с ИЛ-3, ФСК на КОЕ-Мег	Мегакариоциты
ИЛ-12		Макрофаги В-клетки		Индуцирует синтез ИФН-γ и иммунные реакции Т- и NK-клеток
ИЛ-13		Т-клетки	Рост и пролиферация Т-клеток	Способствует продукции IgE В-клетками
ИЛ-14		Т-клетки, некоторые В-клетки, злокачественные опухоли		Ингибирует синтез Ig
ИЛ-15		Моноциты, нейтрофилы, фибробласты	Рост и пролиферация Т-клеток	
ИЛ-16		Активированные Т-хелперы и Т-супрессоры Эозинофилы Тучные клетки		Активирует Th-клетки
ИЛ-17		Т-хелперы и Т-супрессоры		Активирует секрецию цитокинов макрофагами
ИЛ-18		Клетки стромы Макрофаги		Индуцирует секрецию ИФН-γ Th- и NK-клетками
ИФН-α,β		Лейкоциты, фибробласты	Угнетает пролиферацию КОЕ-ГМ и БОЕ-Э	Иммуномодулятор для NK-клеток и моноцитов
ИФН-γ		Т- и NK-клетки	Угнетает пролиферацию КОЕ-ГМ и БОЕ-Э	Иммуномодулятор и индуктор антигенов (МНС класса I или II) на клеточной мембране
ФНО-α,β		Макрофаги, соматические клетки, Т- и В-клетки		Усиливает иммунные реакции и индуцирует апоптоз многих клеток, индуцирует вторичную продукцию цитокинов клетками стромы
Макрофагальный воспалительный белок 1α		Т- и В-клетки Нейтрофилы Макрофаги	Тормозит рост предшественников кроветворных клеток	

* КОК — колониеобразующие клетки.

крови. Этот процесс служит основным источником пополнения клеток крови по мере возрастания потребности организма в них.

Ростовые факторы кроветворения. Пролиферация, дифференцировка и выживание незрелых кроветворных клеток-предшественниц, а также функция зрелых клеток крови регулируются *ростовыми факторами кроветворения*, которые по структуре представляют собой гликопротеиды (табл. 185.2). К ним относятся *интерлейкины* и *колониестимулирующие факторы* (*КСФ*), под действием которых *in vitro* из незрелых предшественников образуются колонии зрелых клеток. Для этого обычно требуются не только специфические для отдельных линий клеток ростовые факторы, но и ИЛ-3 или ГМ-КСФ. Незрелые клетки-предшественницы имеют рецепторы ИЛ-3, фактора стволовых клеток (ФСК), ГМ-КСФ и ИЛ-6 (рис. 185.2), но отличаются друг от друга специфическими для каждого ростка рецепторами. Взаимодействие последних с соответствующими ростовыми факторами реализует программу превращения предшественников в те или иные зрелые клетки. Каждая стадия созревания и дифференцировки — от полипотентной стволовой клетки до окончательно дифференцированной неделящейся клетки (моноцита, нейтрофила, эозинофила и базофила) — регулируется несколькими цитокинами, действующими через рецепторы, специфическими для каждого ростка. По мере своего созревания клетки теряют рецепторы большинства цитокинов, необходимых на ранних стадиях (например, рецептор ФСК), и приобретают рецепторы хемокинов, направляющих их в очаги воспаления.

Созревание и кинетика нейтрофилов. Обновление клеточных элементов крови требует постоянного присутствия их предшественников в костном мозге. Функции этих предшественников формируются под влиянием ростовых и дифференцировочных факторов, выделяемых клетками костномозговой стромы. Такие ростовые факторы, как Г-КСФ и ГМ-КСФ, стимулируют не только клеточное деление, но и синтез многих цитоплазматических компонентов нейтрофилов, а также экспрессию факторов транскрипции, необходимых для дифференцировки клеток миелоидного ряда. К этим факторам относятся PU.1, Sp-1, C/EBP-α и Oct-1. Например, промотор гена миелобластина содержит сайт связывания PU.1, который включается в процесс после активации предшественников миелоидных клеток Г-КСФ. В норме скорость образования клеток точно соответствует скорости их разрушения. Гранулоциты живут в крови не более 6–12 ч, и поэтому для поддержания их нормального количества (5×10^3 в 1 мкл) необходимо образование в сутки 2×10^4 в 1 мкл этих клеток. Лимфоциты же сохраняются в крови месяцами и годами, и суточная скорость их обновления значительно меньше.

В процессе созревания гранулоцитов в костном мозге изменяется конфигурация их ядра и накапливаются специфические гранулы в цитоплазме (см. табл. 185.2). Относительно небольшое количество этих клеток в периферической крови складывается из *циркулирующего* и *пристеночного пулов*. Из периферической крови клетки проникают в ткани, а их количество в крови пополняется из огромного резерва костномозговых предшественников. Часть последних начинает делиться, а другие дозревают до палочкоядерных форм и нейтрофилов. Примерно пять делений клеток миелоидного ряда происходят лишь на первых трех этапах созревания (миелобласты, промиелоциты и миелоциты). Далее миелоциты окончательно дифференцируются в метамиелоциты, палочкоядерные формы и нейтрофилы. Созревание нейтрофилов сопровождается изменениями формы ядра, а также образованием азурофильных первичных гранул и специфических, или вторичных, гранул. Миелобласт — это относительно недифференцированная клетка с крупным овальным ядром и большим ядрышком; гранулы в нем отсутствуют. В промиелоците появляется азурофильные гранулы с пероксидазной активностью, а в миелоците — специфические гранулы. Сегментоядерные нейтрофилы характеризуются конденсированным хроматином, отсутствием ядрышка и специфической формой ядра.

Функция нейтрофилов. Воспалительная реакция нейтрофилов возникает, когда в крови посткапиллярных венул эти клетки «обнаруживают» небольшое количество хемокинов и других хемотаксических веществ, выделяющихся из очага инфекции. Эти растворимые эффекторы воспаления вызывают изменения состава и активности поверхностных молекул эндотелиальных клеток и нейтрофилов. Начальные взаимодействия между этими клетками (главным образом, между селектинами нейтрофилов и углеводными компонентами поверхности эндотелия) отличаются низким сродством и обратимостью. В результате происходит

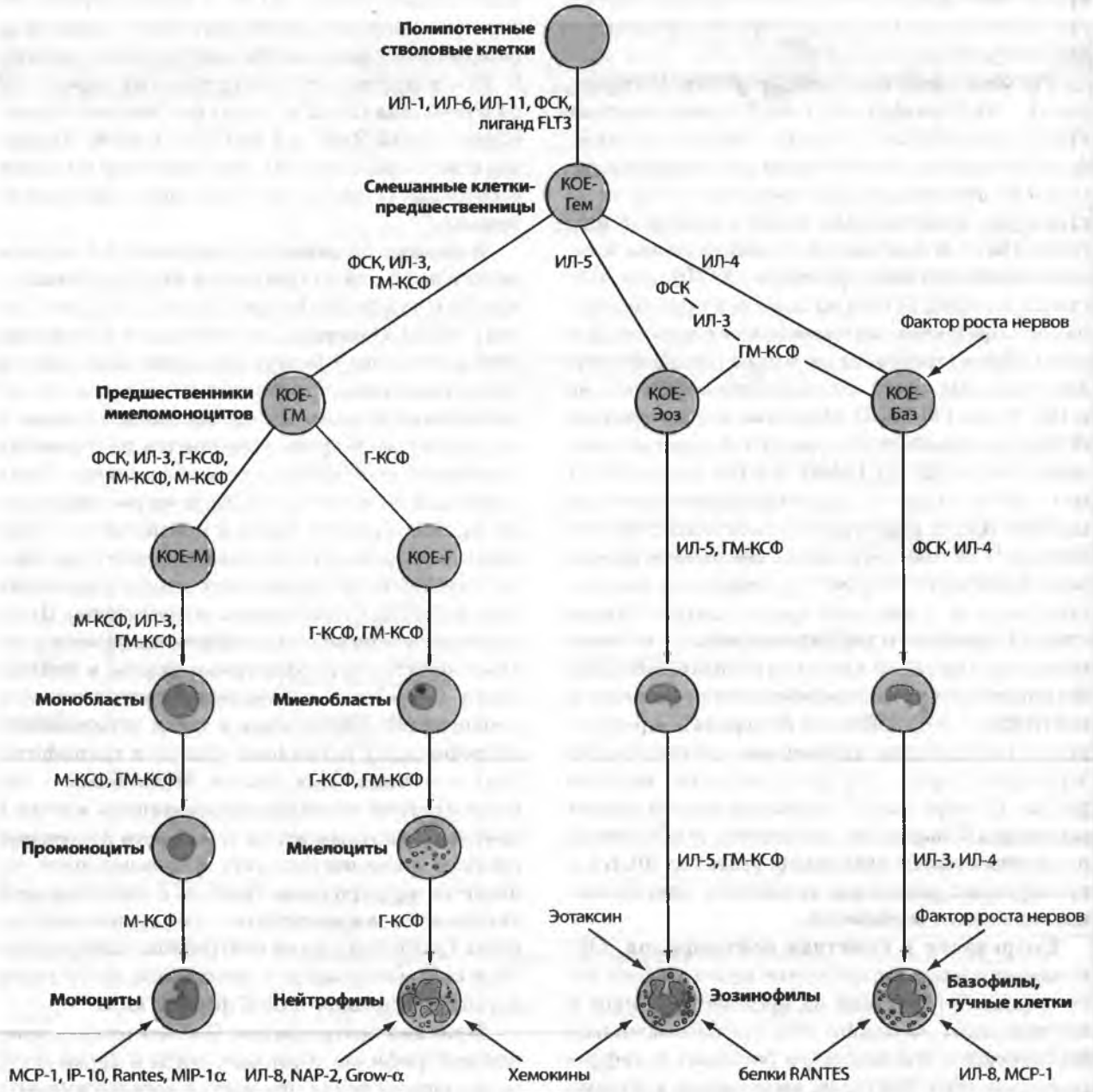


Рис. 185.2. Цитокины и хемокины, действующие на разных этапах дифференцировки гранулоцитов и моноцитов. Каждая стадия созревания/дифференцировки кроветворных клеток (от примитивных полипотентных стволовых клеток до окончательно дифференцированных неделящихся клеток — моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов/тучных клеток) регулируется многими цитокинами. Цитокины и хемокины обладают определенной специфичностью действия; одни из них (М-КСФ и ИЛ-5) влияют преимущественно на клетки соответственно моноцитарного и эозинофильного ряда, тогда как другие (ГМ-КСФ) действуют одновременно на многие ростки кроветворных клеток (эритроидный росток не показан) (Abboud C. N., Liesveld J. L. Granulopoiesis and monocytopoiesis. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 2nd ed. / R. Hoffman, E. B. Benz, S. J. Shattil et al. (eds.) — New York: Churchill Livingstone, 1995; с изменениями):

MCP-1 — белок хемотаксиса моноцитов 1; *MIP-1α* — макрофагальный воспалительный белок 1α; *IP* — воспалительный белок

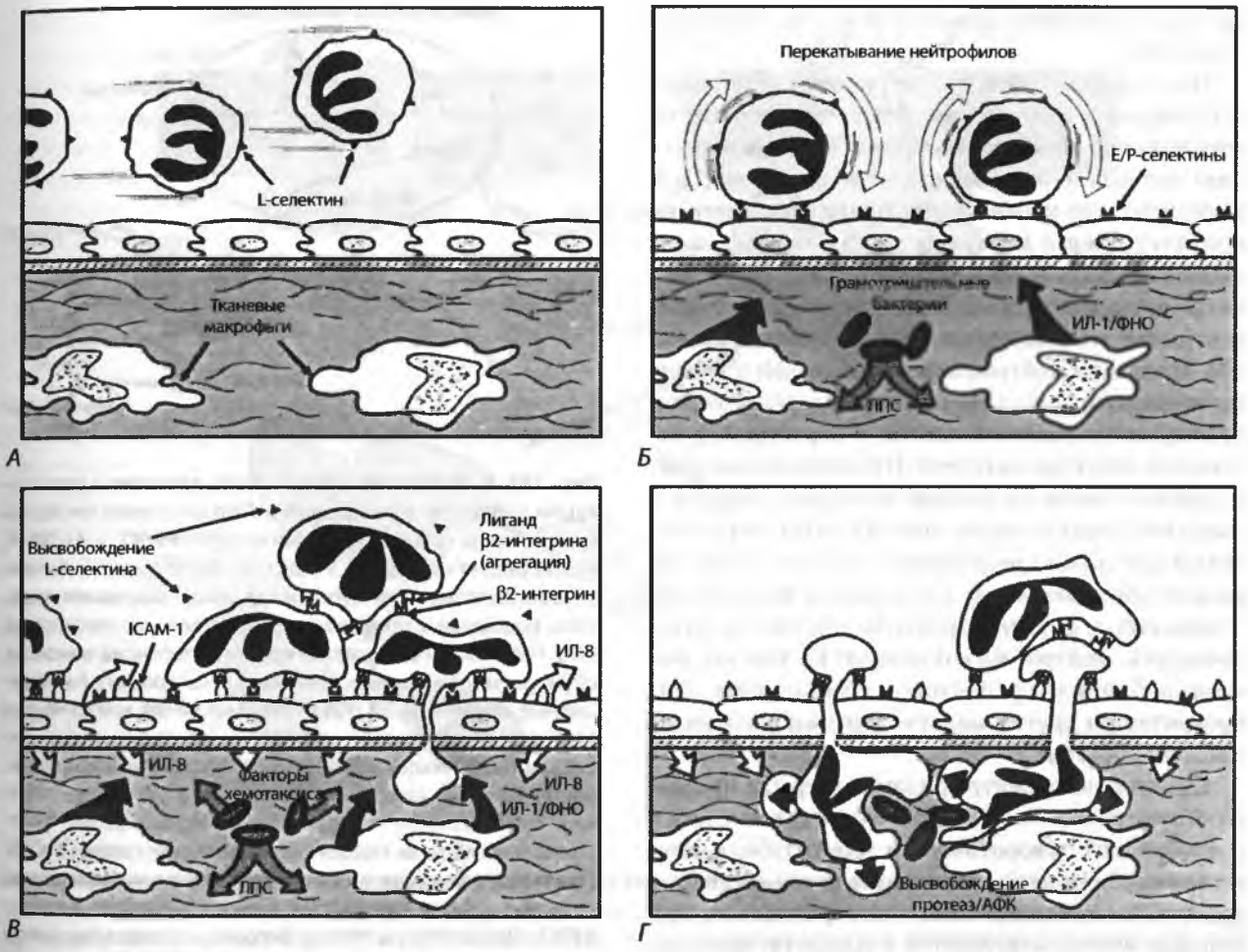


Рис. 185.3. Нейтрофильная воспалительная реакция (*Smolen J. E., Boxer L. A.* Function of neutrophils. In: Hematology, 5th ed. / W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 1994; печатается с разрешения):

А — нестимулированные нейтрофилы (экспрессирующие L-селектин) проникают в посткапиллярную венулу; *Б* — инвазия грамотрицательных бактерий, выделяющих липополисахарид (ЛПС), стимулирует секрецию тканевыми макрофагами воспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО, которые активируют экспрессию E- и P-селектинов эндотелиальными клетками. Эти селектины связывают нейтрофильные антигены сиалил-Lex и Lex, вызывая перекатывание нейтрофилов по поверхности эндотелия; *В* — активированные эндотелиальные клетки экспрессируют молекулу адгезии ICAM-1, которая связывает β2-интегриновые рецепторы нейтрофилов. Нейтрофилы распластываются на эндотелии и начинают проникать сквозь него. Трансэндотелиальная миграция активированных нейтрофилов стимулируется такими факторами, как ИЛ-8 (продуцируемый эндотелиальными клетками) и формилированные бактериальные хемоаттрактанты. Эти хемотаксические вещества усиливают продукцию нейтрофилами L-селектина и увеличивают сродство β2-интегрина к ICAM-1 и другим молекулам адгезии, способствуя агрегации нейтрофилов внутри сосуда; *Г* — проникновение нейтрофилов через базальную мембрану сосуда сопровождается выделением ими протеаз и активных форм кислорода (*АФК*), что вызывает местную деструкцию тканей в очаге с высокой концентрацией хемотаксических факторов

так называемое перекатывание лейкоцитов по эндотелию; слабые связи образуются и распадаются, приводя к колебательному движению нейтрофилов по поверхности эндотелия. Перекатывание обеспечивает более тесный контакт нейтрофилов с такими активирующими факторами, как ФНО) или ИЛ-1 (рис. 185.3), вследствие чего возникают качественные и количественные изменения β2-интегриновых рецепторов нейтрофилов (поверхностные молекулы группы CD11/CD18). Активированные интегриновые рецепторы прочно связывают нейтрофилы друг с другом и с эндотелиальными клетками. Окончательный результат всех этих межклеточных взаимодействий сводится к тому, что нейтрофилы распластываются на эндотелиальных клетках и образуют агрегаты друг с другом и с тромбоцитами,

приводя к сужению просвета венул и снижению кровотока.

На следующем этапе интегриновые рецепторы нейтрофилов концентрируются на поверхности псевдоподий. Нейтрофилы способны перемещать свои интегриновые рецепторы по поверхности и изменять свою конфигурацию, что позволяет им проходить через контакты между эндотелиальными клетками и проникать в ткани. Затем они мигрируют в очаг инфекции по градиенту концентраций хемокинов или других хемоаттрактантов. Миграция нейтрофилов — сложный процесс, включающий циклы перемещения рецепторов, проведение сигналов в клетки и перестройку актиновых нитей цитоскелета. Проникновению нейтрофилов сквозь базальную мембрану сосудов и соединительную ткань способствует секреция этими клетками специфических гранул или везикулярных элементов, содержащих желатиназу, гепариназу и другие ферменты. Достигнув очага инфекции, нейтрофил с помощью Fc-участка иммуноглобулина и рецепторов комплемента, фибронектина и других молекул адгезии распознает патогенный агент.

Поглощаемые нейтрофилами микробы предварительно подвергаются опсонизации (подготовке к поглощению) сывороточными термостабильными и термолабильными факторами, соответственно IgG и C3. Опсонины облегчают фагоцитоз, при котором микроб втягивается в закрытую вакуолю, называемую *фагосомой* (рис. 185.4).

Образование фагосомы сопровождается двумя реакциями, необходимыми для проявления бактерицидной активности нейтрофилов, — *дегрануляцией* и *активацией НАДФ-зависимой оксидазы*. Слияние мембран гранул с мембраной фагосомы приводит к появлению в фагосоме белков, обладающих мощной антимикробной активностью. Содержимое специфических, а затем и азурофильных гранул попадает в фагосому. Одновременно в ее мембране происходит сборка и активация НАДФ-зависимой оксидазы (рис. 185.5). Под действием этого фермента из молекулярного кислорода образуется большое количество супероксид-аниона (O^-_2), который, в свою очередь, превращается в перекись водорода (H_2O_2) и синглетный кислород. H_2O_2 реагирует с O^-_2, образуя гидроксильные радикалы. В присутствии миелопероксидазы (основного компонента азурофильных гранул) и хлоридного иона в фагосоме образуется хлорноватистая кислота (HOCl). H_2O_2 и HOCl не только обладают бактерицидной активностью, но и модулируют иммунные реакции. Эти оксиданты денатурируют белки, повышая их чувствительность к протеолизу, и, кроме того, активируют некоторые протеазы нейтрофилов. Все это способствует разрушению патогенного агента и удалению его из очага инфекции. Оксиданты также инактивируют хемотаксические факторы, прекращая приток нейтрофилов в очаг инфекции и тем самым ослабляя процесс воспаления.

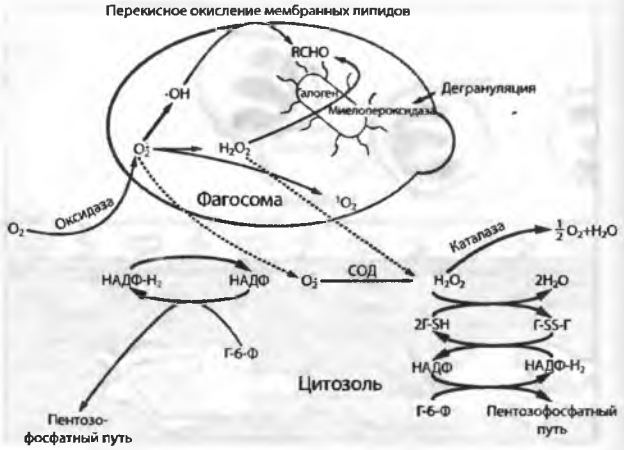


Рис. 185.4. Механизмы образования, действия и детоксикации перекисей в нейтрофилах. Под действием оксидазы из кислорода образуется супероксид-анион (O^-_2). НАДФ-H_2 регенерирует из НАДФ-Н в ходе окисления глюкозы по пентозофосфатному пути. Супероксид-анион разрушает перекись водорода с образованием синглетного кислорода ($^1O_2$). Перекись водорода реагирует с супероксид-анионом, образуя гидроксильные радикалы, и генерирует бактерицидные альдегиды (RCHO) путем окисления компонентов бактерий в присутствии галогеновых ионов и миелопероксидазы, попадающих в фагосому вследствие дегрануляции. Бактерицидные альдегиды образуются в результате перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот фагосомной мембраны гидроксильными радикалами (•OH). Перекись водорода в присутствии миелопероксидазы окисляет в фагосоме хлорид в хлорноватистую кислоту (HOCl). Просачивающийся из фагосомы супероксид-анион под действием супероксиддисмутазы (СОД) быстро превращается в перекись водорода, которая в цитозоле разрушается каталазой или восстановленным глутатионом (Г-SH). Глутатион регенерирует в ходе сопряженных реакций, направляющих глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) на пентозофосфатный путь окисления (*Stossel T. P., Boxer L. A.* Functions of neutrophils. In: Hematology, 3th ed. / W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev, M. A. Lichtman (eds.). — New York: McGraw-Hill, 1972. — P. 751; с изменениями)

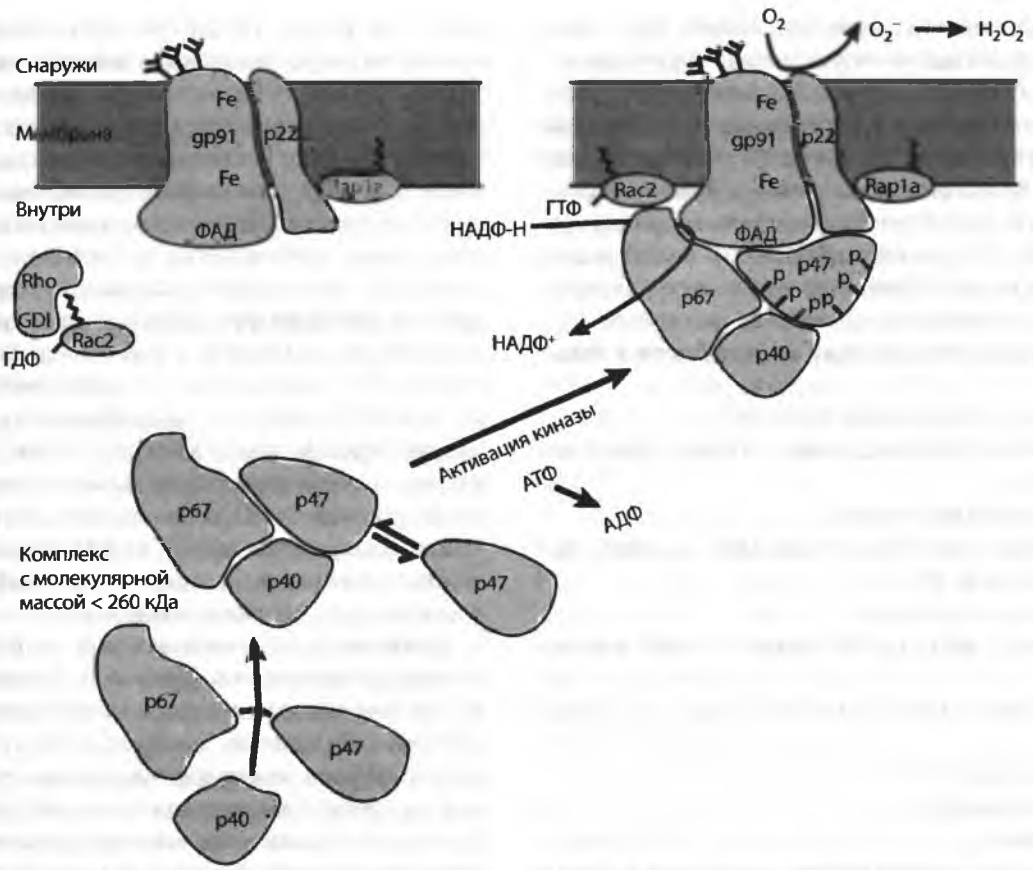


Рис. 185.5. Модифицированная гипотетическая схема активации НАДФ-зависимой оксидазы. Согласно современным данным, неактивная оксидаза (*слева*) состоит из мембранного и цитозольного компонентов. Первый из них включает субъединицы цитохрома b (gp91^{phox} и p22^{phox}) и, возможно, Rap1a. Цитохром содержит флавиновую и гемовую (Fe) группы, переносящие электроны с НАДФ-Н на молекулярный кислород. Цитозольные компоненты p47^{phox} и p67^{phox} могут существовать в виде предобразованного комплекса с молекулярной массой 260 кДа, куда входит и третий белок p40^{phox}. В цитозоле присутствует малых размеров ГТФаза Rac2, которая, будучи связанной с ГДФ, остается в неактивном состоянии. При активации фагоцита цитозольный комплекс транслоцируется в мембрану, где может регулироваться активной, связанной с ГТФ формой Rac2 и путем фосфорилирования p47^{phox}. Связывание цитозольных компонентов по не вполне понятному механизму активирует флавоцитохром, который катализирует перенос электронов с НАДФ-Н на кислород через окислительно-восстановительные центры ФАД и гема (*Curnutte J., Orkin S., Dinauer M.* Genetic disorders of phagocyte function. In: The Molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed. / G. Stamatoyannopoulous, A. W. Nienhuis, P. W. Majerus, H. Varmus (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. — P. 522; с изменениями)

Литература

Babior B. M. NADPH oxidase: An update. Blood 1999; 93: 1464–76.

Metcalf D. Cellular hematopoiesis in the twentieth century. Semin Hematol 1999; 36: 5–12.

Ward A. C., Loeb D. M., Soede-Bobok A. A. et al. Regulation of granulopoiesis by transcription factors and cytokine signals. Leukemia 2000; 14: 973–90.

Глава 186

Моноциты и макрофаги

Ричард Б. Джонстон-мл.
(Richard B. Johnston Jr.)

Мононуклеарным фагоцитам (моноцитам и макрофагам) принадлежит важнейшая роль в иммунных реакциях, защите организма от инфекций, а также

восстановлении и перестройке тканей. Не бывает человека, у которого отсутствовала бы эта линия клеток, поскольку макрофаги, по-видимому, необходимы для удаления примитивных тканей по мере их замещения новыми в процессе эмбрионального развития. Моноциты и различные формы тканевых макрофагов составляют *систему мононуклеарных фагоцитов*. Это именно система, так как все мононуклеары имеют общее происхождение, сходное строение и одинаковые функции (фагоцитоз).

Основная локализация макрофагов в тканях:

- Печень (купферовские клетки).
- Легкие (интерстициальные и альвеолярные макрофаги).
- Соединительная ткань.
- Серозные полости (плевральные и перитонеальные макрофаги).
- Кости (остеокласты).
- Головной мозг (реактивные клетки микроглии).
- Селезенка, лимфатические узлы, костный мозг.
- Стенка кишечника.
- Грудное молоко.
- Плацента.
- Гранулемы (многоядерные гигантские клетки).

Развитие. Моноциты — циркулирующие в крови предшественники тканевых макрофагов — развиваются в костном мозге быстрее и остаются в крови дольше нейтрофилов (см. табл. 185.1). Первый предшественник моноцита, монобласт, превращается в промоноцит, несколько более крупную клетку с цитоплазматическими гранулами и вдавленным ядром, состоящую из небольших глыбок хроматина, и, наконец, — в полностью развитый моноцит. Зрелый моноцит по своим размерам больше нейтрофила, и его цитоплазма заполнена гранулами, содержащими гидролитические ферменты. Превращение монобласта в зрелый моноцит крови занимает около 6 сут. Моноциты сохраняют некоторую способность к делению и после попадания в ткани подвергаются дальнейшей дифференцировке; в тканях они могут оставаться в течение нескольких недель и месяцев.

В отсутствие воспаления моноциты, по-видимому, случайным образом попадают в ткани. Оказавшись там, они трансформируются в тканевые макрофаги, морфологические, а иногда и функциональные свойства которых зависят от конкретной ткани (см. выше). Органоспецифические факторы влияют на дифференцировку моноцитов и определяют их метаболические и структурные особенности. В печени они превращаются в *купферовские клетки*, которые соединяют синусоиды, разделяющие соседние пластинки гепатоцитов. В легких они представлены крупными эллипсоидными *альвеолярными макрофагами*, в костях — *остеокластами*. Все макрофаги обладают по крайней мере тремя основными функциями — антигенпредставляющей, фагоцитарной и иммуномодулирующей, связанной с секрецией многих цитокинов. В очагах воспаления моноциты и макрофаги могут сливаться друг с другом, образуя многоядерные гигантские клетки — последняя стадия развития мононуклеарных фагоцитов. Под действием некоторых цитокинов моноциты крови дифференцируются в *дендритные клетки*, которые особенно эффективно представляют антигены лимфоцитам.

Активация — самый важный этап функционального созревания макрофагов. Активирующим действием обладают определенные цитокины — белковые соединения, которые осуществляют передачу сигнала между клетками и тем самым влияют на процесс воспаления или иммунный ответ. К этим *цитокинам* относятся интерфероны, интерлейкины, ростовые факторы, хемокины и ФНО. Те из них, которые активируют макрофаги, включают ИФН-γ, ГМ-КСФ, М-КСФ и ФНО-α. Активируют макрофаги также гормон роста и бактериальный эндотоксин или белки клеточной стенки. Термин *«активированный макрофаг»* в самом широком смысле означает, что он обладает повышенной способностью убивать микроорганизмы или опухолевые клетки. После активации макрофаги становятся крупнее, у них увеличивается число псевдоподий, а плазматическая мембрана приобретает большую складчатость.

Интенсивные функции активированных макрофагов:

- Бактерицидная активность.
- Противоопухолевая активность.
- Хемотаксис.
- Фагоцитоз (большинства частиц).
- Пиноцитоз.
- Транспорт и метаболизм глюкозы.
- Сопровождающая фагоцитоз продукция свободных радикалов (O^-_2, H_2O_2).
- Образование оксида азота.
- Представление антигенов.

- Секреция:
  - компонентов комплемента;
  - лизоцима;
  - кислых гидролаз;
  - коллагеназы;
  - активатора плазминогена;
  - цитолитической протеазы;
  - аргиназы;
  - фибронектина;
  - интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15);
  - ФНО-α;
  - ИФН-α и -β.
- Факторы ангиогенеза.

Активация макрофагов при инфекции происходит путем взаимодействия их поверхностной молекулы CD40 с лигандом CD40 на сенсибилизированных антигеном Th-клетках, а также вследствие действия цитокинов, продуцируемых этими лимфоцитами. Активированные макрофаги выделяют ИЛ-12, который, в свою очередь, активирует Т-лимфоциты. Эти взаимодействия составляют основу клеточного иммунитета. Особенно важный активирующий макрофаги цитокин, ИФН-γ, используют в настоящее время для профилактики инфекций у больных с хронической гранулематозной болезнью и для лечения врожденного остеопетроза (замедления резорбции костей), связанного со снижением функции остеокластов.

При воздействии эндотоксина или других медиаторов воспаления макрофаги выделяют ФНО-α, который активирует другие макрофаги. Активированные макрофаги экспрессируют большее число рецепторов ФНО-α. Таким образом, макрофаги в очагах воспаления приобретают способность активировать друг друга и тем самым осуществлять свои функции быстрее, чем при классическом клеточном иммунном ответе, который требует накопления сенсибилизированных Т-лимфоцитов. С другой стороны, макрофаги, как и Th-клетки, секретируют ИЛ-10, ингибирующий продукцию ИФН-γ и тормозящий потенциально опасные последствия неконтролируемой активации макрофагов.

Функции. Активация макрофагов сопровождается усилением множества их функций (см. выше). Важность поглощения и уничтожения таких внутриклеточных патогенных агентов, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, и некоторых грибов, очевидна, но макрофаги способны очищать кровь и от внеклеточных патогенных агентов, например *Streptococcus pneumoniae*. Уничтожение поглощенных микроорганизмов зависит главным образом от продукции свободных радикалов (например, перекиси водорода) и оксида азота. Активированные макрофаги производят большее количество этих токсических метаболитов.

Противоопухолевая активность мононуклеарных фагоцитов изучена хуже. Она может быть и не связанной с процессом фагоцитоза. По-видимому, макрофаги уничтожают опухолевые клетки, секретируя лизосомные ферменты, оксид азота, метаболиты кислорода, цитолитические протеазы и ФНО-α. Протеолитические ферменты и цитотоксические факторы, присутствующие на мембране моноцитов, могут играть роль в отторжении опухолей.

Защитная функция моноцитов зависит от их способности проникать сквозь эндотелиальную стенку капилляров и мигрировать в очаги микробной инвазии в тканях. Хемотаксическими факторами для моноцитов служат фрагменты компонентов комплемента и хемокины, выделяемые нейтрофилами, лимфоцитами и другими клетками. Последующий фагоцитоз зависит от присутствия опсонинов (антител, комплемента, связывающих маннозу белков и белков сурфактанта), свойств поверхности микроорганизмов или опухолевых клеток и активности макрофагов.

Другие важные функции макрофагов включают уничтожение поврежденных и мертвых клеток, что способствует прекращению иммунных реакций и заживлению ран. Макрофагам, выстилающим синусоиды селезенки, принадлежит особая роль в поглощении изношенных эритроцитов. В очагах воспаления макрофаги распознают изменения фосфатидилсерина на мембране лимфоцитов и нейтрофилов, подвергающихся апоптозу, в результате чего такие клетки уничтожаются раньше, чем выделят свое токсическое содержимое в ткань. Макрофаги — филогенетически древние клетки и в онтогенезе обнаруживаются уже на ранних стадиях развития плода, когда их функция сводится к уничтожению одних тканей по мере их замене другими. Эти клетки удаляют из организма и неорганические частицы, такие как элементы сигаретного дыма или попадающую в легочные альвеолы пыль.

Макрофаги — необходимые участники процесса индукции и реализации гуморальных и клеточных иммунных реакций. Поглощая чужеродный материал, они разрушают его и представляют на своей

поверхности отдельные антигены в виде пептидов или полисахаридов, связанных с молекулами MHC класса II. Антигенпредставляющей функцией обладают также В-лимфоциты и особенно дендритные клетки, играющие вспомогательную роль в развитии специфического иммунного ответа. В активированных макрофагах усиливается экспрессия молекул MHC класса II и представление антигенов становится более эффективным.

Повышенная киллерная активность активированных макрофагов отчасти связана, по-видимому, с ускорением синтеза и выделения различных гидролитических ферментов и бактерицидных веществ (см. бокс 186.2). Известно примерно 100 различных веществ, секретируемых макрофагами. Столь высокая секреторная активность сближает эти клетки с гепатоцитами. Учитывая воздействие некоторых секретируемых веществ на другие клетки, огромное количество макрофагов и их повсеместное присутствие в тканях, систему мононуклеарных фагоцитов можно считать важнейшим эндокринным органом. В этом можно убедиться на примере ИЛ-1. Любое воспаление или повреждение тканей стимулирует выделение ИЛ-1, главным образом, моноцитами и макрофагами. Этот интерлейкин, в свою очередь, влияет на температуру тела, сон и секрецию ИЛ-6, который вызывает продукцию белков острой фазы воспаления.

Нарушения функции моноцитов-макрофагов. При хронической гранулематозной болезни способность мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов уничтожать поглощенные бактерии резко нарушена (см. гл. 188). Это приводит к образованию абсцессов и характерных гранулем в очагах скопления макрофагов в печени, легких, селезенке и лимфатических узлах. В основе этого нарушения лежит генетическая недостаточность комплекса адгезивных мембранных гликопротеидов CD11/CD18 (дефект адгезии лейкоцитов), в который входит рецептор C3 — рецептор опсонизирующего компонента комплемента (см. гл. 188).

Дефектам системы моноцитов-макрофагов принадлежит значительная роль в патогенезе ряда болезней накопления липидов (сфинголипидозов; см. т. 2, п. 134.3). При ферментной недостаточности макрофаги не убирают клеточный детрит, что приводит к его накоплению в тканях и снижению сопротивляемости инфекции. Примером таких заболеваний служит болезнь Гоше, при которой нарушена функция фермента глюкоцереброзидазы, в результате макрофаги превращаются в клетки Гоше, содержащие большое количество глюкозилцерамида (глюкозилцереброзида) — компонента мембран погибших клеток. Таких больных можно лечить с помощью инфузий нормального фермента, модифицированного таким образом, что он выставляет остатки маннозы, которые связываются с рецепторами маннозы на поверхности макрофагов.

Цитокин ИЛ-12 стимулирует продукцию ИФН-γ Т- и NK-клетками. У больных с наследственной недостаточностью рецептора ИФН-γ на макрофагах или рецепторов ИЛ-12 или самого ИЛ-12 в лимфоцитах резко снижена резистентность к нетуберкулезной микобактериальной инфекции (*Mycobacterium avium* или БЦЖ). Примерно 50% таких больных страдают диссеминированным сальмонеллезом. В настоящее время все эти нарушения носят общее название *микобактерицидных дефектов лейкоцитов*.

Повышенная восприимчивость к инфекциям позволяет подозревать дефекты функции моноцитов-макрофагов и при многих других клинических состояниях. Например, мононуклеарные фагоциты новорожденных *in vitro* легче заражаются ВИЧ и вирусом кори, чем клетки взрослого человека. Макрофаги новорожденных, особенно недоношенных, выделяют меньше Г-КСФ и ИЛ-6 в культуральную среду. Это подтверждают данные о низком уровне Г-КСФ в крови и малых запасах гранулоцитов в костном мозге новорожденных, особенно недоношенных. ИФН-γ слабее активирует макрофаги новорожденных, что могло бы объяснить большую подверженность внутриклеточным инфекциям в этом возрасте.

Первоначально *гистиоцитами* назвали клетки, обнаруживаемые в фиксированных тканевых препаратах, которые считали макрофагами. Однако сейчас известно, что при гистиоцитозе X происходит подобное злокачественному разрастание дендритных клеток Лангерганса (см. т. 4, гл. 600). Поэтому название *гистиоцитоз клеток Лангерганса* точнее отражает это нарушение, так как «гистиоцит» — это лишь гистологический термин, не отражающий специфичности клеток.

Литература

Ganz T., Lehrer R. I. Production, distribution, and fate of monocytes and macrophages. In: Williams Hematology, 6th ed. / E. Beutler, M. A. Lichtman, B. S. Coller et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 873–6.

Lekstrom-Himes J. A., Gallin J. I. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1703–14.

Глава 187
Эозинофилы

Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Эозинофилы отличаются от других лейкоцитов не только морфологией и составом продуцируемых веществ, но и тем, что количество этих клеток меняется лишь при некоторых заболеваниях. Они представляют собой полностью дифференцированные неделящиеся клетки диаметром около 8 мкм с двудольным ядром и развиваются из стволовых клеток-предшественниц в костном мозге под влиянием продуцируемых Т-лимфоцитами ИЛ-3, ГМ-КСФ и (особенно) ИЛ-5. Характерные специфические гранулы эозинофилов окрашиваются эозином в красновато-коричневый цвет; их прозрачная сердцевина, состоящая из главного основного белка, окружена матриксом, в котором содержатся катионный белок эозинофилов, пероксидаза эозинофилов и нейротоксин эозинофилов. Эти белки оказывают цитотоксическое действие на личинки гельминтов (*Schistosoma mansoni*), а также участвуют в патогенезе бронхиальной астмы, вызывая слущивание эпителия дыхательных путей и связанные с ним клинические симптомы (см. гл. 202). В дыхательных путях больных, умерших в результате бронхиальной астмы, присутствует большое количество главного основного белка и катионного белка эозинофилов, причем считается, что именно они повреждают эпителиальные клетки, повышая чувствительность дыхательных путей. Главный основный белок может активировать другие клетки, участвующие в процессе воспаления, в том числе тучные клетки, базофилы, нейтрофилы и тромбоциты. Эозинофилы выделяют большое количество липидных медиаторов воспаления — фактор активации тромбоцитов и лейкотриен-С4, которые сужают сосуды и стимулируют секрецию слизи. Эти клетки служат источником ряда провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5 и ГМ-КСФ. Таким образом, эозинофилы обладают мощным арсеналом веществ, способных вызывать и поддерживать воспалительную реакцию.

Миграция эозинофилов из сосудистого русла в ткани зависит от связывания особых рецепторов лейкоцитов с их лигандами или аналогичными структурами на эндотелиальных клетках посткапиллярных сосудов. Проникновение эозинофилов (как и нейтрофилов) через стенку сосуда начинается с образования рыхлой связи между их селектиновыми рецепторами и углеводными лигандами на поверхности эндотелия. Это приводит к перекатыванию эозинофилов по эндотелиальному слою до тех пор, пока они не встретятся с хемоаттрактантом. Затем образуется высокоаффинная связь между интегриновыми рецепторами эозинофилов и соответствующими Ig-подобными лигандами. В отличие от нейтрофилов, которые перед проникновением через межклеточные контакты эндотелия приобретают плоскую форму, эозинофилы связываются с молекулой адгезии клеток сосудов (VCAM-1) с помощью особого интегрина VLA-4, что делает их связь с эндотелиальными клетками более прочной и облегчает проникновение из сосуда в ткань. Миграция эозинофилов в очаги воспаления направляется хемокином *эотаксином*. Это обусловливает избирательное накопление эозинофилов при аллергических и воспалительных процессах. В норме эозинофилы локализуются главным образом в органах с эпителиальной поверхностью — дыхательных путях, ЖКТ и нижних отделах мочеполовых путей, где могут сохраняться неделями.

ИЛ-5, помимо стимуляции образования эозинофилов и их адгезии на эндотелиальных клетках, оказывает ряд важных эффектов на функцию эозинофилов. Показано, что он играет центральную роль в накоплении эозинофилов. ИЛ-5 является главным цитокином в индуцируемой аллергеном поздней фазе легочной аллергической реакции. В опытах на животных антитела к ИЛ-5 блокируют эозинофильную инфильтрацию легких и бронхиальную гиперреактивность в ответ на аллергены. Эозинофилы обладают уникальными рецепторами к ряду хемокинов, таких, как белки RANTES, эотаксин, белок хемотаксиса моноцитов-3 и -4. Эти хемокины являются основными медиаторами накопления эозинофилов в тканях.

Количество эозинофилов крови не всегда отражает степень их накопления в пораженных тканях. *Абсолютное число эозинофилов* в крови, рассчитываемое по числу лейкоцитов, умноженному на процент эозинофилов, обычно меньше 450 клеток на 1 мкл и подвержено суточным колебаниям.

Оно наиболее велико ранним утром и снижается по мере возрастания уровня эндогенных глюкокортикоидов. После введения кортикостероидов, а также при некоторых бактериальных и вирусных инфекциях развивается эозинопения.

Заболевания, сопровождающиеся эозинофилией

Эозинофилия характерна для многих заболеваний (бокс 187.1). В ряде случаев ее причины остаются неясными. Постоянная эозинофилия (как при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме) может приводить к поражению многих органов, особенно сердца, что требует постоянного наблюдения за такими больными.

Аллергические заболевания. Аллергия — самая частая в США причина эозинофилии у детей. При острых аллергических реакциях абсолютное число эозинофилов в крови может достигать 20 000 в 1 мкл, но при хронической аллергии число этих клеток редко превышает 2000 в 1 мкл. При лекарственной аллергии эозинофильная реакция не сопровождается лихорадкой или нарушением функций органов. Эозинофилия развивается также при различных кожных заболеваниях, включая диффузный нейродермит, экзему, пузырчатку, крапивницу и синдром Лайелла.

Инфекционные заболевания. Эозинофилия часто развивается при заражении многоклеточными гельминтами; ее степень при этом обычно соответствует тяжести тканевой инвазии паразитами, особенно их личинками. Однако при ряде паразитарных инфекций, ограниченных определенными тканями или просветом ЖКТ (*Giardia lamblia* и *Enterobius vermicularis*), эозинофилия наблюдается далеко не всегда.

При обследовании больных с необъяснимой эозинофилией важно выяснить характер их питания, а также места постоянного или временного пребывания, что может навести на мысль о гельминтозе. Нередко приходится не менее 3 раз исследовать кал на яйца и личинки гельминтов. Многие гельминты на определенных стадиях своего развития никогда не появляются в кале, поэтому их отсутствие не исключает гельминтоз в качестве причины эозинофилии, и может возникнуть необходимость в исследовании крови или тканевых биоптатов.

Эозинофилия развивается также при двух грибковых инфекциях — аллергическом бронхолегочном аспергиллезе (см. п. 286.1) и кокцидиоидозе (см. гл. 289) после первичного заражения, особенно в сочетании с узловатой эритемой.

◆ **Бокс 187.1.** Причины эозинофилии

Аллергические заболевания
- Аллергический ринит
- Бронхиальная астма
- Острая крапивница
- Гиперчувствительность к лекарственным средствам

Инфекционные заболевания
- Тканевая инвазия гельминтов
- Трихинеллез
- Токсокароз
- Стронгилоидоз
- Аскаридоз
- Филяриатоз
- Шистостомоз
- Эхинококкоз
- *Pneumocystis carinii*
- Токсоплазмоз
- Амебиаз
- Малярия
- Бронхолегочный аспергиллез
- Кокцидиоидоз
- Чесотка

Злокачественные заболевания
- Опухоли мозга
- Болезнь Ходжкина и Т-клеточные лимфомы
- Острый лимфолейкоз
- Миелопролиферативные заболевания

Желудочно-кишечные расстройства
- Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона
- Перитонеальный диализ
- Эозинофильный гастроэнтерит
- Антитела к антигенам коровьего молока

Иммунодефициты
- Синдром гиперсекреции IgE
- СВО
- Реакция «трансплантат против хозяина»

Легочные заболевания
- Острая эозинофильная пневмония
- Эозинофильный лейкоз
- Экзогенные аллергические альвеолиты

Прочие
- Тромбоцитопения и отсутствие лучевых костей
- Васкулит
- Облучение области живота
- Гистиоцитоз с поражением кожи

Гиперэозинофильный синдром. Идиопатический гиперэозинофильный синдром представляет собой миелопролиферативное заболевание с постоянно высокой продукцией эозинофилов. Диаг-

ноз этого состояния устанавливают на основании трех критериев: 1) большое число эозинофилов в крови (не менее 1500 в 1 мкл в течение 6 мес. и более); 2) отсутствие других возможных причин эозинофилии; 3) наличие признаков и симптомов поражения тех или иных органов. Клинические признаки и симптомы гиперэозинофильного синдрома гетерогенны, поскольку в процесс могут быть вовлечены самые разные органы. У женщин с подходящими полиморфными локусами на Х-хромосоме отличить идиопатический гиперэозинофильный синдром от эозинофильного лейкоза можно по клональности клеток, выявляемой путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием очищенных популяций эозинофилов. Одно из наиболее тяжелых и опасных осложнений этого синдрома — эндомиокардиальный тромбоз и склероз. Поражаться могут также кожа, печень, селезенка, ЖКТ, головной мозг и легкие. Лечение направлено на снижение числа эозинофилов и начинается с введения кортикостероидов. При неэффективности кортикостероидов можно использовать гидроксимочевину или ИФН-α. Причина гиперэозинофильного синдрома неизвестна. Среди больных с тяжелым поражением органов и тех, кто не поддается лечению, смертность в течение 3 лет достигает 75%.

Прочие заболевания. Эозинофилия наблюдается у многих больных с синдромами первичного иммунодефицита, особенно при синдроме гиперпродукции IgE (см. гл. 184) и СВО. Не менее часто она развивается при тромбоцитопении с отсутствием лучевых костей и семейном ретикулоэндотелиозе. Легкую эозинофилию обнаруживают в 20% случаев болезни Ходжкина и желудочно-кишечных заболеваний, включая неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в стадии обострения, гастроэнтерит, сопровождающий синдром антител к антигенам коровьего молока, и хронический гепатит.

Литература

Bain B. J. Hypereosinophilia. Curr Opin Hematol 2000; 7: 21–5.

Gompertz S., Stockley R. A. Inflammation — role of the neutrophil and the eosinophil. Semin Respir Infect 2000; 15: 14–23.

Leff A. R. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: Biology and clinical therapy. Ann Rev Med 2001; 52: 1–14.

Lipworth B. J. Eosinophils and airway hyper-responsiveness. Lancet 2001; 357: 1446.

Rankin S. M., Conroy D. M., Williams T. J. Eotaxin and eosinophil recruitment: Implications for human disease. Mol Med Today 2000; 6: 20–7.

Walsh G. M. Eosinophil granule proteins and their role in disease. Curr Opin Hematol 2001; 8: 28–33.

Wardlaw A. J., Brightling C., Green R. et al. Eosinophils in asthma and other allergic diseases. Br Med Bull 2000; 56: 985–1003.

Глава 188

Нарушения функции фагоцитов

Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

В защите кожи и слизистых оболочек от чужеродных агентов наиболее важная роль принадлежит нейтрофилам. Фагоциты должны появляться в очаге воспаления уже в первые 2–4 ч после проникновения микробов в ткань. В противном случае может произойти местная и гематогенная диссеминация инфекции.

Оценка состояния иммунитета при подозрении на иммунодефицит (см. гл. 180), особенно при рецидивирующих или необычных бактериальных инфекциях, свидетельствующих о нарушении функции фагоцитов (табл. 188.1), крайне трудна. Сложность дифференциальной диагностики обусловлена сходством клинических проявлений дефектов нейтрофилов, антителообразования и комплемента. Нарушение фагоцитарной функции у больного с рецидивирующими или необычными инфекциями следует предполагать в случае нормальных результатов первичного иммунологического исследования (рис. 188.1). Наследственные нарушения фагоцитов встречаются редко, но выяснение их молекулярных механизмов вносит неоценимый вклад в понимание нормальной функции нейтрофилов.

Хемотаксис, миграция клеток в очаги воспаления, включает несколько этапов (см. гл. 185). Исследования нарушенного *in vitro* хемотаксиса нейтрофилов у детей с различными заболеваниями не позволяют установить, являются ли рецидивирующие инфекции следствием нарушения хемотаксиса или обусловлены осложнениями основного заболевания. Синдром гиперпродукции IgE характери-

Таблица 188.1

Нарушения функции фагоцитов

Нарушение	Причина	Измененные функции	Клинические последствия
Нарушения дегрануляции			
Синдром Чедиака–Хигаси	Аутосомно-рецессивное наследование. Нарушение слияния лизосомных гранул. Ген на хромосоме 1q42–45. Кодируемый белок гомологичен белку сортировки вакуолей	Ослабление хемотаксиса, дегрануляции и бактерицидной активности нейтрофилов; дефект запасания тромбоцитов; нарушение функции NK-клеток; недостаточная дисперсия меланосом	Нейтропения; частые гнойные инфекции, выраженная гепатоспленомегалия; депигментация кожи и глаз
Дефицит специфических гранул	Аутосомно-рецессивное наследование; нарушение регуляции генов различных миелоидных гранул трансактивирующим фактором	Ослабление хемотаксиса и бактерицидной активности; двудольные ядра в нейтрофилах; снижение содержания дефензинов, желатиназы, коллагеназы, витамин B_{12}-связывающего белка, фактоферрина в нейтрофилах	Частые глубокие абсцессы
Нарушения адгезии			
Синдром недостаточной адгезии лейкоцитов типа 1	Аутосомно-рецессивное наследование; отсутствие адгезивного гликопротеида CD11/CD18 (β_2-интегринов) на мембране лейкоцитов, чаще всего вследствие недостаточной экспрессии мРНК CD18	Ослабление связывания C3bi с нейтрофилами и нарушение их взаимодействия с ICAM-1 и ICAM-2	Нейтрофильный лейкоцитоз; частые бактериальные инфекции без образования гноя
Синдром недостаточной адгезии лейкоцитов типа 2	Аутосомно-рецессивное наследование; отсутствие антигена сиалил-Lex в нейтрофилах	Снижение адгезии к активированному эндотелию, экспрессирующему ELAM	Нейтрофильный лейкоцитоз; частые бактериальные инфекции без образования гноя
Дисфункция актина нейтрофилов	Нарушение полимеризации цитозольного актина в нейтрофилах, вероятно, из-за присутствия ингибитора образования F-актина	Нарушение адгезии, хемотаксиса и бактерицидной активности нейтрофилов	Нейтрофильный лейкоцитоз; частые бактериальные инфекции без образования гноя
Нарушения подвижности клеток			
Усиленная двигательная реакция			
Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка)	Аутосомно-рецессивное наследование дефекта гена на хромосоме 16, кодирующего белок пирин, который влияет на активацию нейтрофилов	Чрезмерное накопление нейтрофилов в очагах воспаления	Частая лихорадка, перитонит, плеврит, артрит и амилоидоз
Сниженная двигательная реакция			
Дефекты генерации хемотаксических сигналов	Дефицит IgG; врожденный или приобретенный дефицит C3 и пропердина; нарушение связывания маннозы (преимущественно у новорожденных)	Недостаточная хемотаксическая и опсонизирующая активность сыворотки крови	Частые гнойные инфекции
Собственные дефекты нейтрофилов, например недостаточность адгезии лейкоцитов, синдром Чедиака–Хигаси, дефицит специфических гранул, дисфункция актина нейтрофилов	Снижение экспрессии β_2-интегринов и их функции у новорожденных	Ослабление хемотаксиса	Предрасположенность к гнойным инфекциям
Прямое угнетение подвижности нейтрофилов, например, лекарственными веществами	Этанол, глюкокортикоиды, цАМФ	Нарушение локомоции и переваривания. Нарушение адгезии	Возможная причина частых инфекций; нейтрофильный лейкоцитоз, возникающий после введения адреналина, обусловлен выделением цАМФ из эндотелия

Окончание табл. 188.1

Нарушение	Причина	Измененные функции	Клинические последствия
Иммунные комплексы	Связывание с Fc-рецепторами нейтрофилов при ревматоидном артрите, СКВ и других воспалительных процессах	Нарушение хемотаксиса	Частые гнойные инфекции
Синдром гиперпродукции IgE	Аутосомно-доминантное наследование; вариабельная продукция растворимого ингибитора мононуклеарными клетками, влияющего на хемотаксис нейтрофилов; высокий уровень антистафилококкового IgE	Иногда нарушение хемотаксиса; нарушение IgG опсонизации *Staphylococcal aureus*	Частые кожные и легочные инфекции
Нарушения бактерицидной активности			
Хроническая гранулематозная болезнь	Х-сцепленное и аутосомно-рецессивное наследование; отсутствие экспрессии функционального $gp91^{phox}$ в составе $p22^{phox}$ на мембране фагоцитов (аутосомно-рецессивное). Другие аутосомно-рецессивные формы этой болезни обусловлены отсутствием экспрессии белка $p47^{phox}$ или $p67^{phox}$	Отсутствие активации окислительных процессов в нейтрофилах, приводящее к потере бактерицидной активности в отношении содержащих каталазу микробов	Частые гнойные инфекции, вызываемые каталазапозитивными микроорганизмами
Недостаточность Г-6-ФДГ	Активность Г-6-ФДГ менее 5 % нормы	Отсутствие активации НАДФ-Н-зависимой оксидазы	Инфекции каталозапозитивными микроорганизмами
Недостаточность миелопероксидазы	Аутосомно-рецессивное наследование; отсутствие процессинга белка-предшественника, обусловленное миссенс-мутацией	Миелопероксидаза не потенцирует H_2O_2-зависимую бактерицидную активность	Нейтрофильный лейкоцитоз; частые бактериальные инфекции
Недостаточность *Rac*-2	Аутосомно-рецессивное наследование; нарушение функций, опосредуемых доминантно-негативным ингибитором, кодируемым мутантным *Rac*-2	Отсутствие рецепторно-опосредованной генерации O_2 и хемотаксиса. Нарушение перекатывания нейтрофилов по эндотелию	Нейтрофильный лейкоцитоз; частые бактериальные инфекции
Недостаточность глутатионредуктазы и глутатиосинтетазы	Неспособность обезвреживать H_2O_2	Избыточное образование H_2O_2	Некоторое учащение гнойных инфекций
Нарушение функции макрофагов			
Нарушения в комплексе ИФН-γ–ИЛ-12	Дефицит лигандсвязывающего и сигнального доменов рецептора ИФН-γ, β1-цепи рецептора ИЛ-12, ИЛ-12p40. Дефекты рецептора ИФН-γ могут наследоваться как аутосомно-доминантно, так и рецессивно. Дефекты рецептора ИЛ-12 и самого ИЛ-12 наследуются аутосомно-рецессивно	Нарушение бактерицидной активности. Смертельная инфекция БЦЖ из-за отсутствия продукции ИЛ-12 дендритными клетками и макрофагами (необходимой для индукции секреции ИФН-γ Т- и NK-клетками) или угнетения бактерицидной активности макрофагов, лишенных нормально функционирующего рецептора ИФН-γ	Инфекция атипичными микобактериями, *Salmonella* и *Listeria*
Нарушение функции селезенки			
Отсутствие или дисфункция селезенки	Врожденное отсутствие или удаление селезенки, тромбоз селезеночных сосудов	Удаление селезеночных макрофагов или нарушение их функции	Предрасположенность к инфекциям инкапсулированными бактериями

Примечания: Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; ICAM — внутриклеточная молекула адгезии; phox — фагоцитарная оксидаза.

Boxer L. A. Quantitative abnormalities of granulocytes. In: Williams Hematology, 6th ed. / E. Beutler, M. A. Lichtman, B. S. Coller et al. (eds.) — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 836; с изменениями.

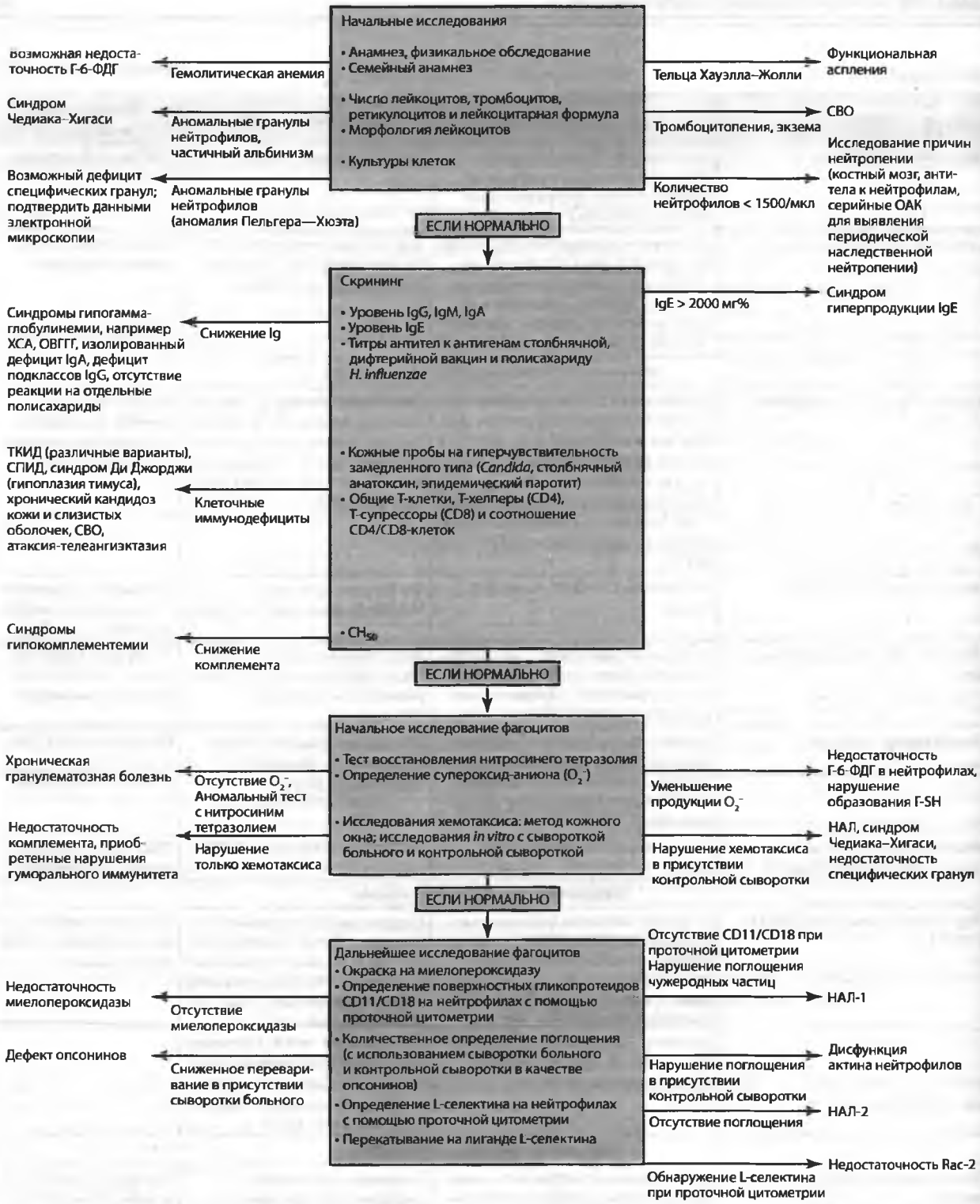


Рис. 188.1. Алгоритм обследования больных с частыми инфекционными заболеваниями, заставляющими подозревать нарушение функции фагоцитов (*Curnutte J. T., Boxer L. A.* Clinically significant phagocyte cell defects. In: Current Clinical Topics in Infectious Diseases, 6th ed. / J. S. Remington, M. N. Swartz (eds.). — New York: McGraw-Hill, 1985. — P. 144; с изменениями):

ОАК — общий анализ крови; *Ig* — иммуноглобулин; *Г-6-ФДГ* — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; *НАЛ* — недостаточность адгезии лейкоцитов; *Г-SH* — восстановленный глутатион

зуется снижением подвижности нейтрофилов на фоне высокого уровня IgE, что приводит к развитию хронического дерматита и рецидивирующим синуситам и пневмониям. Для детей с этим синдромом характерны грубые черты лица, задержка прорезывания молочных зубов и повышение частоты переломов (см. гл. 184).

Недостаточность адгезии лейкоцитов

Недостаточность адгезии лейкоцитов-1 и -2 (НАЛ-1 и НАЛ-2) — редкая аутосомно-рецессивная патология. НАЛ-1 встречается с частотой около 1:10 000 000 и характеризуется повторными бактериальными и грибковыми инфекциями, а также ослаблением воспалительных реакций, несмотря на выраженный нейтрофильный лейкоцитоз.

Генетика и патогенез. В основе НАЛ-1 лежат мутации гена, расположенного на хромосоме 21 (участок q22.3) и кодирующего CD18 — β_2-субъединицу лейкоцитарных интегринов с молекулярной массой 95 кДа. Нормальные нейтрофилы экспрессируют на мембране три гетеродимерные молекулы адгезии, носящие названия LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18; она же CR3, или рецептор iC3b) и p150, 95 (CD11c/CD18). Эти три трансмембранные молекулы состоят из уникальных α_1-субъединиц с молекулярной массой соответственно 185, 190 и 150 кДа, кодируемых генами на хромосоме 16, и общей β_2-субъединицы. Эти лейкоцитарные интегрины обеспечивают прочную адгезию нейтрофилов на поверхности эндотелиальных клеток, извлекая нейтрофилы из циркуляции, и адгезию на микроорганизмах, покрытых iC3b. В результате происходит фагоцитоз микробов и активируется НАДФ-зависимая оксидаза.

Мутации гена CD18 нарушают синтез мРНК или изменяют структуру синтезируемого пептида, нарушая его посттрансляционный процессинг или полностью лишая нейтрофилы комплекса CD11/CD18. Полимеры CD11α_1-субъединиц нестабильны, и дефицит трех таких субъединиц на нейтрофилах лежит в основе НАЛ-1. При некоторых мутациях генов CD11/CD18 сборка и функциональная активность интегриновых молекул в той или иной степени сохраняются, заболевание у детей проявляется не в самой тяжелой форме. При полном же отсутствии β_2-интегринов нейтрофилы не попадают в очаги воспаления вне легких, поскольку не образуют прочных связей с эндотелием. Неспособность лишенных комплекса CD11/CD18 нейтрофилов проникать сквозь эндотелий обусловлена связыванием β_2-интегринов с внутриклеточными молекулами адгезии ICAM-1 и ICAM-2, которые экспрессируются эндотелиальными клетками при воспалении. Нейтрофилы, проникшие в легочный очаг воспаления независимым от CD11/CD18 путем, не «узнают» микроорганизмы, покрытые опсонизирующим фрагментом комплемента iC3b. Этот важнейший стабильный опсонин образуется при расщеплении C3b его инактиватором. В норме связывание с iC3b активирует другие функции нейтрофилов — дегрануляцию и окислительный обмен, поэтому при НАЛ-1 резко нарушаются и эти функции. В результате у больных возрастает предрасположенность к тяжелым и повторным бактериальным инфекциям.

В отсутствие комплекса CD11/CD18 моноциты не связываются с фибриногеном, что снижает их роль в заживлении ран.

При НАЛ-2 (имеющей общие клинические проявления с НАЛ-1) интегрины CD11/CD18 нормальны. НАЛ-2 характеризуется неврологическими нарушениями, дефектами строения черепа и лица и фенотипом эритроцитов Bombay. В основе НАЛ-2 лежит дефект специфического транспортера ГДФ-L-фукозы в аппарате Гольджи, и фукоза не включается в гликопротеиды клеточной поверхности. В результате меняются углеводные маркеры эритроцитов, определяющие группы крови, и нарушается адгезия нейтрофилов. Нейтрофилы больных с НАЛ-2 лишены углеводной структуры сиалил-Lex, необходимой для их адгезии к активированным эндотелиальным клеткам. Поэтому такие нейтрофилы не «приклеиваются» к стенкам воспаленных венул, не активируются и не покрывают эндотелий.

Клинические проявления. При тяжелой форме НАЛ-1 количество β_2-интегринов составляет менее 0,3% нормы, при умеренном фенотипе патологии оно достигает 2–7%. В первом случае грудные дети часто страдают хроническими бактериальными инфекциями кожи, слизистой оболочки рта, прямой кишки и половых органов. У них поздно отпадает пуповина, что связано обычно с инфекцией ее культи. Поражения кожи могут прогрессировать до крупных хронических язв с различной микрофлорой, включая анаэробную. Язвы заживают медленно, требуют многомесячного лечения антибиотиками, а часто и пластических операций с пересадкой

кожи. Обычно развивается гингивит, характерный для тяжелой нейтропении, с ранним выпадением молочных, а затем и постоянных зубов.

Возбудители инфекций при НАЛ-1 также сходны с таковыми при тяжелой нейтропении (см. гл. 189) и включают *Staphylococcus aureus* и кишечную грамотрицательную флору (*Escherichia coli*). Больные подвержены и грибковым инфекциям (*Candida* и *Aspergillus*). Как и при тяжелой нейтропении, типичные признаки воспаления (набухание, покраснение и потепление пораженной ткани) могут отсутствовать. Гноя нет, и в биоптатах инфицированной ткани обнаруживается лишь немного нейтрофилов. В крови же их количество во время инфекции обычно превышает 30 000, а иногда и 100 000 в 1 мкл. В интервалах между инфекциями нейтрофильный лейцоцитоз (> 12 000/мкл) сохраняется. В присутствии даже небольшого количества функционирующих интегринов на поверхности нейтрофилов тяжесть и частота инфекций у детей оказываются гораздо меньшими, чем при тяжелой форме НАЛ-1.

Лабораторные исследования. Диагностировать НАЛ-1 легче всего с помощью проточной цитометрии с моноклональными антителами к CD11b, позволяющей обнаруживать этот антиген на стимулированных и нестимулированных нейтрофилах. При исследовании адгезии нейтрофилов и моноцитов, агрегации, хемотаксиса и опосредованного iC3b фагоцитоза, как правило, выявляются резкие нарушения, прямо зависящие от степени молекулярного дефекта. Реакции гиперчувствительности замедленного типа остаются нормальными; у большинства больных сохраняется и синтез специфических антител. Однако в ряде случаев наблюдается снижение зависимых от Т-лимфоцитов реакций антител на повторную вакцинацию столбнячным и дифтерийными анатоксинами и вирусом полиомиелита. НАЛ-2 диагностируют по отсутствию сиалил-Lex на нейтрофилах.

Лечение. Лечение НАЛ-1 зависит от фенотипа этого состояния, который, в свою очередь, определяется уровнем экспрессии функционально интактных интегринов CD11/CD18. При тяжелой НАЛ-1 (полном отсутствии комплекса CD11/CD18) методом выбора является ранняя трансплантация аллогенного костного мозга. Все другие меры в лучшем случае оказываются лишь паллиативными. Больным профилактически назначают триметоприм/сульфаметоксазол, и они должны находиться под пристальным наблюдением, чтобы не пропустить развитие инфекции. При ее возникновении эмпирически применяют антибиотики широкого спектра действия. Плохо заживающие поражения кожи и слизистых оболочек требуют длительной антибиотикотерапии, и поэтому важно определить природу возбудителя, проводя посевы тканевых биоптатов.

Хотя генная терапия пока невозможна, НАЛ-1 идеально подходит для этого способа лечения, так как (судя по существованию ее легких форм) даже небольшая коррекция функции нейтрофилов должна ослабить проявления патологии. В отдельных случаях могут помочь добавки фукозы, которые быстро снижают лейкоцитоз, индуцируют появление молекул сиалил-Lex и увеличивают адгезивные свойства лейкоцитов.

Прогноз. Тяжесть инфекций зависит от степени недостаточности β_2-интегринов. Дети с выраженным их дефицитом часто погибают в грудном возрасте, а выжившим больным грозят тяжелые системные инфекционные заболевания. При умеренной недостаточности β_2-интегринов инфекции развиваются реже и больные обычно живут дольше.

Синдром Чедиака–Хигаси

При этом редком аутосомно-рецессивном синдроме повышенная восприимчивость к инфекциям связана с нарушением дегрануляции нейтрофилов. Характерна легкая кровоточивость, депигментация кожи и глаз, прогрессирующая периферическая невропатия и гиперплазия лимфоидной ткани. В нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах обнаруживаются гигантские цитоплазматические гранулы. Депигментация волос, кожи и глазного дна обусловлена патологической агрегацией меланосом и связана с нарушением перекреста зрительных и слуховых нервов. Повышенная восприимчивость к инфекциям частично объясняется нарушениями хемотаксиса, дегрануляции и бактерицидной активности нейтрофилов. Гигантские гранулы в них препятствуют прохождению клеток в ткани через узкие межклеточные промежутки эндотелия.

Генетика и патогенез. Мутантный ген, расположенный на хромосоме 1 (участок q2–q44), клонирован. Он гомологичен гену, ответственному за соответствующий синдром у мышей (фенотип beige); его продукт обладает структурным сход-

ством с дрожжевым белком сортировки вакуолей, носящим название VPS15. Считается, что этот белок участвует в транспорте везикул и опосредует межбелковые взаимодействия и связь белков с мембранами.

Почти все клетки больных с синдромом Чедиака–Хигаси содержат крупные лизосомы неправильного строения, плотные гранулы или везикулярные структуры. Из-за нарушения дисперсии гигантских меланосом они не поступают в кератиноциты и волосяные фолликулы, вследствие чего стержни волос лишаются пигментных гранул. В результате волосы и кожа больных выглядят светлее, чем у родителей. Те же нарушения меланоцитов обусловливают частичный глазной альбинизм, сопровождающийся светобоязнью.

Слияние гигантских первичных гранул друг с другом и с компонентами цитоплазматических мембран на ранних стадиях развития нейтрофилов приводит к образованию огромных вторичных лизосом с уменьшенным содержанием гидролитических ферментов — протеаз, эластазы и катепсина G. Это и может лежать в основе нарушенной бактерицидной активности нейтрофилов. Повышенная текучесть клеточных мембран при синдроме Чедиака–Хигаси сказывается на экспрессии рецепторов, приводя к повышению внутриклеточного уровня цАМФ, нарушению сборки микротрубочек и их взаимодействия с мембранами лизосом.

Клинические проявления. Кожа у больных светлая, волосы имеют серебристый оттенок. Нередко отмечаются солнечные ожоги и светобоязнь. Характерны частые инфекции и невропатия. Инфекции поражают слизистые оболочки, кожу и дыхательные пути. Повышена восприимчивость как к грамположительным, так и грамотрицательным бактериям и грибам. Наиболее частый возбудитель *S. aureus*. Невропатия бывает сенсорной и моторной, приводя к атаксии. Нередко она развивается в подростковом возрасте и становится основной жалобой.

Время кровотечения увеличено; количество тромбоцитов нормально, но их агрегация (из-за дефицита плотных гранул, содержащих АДФ и серотонин) нарушена. Нарушена и функция NK-клеток.

Наиболее опасное осложнение — ускорение пролиферации лимфоцитов с панцитопенией, высокой температурой тела и лимфогистиоцитарной инфильтрацией печени, селезенки и лимфатических узлов. Это может произойти в любом возрасте и, по-видимому, связано с отсутствием сопротивляемости вирусу Эпштейна–Барр. Клиническая картина в таких случаях напоминает вирусный гемофагоцитарный синдром. Пролиферация лимфоцитов сопровождается учащением бактериальных и вирусных инфекций и обычно приводит к смерти. Многочисленные лимфогистиоцитарные инфильтраты, обнаруживаемые при аутопсии в печени, селезенке и лимфатических узлах, лишены гистологических признаков злокачественности.

Лабораторные исследования. Диагностическим признаком синдрома Чедиака–Хигаси служат крупные включения во всех ядерных клетках крови. Они видны при окраске мазков крови по Райту, но лучше выявляются на пероксидазе.

Лечение. Некоторым больным в стабильной фазе синдрома помогают высокие дозы аскорбиновой кислоты (200 мг/сут для грудных детей и 2000 мг/сут для взрослых). Ее эффективность вызывает сомнения, но безопасность витамина С оправдывает его введение всем больным.

Единственно надежный метод лечения при ускоренной пролиферации лимфоцитов — трансплантация костного мозга от HLA-идентичных родственников или доноров, совместимых по локусу D. Трансплантация костного мозга в таких случаях нормализует гемопоэтические и иммунологические функции и восполняет дефицит NK-клеток, но не излечивает и не предотвращает невропатию.

Недостаточность миелопероксидазы

Недостаточность миелопероксидазы (МПО) — одно из наиболее распространенных наследственных нарушений окислительного обмена в фагоцитах; частота этой патологии составляет примерно 1:4000. МПО представляет собой содержащий гем белок, локализованный в азурофильных лизосомах нейтрофилов и моноцитов, который придает зеленоватый оттенок гною, скапливающемуся в очагах воспаления. Недостаточность этого фермента в большинстве случаев не приводит к учащению инфекций и не имеет каких-либо иных клинических проявлений.

Генетика и патогенез. Обнаруженные мутации гена МПО позволяют лучше понять посттрансляционный процессинг этого белка. Его мРНК образуется только на стадии промиелоцитов. В процессе трансляции одноцепочечного пептида с мо-

лекулярной массой 80 кДа происходит его гликозилирование с последующей модификацией олигосахаридных остатков. В основе недостаточности МПО лежит миссенс-мутация ее гена, приводящая к замене аргинина на триптофан. Такой белок не включает гем. Во многих случаях больные являются смешанными гетерозиготами: в одном аллеле присутствует обычная мутация, а второй — либо нормален, либо содержит неизвестную мутацию. При одном нормальном аллеле недостаточность МПО выражена лишь частично.

Недостаточность МПО приводит к снижению продукции хлорноватистой кислоты (HOCl) и образующихся из нее хлораминов. *In vitro* обнаруживается начальное ослабление бактерицидной активности клеток, которая через 1 ч инкубации нормализуется. Следовательно, независимая от МПО бактерицидная система действует медленнее, чем МПО-H_2O_2-галогеновая система, функционирующая в нормальных нейтрофилах.

Клинические проявления. Недостаточность МПО обычно не проявляется клинически. В редких случаях больные страдают диссеминированным кандидозом, обычно в сочетании с сахарным диабетом. При остром миелолейкозе и миелодиспластических синдромах недостаточность МПО может оказаться приобретенной.

Лабораторные исследования. Гистохимический анализ позволяет выявить недостаточность МПО в нейтрофилах и моноцитах.

Лечение. Этиотропного лечения не существует. При кандидозе можно использовать противогрибковые средства. Прогноз обычно благоприятный.

Хроническая гранулематозная болезнь

При хронической гранулематозной болезни нейтрофилы и моноциты сохраняют способность поглощать **каталазаположительные микроорганизмы**, но из-за отсутствия метаболитов кислорода не уничтожают их. Это заболевание встречается редко (4–5:1 000 000) и наследуется рецессивно. Причиной служат мутации генов, кодирующих компоненты НАДФ-оксидазы (одного на Х-хромосоме и трех аутосомных генов).

Генетика и патогенез. Активация НАДФ-оксидазы в нейтрофилах требует сборки в клеточной мембране отдельных субъединиц фермента. Вначале происходит фосфорилирование катионного цитоплазматического белка $p47^{phox}$ (белок «оксидазы фагоцитов» с молекулярной массой 47 кДа). Фосфорилированный $p47^{phox}$ вместе с двумя другими цитоплазматическими компонентами оксидазы — $p67^{phox}$ и низкомолекулярной гуанозинтрифосфатазой (Rac-2) — транслоцируется в клеточную мембрану, где все эти белки взаимодействуют с цитоплазматическими доменами трансмембранного флавоцитохрома b_{558}, образуя активную оксидазу (см. рис. 185.5). Флавоцитохром представляет собой гетеродимер, состоящий из двух пептидов — $p22^{phox}$ и богатого углеводными остатками $gp91^{phox}$. Согласно современной модели, три трансмембранных домена N-концевой части флавопротеида содержат остатки гистидина, определяющие связывание гема. Пептид $p22^{phox}$ стабилизирует $gp91^{phox}$. Роль $p40^{phox}$ в активации оксидазы остается неясной. Пептид $gp91^{phox}$ необходим для транспорта электронов с участием НАДФ-, флавин- и гемсвязывающего доменов. Пептид $p22^{pho}$ не только стабилизирует $gp91^{phox}$, но и содержит сайты связывания цитоплазматических субъединиц фермента. Цитоплазматические $p47^{phox}$, $p67^{phox}$ и Rac-2, по-видимому, играют регуляторную роль, активируя цитохром b_{558}.

Примерно $^2/_3$ больных с хронической гранулематозной болезнью — это мужчины, наследующие мутации расположенного на Х-хромосоме гена, который кодирует $gp91^{phox}$, а $^1/_3$ больных аутосомно-рецессивно наследуют мутацию гена, кодирующего $p47^{phox}$ (хромосома 7). Около 5% больных аутосомно-рецессивно наследуют дефекты генов $p67^{phox}$ (хромосома 1) и $p22^{phox}$ (хромосома 16).

Нормальная фагоцитарная функция нейтрофилов требует активации НАДФ-оксидазы (см. гл. 185). Электроны переносятся с НАДФ-Н на флавин, затем на гемовую простетическую группу цитохрома b_{558} и, наконец, на молекулярный кислород, приводя к образованию O_2^-. При неэффективном функционировании этой системы O_2^- не образуется.

Нарушения окислительного обмена в нейтрофилах при хронической гранулематозной болезни создают условия для выживания микробов. Среда в вакуолях фагоцитов остается кислой, и бактерии не перевариваются (рис. 188.2). Окраска макрофагов больных гематоксилин-эозином выявляет золотистый пигмент, отражающий накопление в клетках поглощенного материала, что и лежит в основе диффузного гранулематоза, давшего название этой патологии.

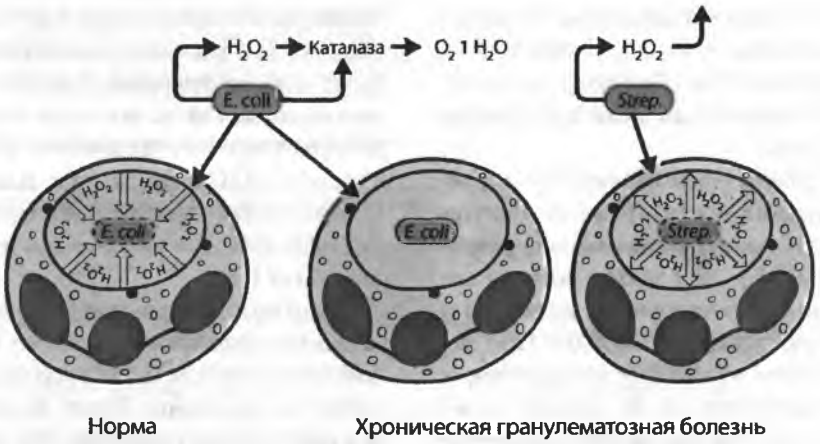


Рис. 188.2. Патогенез хронической гранулематозной болезни. Схематически показано, как нарушения обмена в нейтрофилах предрасполагают к инфекции. В фагосоме нормальных нейтрофилов, содержащей поглощенную *Escherichia coli*, стимулируется образование перекиси водорода. Мелкие кружочки — МПО, поступающая в фагосому при дегрануляции нейтрофила. Под действием МПО перекись водорода окисляет хлорид в хлорноватистую кислоту и хлорамины, которые и убивают микроб. В нормальных нейтрофилах количество образующейся перекиси водорода оказывается бóльшим, чем может быть разрушено каталазой, присутствующей во многих аэробных микроорганизмах, включая большинство грамотрицательных бактерий ЖКТ, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Aspergillus*. При хронической гранулематозной болезни микробы (например, *E. coli*), поглощенные нейтрофилами, не подвергаются действию перекиси водорода, так как в нейтрофилах она не образуется, а та, которая синтезируется самим микробом, разрушается его собственной каталазой. Стрептококки же лишены каталазы и, будучи поглощенными нейтрофилами больных, выделяют достаточно перекиси водорода, обладающей бактерицидным действием. На *среднем* рисунке показано, почему при хронической гранулематозной болезни каталазаположительные микробы (такие, как *E. coli*) выживают в фагосомах нейтрофилов (*Boxer L. A.* Quantitative abnormalities of granulocytes. In: Williams Hematology, 6th ed. / E. Beutler, M. A. Lichtman, B. S. Coller, T. J. Kipps, V. Seligsohn (eds.). — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 845)

Клинические проявления. Подозревать хроническую гранулематозную болезнь следует у любого больного с повторными или необычными лимфаденитами, печеночными абсцессами, множественным остеомиелитом, частыми инфекциями в семейном анамнезе или инфекциями, вызываемыми каталазаположительными микробами (например, *S. aureus*).

Клинические признаки и симптомы могут возникать как в грудном, так и в раннем зрелом возрасте. Частота возникновения и тяжесть инфекционных заболеваний крайне непостоянны. Возбудителем обычно является *S. aureus*, хотя возможно инфицирование любыми другими каталазаположительнымим микроорганизмами. К частым возбудителям инфекций относятся *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus*, *Candida albicans* и *Salmonella*. Обычно возникают пневмонии, лимфадениты и поражения кожи. Осложнения хронических инфекций включают анемию, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, хронический гнойный дерматит, рестриктивные нарушения, гингивит, гидронефроз и стеноз привратника. На возможность хронической гранулематозной болезни указывают также парапроктиты и повторные кожные инфекции, в том числе фолликулиты, гранулемы и дискоидная красная волчанка. Гранулемы и воспалительные процессы, если они вызывают стеноз привратника, сужение мочеиспускательного канала или свищи прямой кишки, напоминающие болезнь Крона, требуют безотлагательного подтверждения диагноза.

Лабораторные исследования. В диагностике хронической гранулематозной болезни все еще широко используется *тест восстановления нитросинего тетразолия*, но он быстро вытесняется *проточной цитофлюорометрией с дигидрородамином 123*. Этот метод выявляет продукцию оксидантов, так как окисление дигидрородамина 123 перекисью водорода усиливает флюоресценцию.

Активность Г-6-ФДГ в нейтрофилах при хронической гранулематозной болезни нормальна. В тех же немногих случаях, когда эта активность оказывалась сниженной, фермент отсутствовал

и в эритроцитах, что сопровождалось хроническим гемолизом. По-видимому, у больных имелась не хроническая гранулематозная болезнь, а гемолитическая анемия, обусловленная недостаточностью Г-6-ФДГ в эритроцитах.

Лечение. Единственно радикальный метод лечения — трансплантация костного мозга. Раньше проводили активную поддерживающую терапию рекомбинантным ИФН-γ. Для профилактики инфекций больные должны ежедневно принимать внутрь триметоприм/сульфаметоксазол. При подозрении на инфекцию нужно как можно скорее получить культуру возбудителя. Большинство абсцессов требует хирургического дренирования (не только с лечебной, но и с диагностической целью). Часто необходим длительный курс антибиотиков. При лихорадке в отсутствие явного очага инфекции следует выполнять рентгенографию грудной клетки и скелета, равно как и КТ печени, чтобы обнаружить пневмонию, остеомиелит или печеночный абсцесс. Причину лихорадки удается выяснить не всегда, и в таких случаях эмпирически назначают антибиотики широкого спектра действия. Продолжительность антибиотикотерапии определяется длительностью сохранения повышенной СОЭ.

При инфицировании *Aspergillus* назначают амфотерицин В. У детей со стенозом привратника или мочеиспускательного канала можно применять и кортикостероиды. Гранулемы иногда поддаются лечению малыми дозами преднизона (0,5 мг/кг/сут). Дозу препарата постепенно снижают на протяжении нескольких недель.

ИФН-γ (по 50 мкг/м^2 3 раза в неделю) способствует уменьшению числа тяжелых инфекций. Механизм его действия при хронической гранулематозной болезни неизвестен. В будущем для коррекции недостаточности оксидазы в фагоцитах у некоторых больных можно будет использовать, вероятно, введение интактных генов в соматические клетки.

Генетическое консультирование. Выявление конкретного генного дефекта важно прежде всего для генетического консультирования и пренатальной диагностики. При подозрении на Х-сцепленную хроническую гранулематозную болезнь необходимость в дальнейших исследованиях отпадает, если плод оказывается женского пола 46,XX. Для пренатальной диагностики заболевания можно использовать тест восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами в мазках крови плода. Для более ранней пренатальной диагностики требуется анализ ДНК в клетках околоплодных вод или биоптата ворсин хориона. Дефекты gp91^{phox} и p67^{phox} можно обнаружить, исследуя полиморфизмы длин рестрикционных фрагментов соответствующих участков ДНК. В семьях с известной мутацией пренатальную диагностику осуществляют путем анализа ДНК плода, выявляя мутантные аллели с помощью ПЦР.

Прогноз. От хронической гранулематозной болезни ежегодно погибают 2 из 100 больных. Наибольшая смертность наблюдается среди маленьких детей. За последние 20 лет долгосрочный прогноз значительно улучшился. Это можно отнести на счет лучшего понимания биологии заболевания, разработки эффективных схем профилактики и выявления инфекций, а также активных хирургических и консервативных методов их лечения.

Литература

Borges W. G., Augustine H. N., Hill H. R. Defective interleukin-12-interferon-γ pathway in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. J Pediatr 2000; 136; 176–80.

Grimbacher B., Holland S. M., Gallin J. I. et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections — an autosomal dominant multisystem disorder. N Engl J Med 1999; 340: 692–702.

Lekstrom-Hines J. A., Gallin J. I. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1703–14.

Lubke T., Marquardt T., von Figura K. et al. A new type of carbohydrate deficient glycoprotein syndrome due to a decreased import of GDP-fucose into the Golgi. J Biol Chem 1999; 274: 25986–9.

Segal B. H., Leto T. L., Gallin J. I. et al. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. Medicine 2000; 79: 170–200.

Winkelstein J. A., Marino M. D., Johnston R. B. Jr. et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine 2000; 79: 155–69.

Глава 189
Лейкопения

Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Начиная с 12 ч после рождения и в течение первой недели жизни количество лейкоцитов снижается (см. т. 2, гл. 142). До годовалого возраста оно

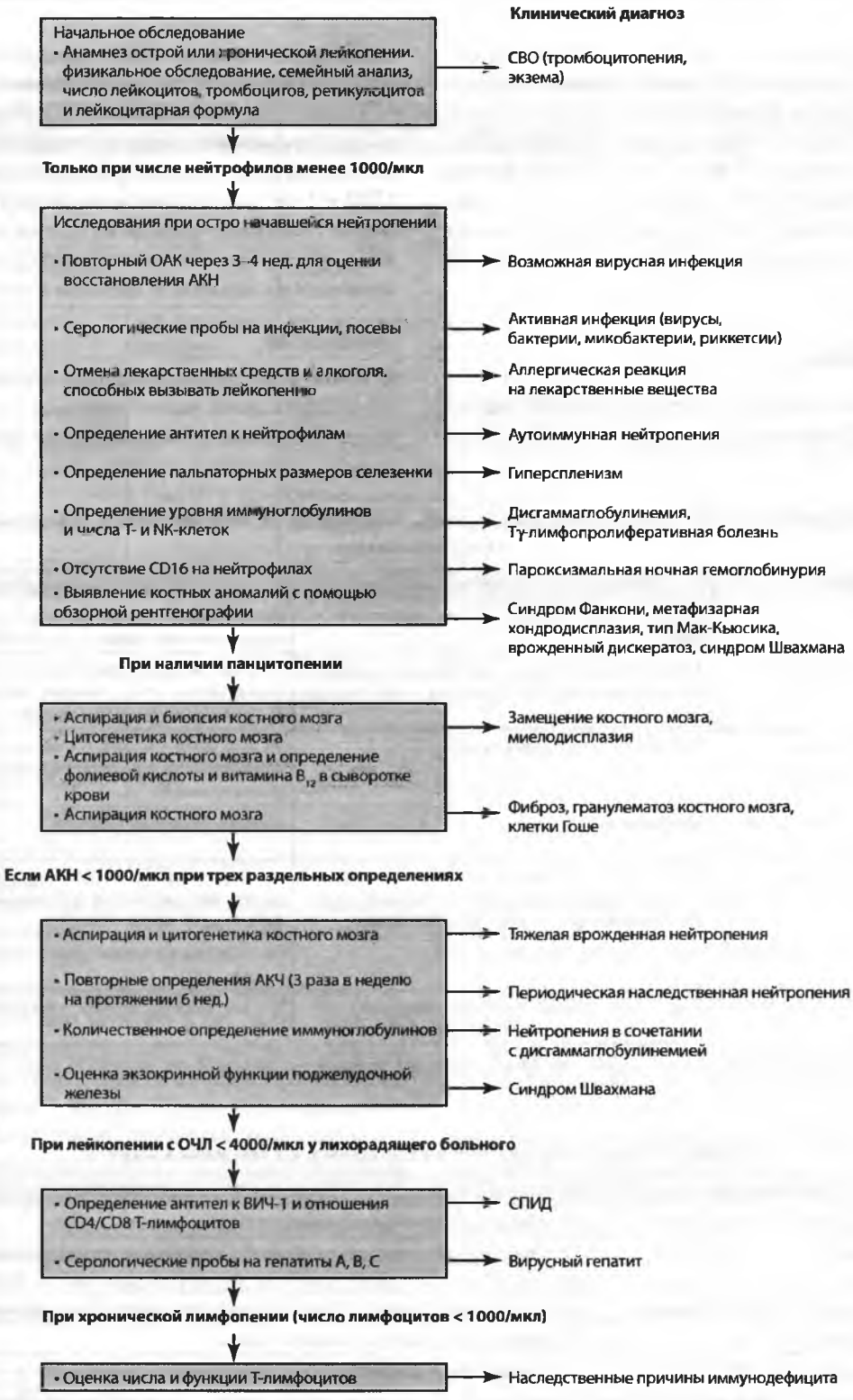


Рис. 189.1. Алгоритм обследования больных с лейкопенией (*Boxer L. A.* Approach to the patient with leucopenia. In: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th ed. / H. D. Humes (ed.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 1578):

ОАК — общий анализ крови; *АКН* — абсолютное количество нейтрофилов; *ОЧЛ* — общее число лейкоцитов

остается стабильным, а затем медленно и постепенно вновь уменьшается, достигая окончательного уровня в подростковом возрасте. У взрослых о лейкопении говорят тогда, когда число лейкоцитов оказывается меньше 4000 в 1 мкл. Обследование больных с лейкопенией, нейтропенией или лимфопенией начинают со сбора анамнеза, включая семейный, осмотра и лабораторных исследований (рис. 189.1).

Нейтропения

О нейтропении говорят, если **абсолютное количество нейтрофилов** (произведение общего числа лейкоцитов в микролитре и процента нейтрофилов и палочкоядерных клеток) оказывается ниже средней величины более чем на 2 SD. Нормальное число нейтрофилов зависит от возраста и расы. Для лиц белой расы нижняя граница нормы составляет 1500 в 1 мкл, а для лиц черной расы — 1200. Несколько меньшее число этих клеток у представителей черной расы связано, вероятно, с относительно меньшим их запасом в костном мозге.

Этиология

Острая нейтропения, развивающаяся в течение нескольких дней, часто возникает в тех случаях, когда нейтрофилы используются быстро, а их об-

Таблица 189.1

Причины нейтропении, обусловленной факторами, внешними по отношению к миелоидным клеткам костного мозга

Причина	Этиологические факторы/агенты	Сопутствующие проявления
Инфекция	Вирусы, микробы, простейшие, риккетсии, грибы	Перераспределение из крови в пристеночные пулы, нарушение образования, ускоренный распад
Лекарственные вещества	Фенотиазины, сульфаниламиды, противосудорожные средства, пенициллины, аминопурины	Реакции гиперчувствительности (лихорадка, лимфаденопатия, сыпь, гепатит, нефрит, пневмония, апластическая анемия), антитела к нейтрофилам
Иммунная нейтропения	Изоиммунная; аутоиммунная	Та или иная степень блокады превращения метамиелоцитов в сегментоядерные нейтрофилы в костном мозге
Секвестрация в ретикулоэндотелиальной системе	Гиперспленизм	Анемия, тромбоцитопения
Замещение костного мозга	Злокачественные процессы в костном мозге (лейкоз, лимфома, метастазы солидных опухолей), болезнь Гоше, гранулематоз, фиброз	Анемия, тромбоцитопения, присутствие незрелых клеток миелоидного и эритроидного ряда в периферической крови
Химиотерапия или облучение костного мозга	Угнетение миелоидного ростка	Гипоплазия костного мозга, анемия, тромбоцитопения
Неэффективный миелопоэз	Истощение (маразм, нервная анорексия), недостаточность витамина B_{12} или фолата	Мегалобластная анемия, гиперсегментированные нейтрофилы

Boxer L. A., Blackwood R. A. Leukocyte disorders: Quantitative and qualitative disorders of the neutrophil, part 1. Pediatr Rev 1996; 17: 19–28; с изменениями.

Таблица 189.2

Приобретенные нарушения миелоидных и стволовых клеток

Причина	Сопутствующие проявления
Острый миелолейкоз или лимфолейкоз	Замещение костного мозга злокачественными клетками
Миелодисплазия	Гипоплазия костного мозга с мегалобластоидными предшественниками эритроцитов, увеличенное число бластов, увеличенный средний объем эритроцитов
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Отсутствие экспрессии CD16 на нейтрофилах, аномальные результаты пробы Хэма
Апластическая анемия	Выраженная гипоплазия костного мозга
Недостаточность витамина B_{12}/фолата	Мегалобластная анемия
Нейтропения недоношенных новорожденных	Сниженное число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в костном мозге
Хроническая идиопатическая нейтропения	Иногда блокада превращения промиелоцитов в сегментированные нейтрофилы в костном мозге

Таблица 189.3

Собственные нарушения пролиферации и созревания миелоидных и стволовых клеток

Заболевание	Способ наследования	Сопутствующие проявления	Изменения в костном мозге
Периодическая наследственная нейтропения	АД	Периодические колебания АКН	Гипоплазия или блокада созревания миелоидных клеток, повышенное число эозинофилов
Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна)	Спорадический	Выраженная нейтропения, моноцитоз, эозинофилия	Блокада созревания миелоидных клеток на стадии промиелоцитов
Хроническая доброкачественная нейтропения	АД, АР, спорадический	Легкая нейтропения	Непостоянные изменения; может иметь и нормальный вид
Синдром Швахмана–Даймонда	АР	Недостаточность поджелудочной железы с жировой инфильтрацией и атрофией, анемия, тромбоцитопения, метафизарный дизостоз	Уменьшение клеточного состава в сочетании с трансформацией в острый лейкоз
Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика	АР	Карликовость с короткими конечностями, тонкие волосы, умеренная нейтропения, нарушения клеточного иммунитета	Гипоплазия миелоидного ростка
Врожденный дискератоз	Х	Дистрофия ногтей, лейкоплакия, сетчатая гиперпигментация кожи	Гипоплазия костного мозга
Гликогеноз типа Ib	АР	Увеличение печени, задержка роста, нарушение подвижности нейтрофилов	Гипоплазия мнелоидного ростка
Синдром Чедиака–Хигаси	АР	Частичный альбинизм, гигантские гранулы в миелоидных клетках, дефект запасания тромбоцитов, нарушение функции NK-клеток, неэффективный миелопоэз	Гипоплазия миелоидного ростка
Миелокатексия	АР	Вакуоли и аномальные ядра, связанные тонкими нитями, в нейтрофилах	Гиперплазия миелоидного ростка
Синдром гиперпродукции IgM	Х, АР	Отсутствие IgG, повышенный уровень IgM	Блокада созревания на стадии превращения промиелоцитов в миелоциты

Примечание: АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный; Х — Х-сцепленный; АКН — абсолютное количество нейтрофилов.

Boxer L. A., Blackwood R. A. Leukocyte disorders: Quantitative and qualitative disorders of the neutrophil, part 1. Pediatr Rev 1996; 17: 19–28; с изменениями.

разование нарушено. *Хроническая нейтропения* сохраняется в течение месяцев и лет, и ее причиной служит нарушенное образование нейтрофилов или их ускоренная секвестрация в селезенке. Различают нейтропению, обусловленную а) внешними по отношению к костномозговым миелоидным клеткам факторами (табл. 189.1); б) приобретенными нарушениями миелоидных и стволовых клеток (табл. 189.2); в) собственными дефектами пролиферации и созревания миелоидных и стволовых клеток (табл. 189.3). Именно в такой последовательности эти формы нейтропении располагаются по частоте.

Нейтропению считают легкой, когда абсолютное количество нейтрофилов составляет 1000–1500 в 1 мкл, умеренной — при 500–1000 и тяжелой — менее 500. Такая классификация помогает оценить риск опасных гнойных инфекций, поскольку их частота значительно повышена только в последнем случае.

Инфекционная нейтропения. Преходящая нейтропения нередко сопровождает вирусные инфекции. При наиболее частых в детском возрасте вирусных инфекциях нейтропения возникает в первые 1–2 дня болезни и может сохраняться на протяжении 3–8 дней. Обычно она совпадает с периодом острой виремии и связана с переходом нейтрофилов в пристеночный пул. Возможно, это обусловлено вирусным поражением тканей. Умеренная или тяжелая нейтропения наблюдается и при многих других инфекциях (табл. 189.4), особенно при бактериальном сепсисе. Хроническая нейтропения характерна для инфекции ВИЧ-1 (СПИДа). В этом случае вероятно имеет место сочетание нарушенной продукции нейтрофилов с их ускоренным разрушением специфическими антителами.

Таблица 189.4

Инфекции, сопровождающиеся нейтропенией

Вирусы	Респираторный синцитиальный вирус Лихорадка денге Колорадская клещевая лихорадка Эпидемический паротит Вирусный гепатит Инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна–Барр) Грипп Корь Краснуха Детская розеола Ветряная оспа ЦМВ ВИЧ Лихорадка паппатачи
Грибы	Гистоплазмоз (диссеминированный)
Бактерии	Коклюш Брюшной тиф Паратиф Туберкулез (диссеминированный) Бруцеллез Туляремия Сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями Орнитоз
Простейшие	Малярия Лейшманиоз (кала-азар)
Риккетсии	Пятнистая лихорадка Скалистых гор Сыпной тиф Осповидный риккетсиоз

Boxer L. A., Blackwood R. A. Leukocyte disorders: Quantitative and qualitative disorders of the neutrophil, part 1. Pediatr Rev 1996; 17: 19–28; с изменениями.

Лекарственная нейтропения. Лекарственные средства остаются одной из наиболее частых причин нейтропении (табл. 189.5). Такая нейтропения встречается в основном у взрослых лиц, тогда как в детском и юношеском возрасте на ее долю приходится не более 10% случаев. Лекарственная нейтропения может быть следствием аутоиммунных, токсических и аллергических реакций, и ее следует отличать от тяжелой нейтропении, возникающей при химио- или лучевой терапии по поводу рака. Цитотоксический эффект химиотерапии преимущественно сказывается на миелоидных клетках и обусловлен высокой скоростью пролиферации предшественников нейтрофилов и быстрым кругооборотом нейтрофилов крови.

Иммунная нейтропения сохраняется обычно на протяжении 1 нед. Считают, что такие средства, как пропилтиоурацил или пенициллин, играют роль гаптенов, стимулируя образование антител. Другие лекарственные средства, в том числе нейролептики, в высоких дозах также могут вызывать нейтропению. Идиосинкразическая нейтропения (например, при приеме хлорамфеникола) непредсказуема в отношении дозы и продолжительности применения лекарственного средства. Аллергические реакции встречаются редко и иногда обусловлены продуктами окисления противосудорожных средств, содержащих ароматическую группу. Аллергической нейтропении часто сопутствуют лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатит, нефрит, пневмонит или апластическая анемия. Острые аллергические реакции (например, на фенитоин или фенобарбитал) обычно быстро проходят после отмены соответствующего средства, в то время как хроническая аллергия может сохраняться на протяжении месяцев и лет. Лекарственная нейтропения иногда протекает бессимптомно, несмотря на значительное уменьшение числа нейтрофилов, и обнаруживается лишь при регулярных анализах крови.

При противораковой химио- или лучевой терапии (особенно облучении таза или грудины) нейтропения развивается очень часто, будучи обусловленной цитотоксическим действием на быстро делящиеся клетки. Число лейкоцитов обычно снижается на 7–10-й день после введения противоракового препарата, и лейкопения может сохраняться в течение 2–3 нед. Нейтропения при злокачественных опухолях и химиотерапии нередко сопровождается нарушением клеточного иммунитета, вследствие чего риск инфекций в таких случаях гораздо больше, чем при изолированной нейтропении (см. гл. 232).

Замещение костного мозга. Многие приобретенные заболевания сопровождаются не только нейтропенией, но и анемией и тромбоцитопенией. Особенно часто это наблюдается при гемобластозах, включая лейкозы и лимфомы, а также метастазах солидных опухолей (нейробластомы, рабдомиосаркомы и саркомы Юинга) в костный мозг. Нейтропения развивается также при миелодиспластических синдромах, для которых характерны периферическая цитопения и присутствие в крови макроцитов вследствие нарушения миелопоэза.

Ретикулоэндотелиальная секвестрация. Легкая или умеренная нейтропения наблюдается при увеличении селезенки, связанном с ее патологией, портальной гипертензией или другими причинами. Нейтропения в таких случаях сопровождает-

Таблица 189.5

Иммунная, токсическая и аллергическая нейтропения

Характеристика	Иммунная форма	Токсическая форма	Аллергическая форма (гиперчувствительность)
Лекарственные средства	Аминофеназон, пропилтиоурацил, пенициллин	Фенотиазин	Фенитоин, фенобарбитал
Время до появления	От дней до недель	От недель до месяцев	От недель до месяцев
Клинические особенности	Острое начало, часто молниеносное течение	Часто бессимптомная или медленно развивающаяся	Возможны лихорадка, сыпь, нефрит, пневмонит или апластическая анемия
Развитие при повторном применении того же средства	Быстрое появление при небольшой пробной дозе	Латентный период; только при больших дозах	Латентный период; только при больших дозах
Лабораторные данные	Присутствие антител	Признаки прямого токсического действия на клетки	Признаки повреждения клеток метаболитами

Boxer L. A. Approach to the patient with leucopenia. In: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th ed. / H. D. Humes (ed.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 1579).

ся тромбоцитопенией и анемией и исчезает после устранения основного заболевания. Срок жизни нейтрофилов уменьшается пропорционально увеличению размера селезенки, а тяжесть нейтропении находится в обратной зависимости от компенсаторных возможностей костного мозга. В отдельных случаях для нормализации числа нейтрофилов приходится прибегать к спленэктомии, но это увеличивает предрасположенность больных к заболеваниям, вызываемым инкапсулированными бактериями.

Иммунная нейтропения. Об иммунной нейтропении говорят при обнаружении в сыворотке крови антител к нейтрофилам. Эти антитела могут фиксировать комплемент или опсонизировать нейтрофилы, что приводит к их лизису или фагоцитозу в селезенке.

Аллоиммунная нейтропения новорожденных. Эта форма нейтропении обусловлена трансплацентарным переносом материнских аллоантител (класса IgG) к антигенам нейтрофилов ребенка, подобно тому, как при гемолитической болезни из-за несовместимости по антигенам системы Rh. Такие антитела обычно фиксируют комплемент и направлены против антигенов, специфических для нейтрофилов. У детей в первые 2 нед. жизни наблюдаются позднее отпадение пуповины, кожные инфекции, лихорадка и пневмония. Инфекции поддаются лечению антибиотиками. Нейтропения, часто тяжелая, развивается на фоне лихорадки и обычных для новорожденных микробных инфекциях. К 7-недельному возрасту, когда из крови ребенка исчезают материнские антитела, число нейтрофилов нормализуется. Лечение сводится к поддерживающим мероприятиям и применению антибиотиков при инфекциях.

Аутоиммунная нейтропения. Аутоиммунная нейтропения аналогична аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении. Аутоантитела к нейтрофилам могут обнаруживаться как в отсутствие других признаков аутоиммунных заболеваний, так и у больных с аутоантителами к эритроцитам/тромбоцитам или с заболеваниями соединительной ткани. Аутоиммунная отличается от других форм нейтропении не гистологической картиной костного мозга, а лишь присутствием в крови антител к нейтрофилам. Она часто наблюдается у детей с врожденными или приобретенными иммунодефицитами, в том числе дисгаммаглобулинемией.

Детская аутоиммунная нейтропения. По мере все возрастающей доступности методов выявления антител к нейтрофилам это доброкачественное состояние обнаруживается все чаще. В силу своей доброкачественности оно может быть распространено больше, чем считается в настоящее время. По данным одного из исследований, аутоиммунная нейтропения ежегодно развивается у 1 из 100 000 детей от грудного до 10-летнего возраста. У всех больных в момент обследования имелась тяжелая нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов менее 500 в 1 мкл), но общее число лейкоцитов оставалось нормальным. Иногда наблюдается моноцитоз или эозинофилия, но это, по-видимому, не влияет на частоту инфекций. Заболевание обычно диагностируют в возрасте от 5 до 15 мес.;

отношение девочек к мальчикам 6:4. В описанных случаях признаков других аутоиммунных заболеваний не было. Среди инфекционных заболеваний отмечались средний отит, гингивит, инфекции дыхательных путей, гастроэнтерит и панникулит. Иногда развиваются и более тяжелые инфекции, включая пневмонии, сепсис и абсцессы. Продолжительность детской аутоиммунной нейтропении составляет в среднем примерно 7–24 мес. Введение рекомбинантного Г-КСФ человека позволяет снизить частоту тяжелых инфекций и отложить необходимые оперативные вмешательства.

Аутоиммунная нейтропения новорожденных. Преходящая нейтропения встречается у новорожденных, матери которых страдают аутоиммунными заболеваниями. Продолжительность этой нейтропении зависит от времени исчезновения материнских аутоантител класса IgG из крови ребенка. В большинстве случаев она сохраняется в течение нескольких недель или месяцев и почти всегда протекает бессимптомно.

Неэффективный миелопоэз. Причиной неэффективного миелопоэза может быть недостаточность витамина B_{12}, развивающаяся после резекции дистальных отделов подвздошной кишки, или дефицит фолиевой кислоты. Длительное применение антибиотиков, блокирующих обмен фолиевой кислоты (например, триметоприм/сульфаметоксазола), или фенитоина, который нарушает всасывание фолата в тонкой кишке, приводит к мегалобластной панцитопении. Нейтропения у детей развивается также при голодании, маразме, нервной анорексии, а иногда при длительном парентеральном питании.

Собственные нарушения пролиферации и созревания миелоидных стволовых клеток. Изолированные нарушения пролиферации и созревания клеток миелоидного ряда встречаются редко. В этих случаях обычно помогает рекомбинантный Г-КСФ человека. К врожденным нарушениям, сопровождающимся выраженной нейтропенией, относятся тяжелые комбинированные иммунодефициты (см. гл. 184), синдром гиперпродукции IgM (см. гл. 184) и ОВГГ (см. гл. 182).

Периодическая наследственная нейтропения. Периодическая нейтропения, врожденное нарушение гранулопоэза, у некоторых больных наследуется как аутосомно-доминантный признак (см. табл. 189.3). Она характеризуется регулярными периодическими колебаниями числа нейтрофилов в крови (от нормы до нейтропении) с интервалом в 21±3 дня. В нейтропенической фазе у большинства больных возникают язвы во рту, лихорадка, стоматит или фарингит, иногда с увеличением лимфатических узлов. Больные могут страдать пневмониями, хроническим периодонтитом и рецидивирующими язвами слизистой оболочки рта, влагалища и прямой кишки. Возможен смертельный сепсис (особенно обусловленный *Clostridium perfringens*). Причиной периодической нейтропении служат мутации гена эластазы в нейтрофилах, приводящие к регуляторным нарушениям ранних стадий развития кроветворных клеток. Многие больные живут довольно долго, причем проявления заболевания с возрастом ослабевают. По мере взросления больных цикличность колебаний числа нейтрофилов обычно становится менее выраженной и картина крови напоминает хроническую нейтропению.

Тяжелая врожденная нейтропения. Тяжелая врожденная нейтропения (*синдром Костманна*) характеризуется блокадой созревания промиелоцитов в костном мозге, вследствие чего абсолютное количество нейтрофилов в крови не достигает и 200 в 1 мкл (см. табл. 189.3). Это заболевание встречается как спорадически, так и наследуется аутосомно-доминантным или рецессивным путем. В типичных случаях наблюдаются моноцитоз и эозинофилия, а также рецидивы тяжелых гнойных инфекций, особенно кожи, полости рта и прямой кишки. Часто возникает анемия, связанная с хроническими воспалительными процессами. Примерно у 10% больных развивается миелолейкоз или миелодисплазия в сочетании с моносомией по хромосоме 7. В основе нейтропении в большинстве случаев лежат мутации гена нейтрофильной эластазы, приводящие к ускоренному апоптозу костномозговых клеток миелоидного ряда. До начала применения рекомбинантного Г-КСФ человека $^2/_3$ таких больных не доживали до подросткового возраста, погибая от тяжелых инфекций.

Синдром Швахмана–Даймонда. Этот аутосомно-рецессивный синдром характеризуется нарушениями пищеварения и изменением лейкоцитарной формулы (см. табл. 189.3). Вначале обычно возникает диарея, ребенок отстает в развитии. К 4-месячному возрасту процессы всасывания в ЖКТ нарушаются практически у всех больных. Задержка роста и метафизарная хондродисплазия становятся особенно заметными на 1–2-м году жизни. Половое развитие часто запаздывает. У некоторых больных

развиваются пневмонии, средний отит или экзема. Практически во всех случаях наблюдается нейтропения, причем абсолютное количество нейтрофилов периодически падает ниже 1000 в 1 мкл. Описаны случаи нарушения хемотаксиса, что может играть роль в повышении частоты гнойных инфекций у детей. Иногда заболевание прогрессирует до гипоплазии костного мозга, сопровождаясь умеренной тромбоцитопенией и анемией. Наблюдались также случаи миелодисплазии и миелолейкоза в сочетании с моносомией по хромосоме 7. Нейтропения поддается лечению рекомбинантным Г-КСФ человека.

Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика. Эта системная аутосомно-рецессивная патология характеризуется укорочением конечностей и низкорослостью, связанными с нарушением развития хрящей длинных костей (см. гл. 184). Основные признаки включают аномалии позвоночника, разболтанность суставов пальцев и очень редкие тонкие волосы, в том числе ресницы и брови (см. табл. 189.3). Характерны нарушения клеточного иммунитета, нейтропения, макроцитарная анемия. Повышен риск злокачественных опухолей. Трансплантация костного мозга восстанавливает клеточный иммунитет и устраняет нейтропению.

Гликогеноз типа Ib. Для больных с гликогенозом типа Ib характерны рецидивирующие инфекции на фоне нейтропении (см. табл. 189.3). Как и при классическом гликогенозе типа Ia, в этих случаях наблюдаются резкое увеличение размеров печени и задержка роста. Однако при гликогенозе типа Ib глюкозо-6-фосфатаза сохраняет свою активность *in vitro*, хотя и не высвобождает глюкозу из глюкозо-6-фосфата *in vivo*. Для проявления активности печеночной глюкозо-6-фосфатазы вначале необходима ее транслокация из цитозоля в просвет эндоплазматического ретикулума (осуществляемого микросомной глюкозо-6-фосфаттранслоказой), где глюкозо-6-фосфатаза расщепляет это соединение на глюкозу и неорганический фосфат. Аналогичная транспортная система существует и в нейтрофилах, и ее нарушение приводит к снижению подвижности клеток, что и проявляется нейтропенией. У больных с гликогенозом типа Ib и тяжелой нейтропенией повышена восприимчивость к бактериальной инфекции. Рекомбинантный Г-КСФ человека устраняет нейтропению.

Тяжелая хроническая нейтропения. Приобретенная идиопатическая хроническая нейтропения проявляется после 2-летнего возраста и чаще наблюдается у взрослых. Количество нейтрофилов иногда оказывается ниже 500 в 1 мкл. В таких случаях часто возникают гнойные инфекции кожи, слизистых оболочек, легких и лимфатических узлов. При исследовании костного мозга обнаруживают блокаду миелопоэза, обычно на стадии превращения миелоцитов в палочкоядерные клетки (см. табл. 189.2).

Некоторые формы хронической нейтропении, такие как миелотаксис, обусловлены нарушением выхода нейтрофилов из костного мозга в кровь. В нейтрофилах появляются цитоплазматические вакуоли, связанные тонкими нитями с дольками ядра. В ряде случаев нарушается клеточный иммунитет и возникают частые рецидивы бактериальной инфекции (см. табл. 189.3).

Хроническая доброкачественная нейтропения. Под этим названием объединяют группу состояний, характеризующихся легкой или умеренной нейтропенией, которая не увеличивает риск гнойных инфекций. Часто наблюдается спонтанная ремиссия. Не исключено, что в этих случаях имеет место аутоиммунная нейтропения новорожденных. Существуют как доминантные, так и рецессивные формы хронической доброкачественной нейтропении. Аутосомно-рецессивная форма встречается среди йеменских евреев. Риск тяжелых инфекционных заболеваний невысок, и поэтому больных не следует подвергать лечению кортикостероидами, цитотоксическими средствами или спленэктомии (см. табл. 189.3).

Клинические проявления

При количестве нейтрофилов менее 500 в 1 мкл значительно возрастает риск инфекций, вызываемых преимущественно эндогенной и внутрибольничной флорой. Однако изолированная хроническая нейтропения, даже при абсолютном количестве нейтрофилов ниже 200 в 1 мкл, не всегда сопровождается тяжелыми инфекционными заболеваниями, поскольку остальные системы иммунитета остаются интактными. В тех же случаях, когда нейтропения у детей связана с цитотоксической, иммуносупрессивной или лучевой терапией злокачественных опухолей, вероятность тяжелых инфекций резко возрастает, так как в этих условиях нарушаются многие звенья и стороны иммунных реакций.

Общая лейкопения, т. е. снижение числа не только нейтрофилов, но и моноцитов и лимфоци-

тов, часто сопровождается более тяжелыми проявлениями, чем одна только нейтропения. Риск инфекций зависит от целости кожи и слизистых оболочек, кровоснабжения тканей и питания больного.

Большинство больных с тяжелой нейтропенией страдают панникулитом и фурункулезом, при которых температура тела поднимается выше 39–40 °С. Не менее часто у детей возникают стоматит, гингивит, парапроктит, колит, синуситы и средний отит. Другие клинические проявления включают абсцессы печени, рецидивирующую пневмонию и септицемию. Изолированная нейтропения не повышает частоты грибковых, паразитарных или вирусных инфекций, равно как и предрасположенности к бактериальному менингиту.

Среди возбудителей инфекций у больных с тяжелой нейтропенией чаще всего обнаруживаются *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бактерии. Из-за отсутствия гноя обычные признаки и симптомы местного воспаления (отек, флуктуация и поражение регионарных лимфатических узлов) выражены слабее, чем в других случаях. Тем не менее больные могут испытывать боль.

Лабораторные исследования

Возможные причины изолированной абсолютной нейтропении ограничены (см. табл. 189.1–189.3). Объем диагностических исследований во многом зависит от длительности и тяжести этого состояния. У грудных детей с хронической нейтропенией, частыми подъемами температуры тела и хроническим гингивитом необходимо трижды в неделю на протяжении 6 нед. определять число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы выявить цикличность изменений, свидетельствующую о периодической наследственной нейтропении. В отдельных случаях показана аспирация и биопсия костного мозга для исследования количества клеток в нем. При подозрении на собственные дефекты миелоидного ростка или злокачественный процесс требуется цитогенетический анализ костного мозга с использованием специальных красителей. Дальнейшие лабораторные исследования зависят от длительности и тяжести нейтропении и данных физикального обследования больного (см. рис. 189.1).

Лечение

Лечение приобретенной преходящей нейтропении, связанной со злокачественными опухолями, миелосупрессивной или иммуносупрессивной химиотерапией, отличается от терапии врожденных или хронических форм этого заболевания. В первом случае инфекции иногда проявляются лишь повышением температуры тела, а больные погибают главным образом от сепсиса. Поэтому основную роль играет раннее распознавание и лечение инфекций (см. гл. 232).

Терапия тяжелой хронической нейтропении зависит от ее клинических проявлений. Доброкачественная нейтропения без признаков повторных инфекционных заболеваний или хронического гингивита не требует специального лечения. При инфекциях кожи и слизистых оболочек у детей с легкой или умеренной нейтропенией назначают антибиотики внутрь. Однако при угрожающих жизни инфекциях необходимо быстро начать внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия.

В настоящее время поддаются лечению даже тяжелые формы хронической нейтропении. Как показывают рандомизированные контролируемые исследования, подкожное введение рекомбинантного Г-КСФ человека в дозе 3,4–11,5 мкг/кг/сут приводит к резкому повышению количества нейтрофилов и значительному уменьшению частоты инфекций и воспалительных процессов. Этот препарат эффективен и при индуцированной лекарствами нейтропении, если отмена лекарственного средства не сопровождается увеличением числа нейтрофилов. Отдаленные эффекты такого лечения неизвестны, но могут включать предрасположенность к умеренной спленомегалии, тромбоцитопении и, вероятно, васкулитам. Аутоиммунная нейтропения, особенно если она сопровождает основной патологический процесс (например, СКВ), поддается лечению курсами кортикостероидов. Эффективность рекомбинантного Г-КСФ человека при иммунной или лекарственной нейтропении требует подтверждения.

Больным с тяжелой врожденной нейтропенией или синдромом Швахмана–Даймонда, у которых развивается миелодисплазия или острый миелолейкоз, может помочь только аллогенная трансплантация костного мозга. Химиотерапия неэффективна.

Лимфопения

У новорожденных на долю лимфоцитов приходится около 30% лейкоцитов крови. В течение первого месяца жизни эта доля быстро возрастает

и к 2-летнему возрасту достигает 60%. Количество лимфоцитов у детей моложе 2 лет колеблется от 3000 до 9500 в 1 мкл, а у взрослых — от 1000 до 4800. В 6-летнем возрасте нижняя граница нормы 1500 в 1 мкл.

Примерно 65% Т-лимфоцитов крови представлены CD4-клетками (хелперами). У большинства больных с лимфопенией снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов. Число CD4 Т-лимфоцитов в крови взрослых лиц в среднем составляет 1100 (300–1300) в 1 мкл, а CD8 Т-лимфоцитов (супрессоров) — 600 (100–900); соотношение CD4/CD8 в норме равно 1,8–2,0.

Сама по себе лимфопения не проявляется клинически и часто обнаруживается лишь при обследовании больных по другим поводам (особенно при рецидивах вирусных, грибковых и паразитарных инфекций). Субпопуляции лимфоцитов можно определить с помощью проточной цитометрии и моноклональных антител к специфическим поверхностным антигенам клеток.

Наследственная лимфопения. Наследственные формы иммунодефицита могут сопровождаться количественными или качественными аномалиями стволовых клеток, что приводит к нарушению лимфопоэза (бокс 189.1). При других состояниях, например СВО, причиной лимфопении служит ускоренное разрушение Т-лимфоцитов. Аналогичный механизм лежит в основе лимфопении при недостаточности АДА и пуриннуклеозидфосфорилазы.

Приобретенная лимфопения. Приобретенной лимфопенией называют снижение числа лимфоцитов в крови, не связанное с наследственной патологией. Самой частой инфекционной причиной лимфопении является СПИД, при котором ускоряется распад CD4 Т-лимфоцитов, инфицированных ВИЧ-1 или ВИЧ-2. К лимфопении приводят и другие вирусные или бактериальные заболевания. В ряде случаев острой виремии лимфоциты подвергаются ускоренному распаду вследствие внутриклеточной репликации вируса, захватываются селезенкой или мигрируют в дыхательные пути.

Причиной ятрогенной лимфопении может быть цитотоксическая химиотерапия, лучевая терапия и длительное введение антилимфоцитарного глобулина. К разрушению Т-лимфоцитов иногда приводит длительное лечение псориаза псораленом и УФ-облучением (PUVA-терапия). Кортикостероиды также ускоряют распад лимфоцитов. Лимфопения наблюдается при системных аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ, а также при других состояниях, например при энтеропатии с потерей белка или дренировании грудного лимфатического протока.

◆ **Бокс 189.1.** Причины лимфопении

Приобретенная лимфопения
- Инфекционные заболевания
  - СПИД
  - Вирусный гепатит
  - Грипп
  - Туберкулез
  - Брюшной тиф
  - Сепсис
- Ятрогенная лимфопения
  - Иммуносупрессивная терапия
  - Высокодозовая PUVA-терапия
  - Цитотоксическая химиотерапия
  - Облучение
  - Дренирование грудного протока
- Системные и другие заболевания
  - СКВ
  - Миастения
  - Болезнь Ходжкина
  - Энтеропатия с потерей белка
  - Почечная недостаточность
  - Саркоидоз
  - Тепловой некроз тканей
  - Апластическая анемия
- Недостаточность питания
  - Недостаточность питания при алкоголизме

Наследственная лейкопения
- Аплазия стволовых клеток лимфоидного ряда
- Тяжелый комбинированный иммунодефицит вследствие нарушений γ-цепи рецептора ИЛ-2, недостаточности АДА или ПНФ, а также неизвестных причин
- Атаксия-телеангиэктазия
- СВО
- Иммунодефицит при тимоме
- Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика
- Идиопатическая CD4 Т-лимфопения

Примечание: ПНФ — пуриннуклеозидфосфорилаза; PUVA — фотохимиотерапия.

Boxer L. A. Approach to the patient with leucopenia. In: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th ed. / H. D. Humes (ed.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 1580.

Литература

Aprikyan A. G., Liles W. C., Boxer L. A. et al. Mutant elastase in pathogenesis of cyclic and severe congenital neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 784–6.

Aprikyan A. G., Liles W. C., Parks J. R. et al. Myelokathexis, a congenital disorder of severe neutropenia characterized by accelerated apoptosis and defective expression of bcl-x in neutrophil precursors. Blood 2000; 95: 320–7.

Boxer L. A. Approach to the patient with leukopenia. In: Kelley's Textbook of Internal Medicine, 4th ed. / H. D. Humes (ed.). — Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2000. — P. 1575–82.

Buckley R. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1313–24.

Calderwood S., Kilpatrick L., Douglas S. D. et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type Ib. Blood 2001; 97: 376–82.

Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. Br J Haematol 2000; 110: 768–79.

Dror Y., Freedman M. D. Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. Blood 1999; 94: 3048–54.

Gray P. D., Rodwell R. L. Neonatal neutropenia associated with maternal hypertension poses a risk for nosocomial infection. Eur J Pediatr 1999; 158: 71–3.

Глава 190
Лейкоцитоз

Лоренс А. Боксер (Laurence A. Boxer)

Лейкоцитоз — это увеличение общего количества лейкоцитов, на два стандартных отклонения превышающее среднюю величину для данного возраста (см. т. 2, гл. 142). Лейкоцитоз может быть острым, хроническим или пожизненным и проявляться повышением числа того или иного вида лейкоцитов.

Когда число лейкоцитов превышает 50 000 в 1 мкл, говорят о *лейкемоидной реакции*, поскольку это напоминает лейкоз. Лейкемоидные реакции обычно заключаются в возрастании количества нейтрофилов и чаще всего развиваются при септицемии и тяжелых бактериальных инфекциях — дизентерии, сальмонеллезе и менингококковом сепсисе. При инфекциях у детей с нарушениями адгезии лейкоцитов число этих клеток достигает 100 000 в 1 мкл.

Если количество незрелых нейтрофилов в крови превышает 5% от числа зрелых клеток, говорят о *сдвиге влево*, указывающем на ускорение выхода клеток из костного мозга. При этом возрастает доля палочкоядерных нейтрофилов (обычно составляющая 1–5% всех нейтрофилов) или метамиелоцитов и миелоцитов, которые в норме отсутствуют в крови. Выраженный сдвиг влево наблюдается не только при тяжелых бактериальных инфекциях, но и при травмах (в том числе хирургических), ожогах, остром гемолизе или кровотечении.

Нейтрофильный лейкоцитоз

Нейтрофильный лейкоцитоз — это возрастание общего числа нейтрофилов в крови (для старших детей и взрослых более 8000 в 1 мкл). В первый день жизни число нейтрофилов достигает 7000–12 000 в 1 мкл, к месячному возрасту снижается до 1800–3400, а к концу первого года составляет 1500–8500/мкл.

Нарастание числа нейтрофилов в крови обусловлено нарушением баланса между пролиферацией и дифференцировкой их предшественников в костном мозге, поступлением в кровь и разрушением. Увеличение *циркулирующего пула* этих клеток может происходить и за счет усиленной мобилизации их готового запаса в костном мозге, а также *пристеночного пула* (при нарушенном проникновении нейтрофилов в ткани). Миелоциты появляются в крови лишь в чрезвычайных обстоятельствах.

Острый приобретенный нейтрофильный лейкоцитоз. Нейтрофильный лейкоцитоз обычно не связан с наследственными дефектами и, как правило, развивается при воспалении, инфекции, травмах и стрессе. На практике наиболее частые его причины — острые или хронические бактериальные инфекции, травмы и хирургические операции. Повышенное число нейтрофилов нередко обнаруживается при серповидноклеточной анемии, некоторых хронических гемолитических анемиях, тепловом ударе, ожогах и диабетическом кетоацидозе. К лекарственным средствам, обычно вызывающим нейтрофильный лейкоцитоз, относятся адреналин, кортикостероиды и рекомбинантные ростовые факторы, такие как Г-КСФ и ГМ-КСФ. Адреналин способствует мобилизации в кровоток секвестрированных нейтрофилов, в норме выстилающих эндотелиальную поверхность сосудов. Кортикостероиды ускоряют выход палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов из их огромного запаса в костном мозге и нарушают проникновение этих клеток из крови в ткани. Острый нейтрофиль-

ный лейкоцитоз, развивающийся при воспалении и инфекциях, обусловлен высвобождением нейтрофилов из костномозговых запасов. Количество неделящихся нейтрофилов в костном мозге примерно в 10 раз превышает их число в крови, и около 50% этого запаса приходится на палочкоядерные и сегментоядерные клетки. При нарушении синтеза нейтрофилов (например, при злокачественных новообразованиях и химиотерапии рака) их запасы в костном мозге уменьшаются, что снижает возможность развития нейтрофильного лейкоцитоза. Контакт крови с чужеродными веществами (например, с гемодиализными мембранами) активирует систему комплемента и вызывает преходящую нейтропению с последующим нейтрофильным лейкоцитозом, обусловленным выходом нейтрофилов

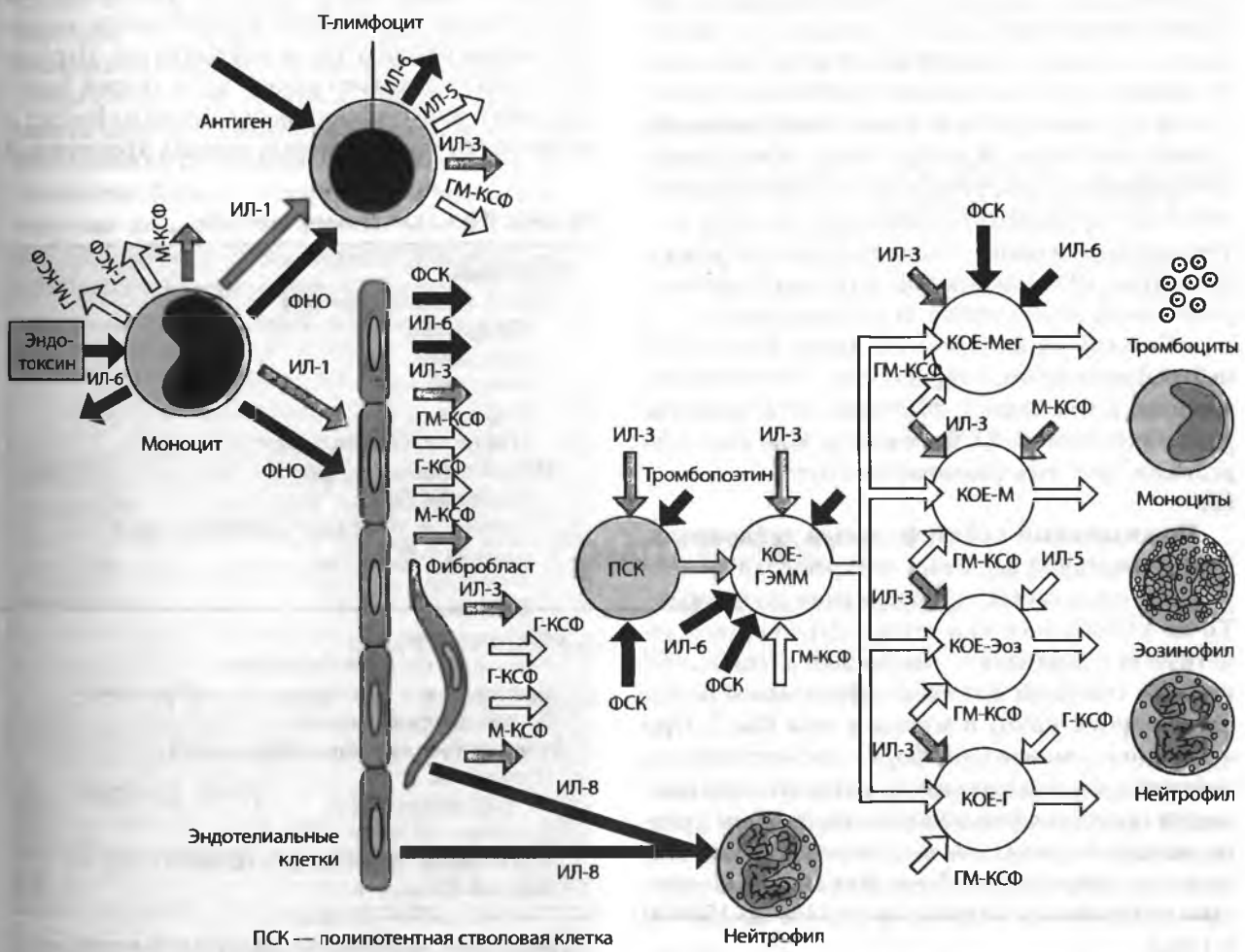


Рис. 190.1. Влияние цитокинов, выделяемых под действием эндотоксина, на продукцию и активность фагоцитов. В ответ на действие ФНО и ИЛ-1 эндотелиальные клетки и фибробласты секретируют большие количества ГМ-КСФ и Г-КСМ. ФНО и ИЛ-1 выделяются активированными эндотоксином моноцитами и активированными антигеном Т-лимфоцитами. Фактор стволовых клеток (ФСК), ИЛ-3, ГМ-КСФ и ИЛ-6 стимулируют рост и дифференцировку промежуточных клеток-предшественниц — колониеобразующих единиц гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, мегакариоцитов (КОЕ-ГЭММ), из которых образуются коммитированные колониеобразующие единицы макрофагов (КОЕ-М), эозинофилов (КОЕ-Эоз), гранулоцитов (КОЕ-Г) или мегакариоцитов (КОЕ-Мег). Последние дают начало тромбоцитам. Ростовые и дифференцировочные факторы для отдельных ростков кроветворных клеток активируют и окончательную дифференцировку соответствующих клеток. М-КСФ усиливает антителозависимую цитотоксичность и фагоцитарную функцию моноцитов, Г-КСФ активирует бактерицидную активность нейтрофилов, а ИЛ-5 — функцию эозинофилов. Через несколько часов после попадания инфекции примированные цитокинами нейтрофилы под влиянием ИЛ-8 (выделяемого эндотелиальными клетками и фибробластами) перемещаются в очаги инвазии

из костного мозга. Г-КСФ и ГМ-КСФ вызывают острый и хронический нейтрофильный лейкоцитоз за счет мобилизации клеток из костного мозга и стимуляции их образования.

Хронический приобретенный нейтрофильный лейкоцитоз. Причиной хронического нейтрофильного лейкоцитоза обычно служит длительная стимуляция продукции нейтрофилов, связанная с хроническими воспалительными реакциями или хроническими инфекциями (туберкулезом, васкулитом), а также с удалением селезенки, болезнью Ходжкина, хроническим миелолейкозом, хронической кровопотерей или длительным введением кортикостероидов. К ускоренному образованию нейтрофилов и хроническому нейтрофильному лейкоцитозу приводит стимуляция деления клеток-предшественниц — промиелоцитов и миелоцитов (рис. 190.1), вследствие чего возрастает костномозговой запас зрелых неделящихся клеток и возможность их выделения в кровь. Продукция нейтрофилов резко ускоряется под действием экзогенных кроветворных факторов роста, таких как рекомбинантный Г-КСФ человека; максимальная реакция при этом развивается спустя неделю и более.

Пожизненный нейтрофильный лейкоцитоз. При врожденной аспении нейтрофильный лейкоцитоз сохраняется на протяжении всей жизни. То же наблюдается при относительно редких генетических дефектах — нарушении адгезии лейкоцитов, семейной миелопролиферативной болезни, синдроме Дауна и мутации гена Rac-2. При аутосомно-доминантной форме наследственного нейтрофильного лейкоцитоза, который сопровождается гепатоспленомегалией, повышением уровня щелочной фосфатазы и появлением в костном мозге гистиоцитов типа Гоше, абсолютное количество нейтрофилов колеблется от 1400 до 150 000 в 1 мкл.

Обследование больного с постоянным нейтрофильным лейкоцитозом требует подробного ознакомления с анамнезом, тщательного осмотра и лабораторных анализов, чтобы исключить инфекции, воспалительные процессы и новообразования. Цитохимическая окраска нейтрофилов крови на щелочную фосфатазу помогает отличить хронический миелолейкоз, при котором уровень фермента всегда близок к нулю, от реактивного или вторичного нейтрофильного лейкоцитоза, при котором этот уровень нормален или повышен.

Моноцитоз

Абсолютное количество моноцитов в крови зависит от возраста. Учитывая роль моноцитов в представлении антигенов, секреции цитокинов и поглощении микроорганизмов, неудивительно, что увеличение числа этих клеток наблюдается при многих клинических состояниях (бокс 190.1). Чаще всего моноцитоз развивается в процессе восстановления после миелосупрессивной химиотерапии, опережая нормализацию числа нейтрофилов. Нередко он служит признаком риккетсиоза, острой бактериальной, вирусной или протозойной инфекции и встречается при некоторых формах хронической

◆ **Бокс 190.1.** Причины моноцитоза

Инфекции
- *Бактериальные инфекции*
  - Туберкулез
  - Бруцеллез
  - Брюшной тиф
  - Сифилис
  - Инфекционный эндокардит
- *Небактериальные инфекции*
  - Грибковые
  - Пятнистая лихорадка Скалистых гор
  - Сыпной тиф
  - Кала-азар
  - Малярия

Болезни крови
- Состояния после спленэктомии
- Врожденные и приобретенные нейтропении
- Гемолитические анемии

Злокачественные новообразования
- Предлейкоз
- Острый миелолейкоз
- Хронический миелолейкоз
- Ювенильный хронический миелолейкоз
- Болезнь Ходжкина
- Неходжкинские лимфомы

Диффузные болезни соединительной ткани
- СКВ
- Ревматоидный артрит
- Узелковый полиартериит

Желудочно-кишечные заболевания
- Язвенный колит
- Гранулематозный колит
- Цирроз печени

Прочие
- Восстановление костного мозга после химиотерапии
- Лекарственные реакции
- Саркоидоз

нейтропении, а также после удаления селезенки. Выраженный постоянный моноцитоз наблюдается при хронических воспалительных процессах, включая предлейкоз, хронический миелолейкоз, лимфомы, а иногда и болезнь Ходжкина.

Лимфоцитоз

Самые частые причины лимфоцитоза — острые вирусные заболевания. Поскольку большинство лимфоцитов крови составляют Т-лимфоциты, лимфоцитоз — нормальная реакция при очень многих вирусных инфекциях. При инфекционном мононуклеозе В-лимфоциты поражаются вирусом Эпштейна–Барр, а Т-лимфоциты реагируют на вирусные антигены, представляемые В-клетками. В результате образуются *атипичные лимфоциты* — крупные вакуолизированные клетки. К другим вирусным инфекциям, сопровождающимся лимфоцитозом, относятся ЦМВ и вирусный гепатит. Длительный лимфоцитоз наблюдается и при хронических бактериальных инфекциях — туберкулезе и бруцеллезе, а также примерно у 25% детей, заболевших коклюшем до 6-месячного возраста. Среди эндокринных заболеваний, сопровождающихся лимфоцитозом, следует упомянуть тиреотоксикоз и первичную надпочечниковую недостаточность. Длительный или выраженный лимфоцитоз указывает на острый лимфолейкоз.

Литература

Ward A. C., Loeb D. M., Soede-Bobok A. A. et al. Regulation of granulopoiesis by transcription factors and cytokine signals. Leukemia 2000; 14: 973–90.

Williams D. A., Tao W., Yang F. et al. Dominant negative mutation of the hematipoietic-specific Rho GTPase. Blood 2000; 96: 1646–54.

Раздел 4
Система комплемента

Ричард Б. Джонстон-мл. (Richard B. Johnston Jr.)

Глава 191
Система комплемента

Комплементом первоначально называли неспецифический термолабильный фактор, присутствующий в сыворотке крови и необходимый для лизирования бактерий специфическими антителами. В дальнейшем выяснилось, что этот фактор состоит из нескольких компонентов. Первые четыре из них, пронумерованные в порядке открытия, в настоящее время называют компонентами классического пути активации комплемента. К несчастью для студентов и врачей впоследствии оказалось, что они присоединяются к иммунному комплексу в ином порядке, а именно С1423. За исключением этого путающего обстоятельства, комплемент представляет собой логичную, точнейшим образом сбалансированную и реагирующую на многие воздействия систему, имеющую важнейшее значение для клинических проявлений воспалительных реакций.

Различают *классический путь* активации этой системы, путь с участием *маннозосвязывающего лектина* (МСЛ), и *альтернативный путь*; проявление полной активности этих путей зависит от их взаимодействия друг с другом. На каждом пути образуется *мембраноатакующий комплекс* (*C5b6789*). В настоящее время выяснена роль восьми сывороточных и четырех мембранных регуляторных белков. Охарактеризованы серозный регуляторный белок и семь мембранных рецепторов, связывающих компоненты комплемента или их фрагменты

(табл. 191.1). На долю 24 компонентов и регуляторов комплемента приходится около 15% глобулиновой фракции сыворотки крови. Концентрации сывороточных компонентов комплемента изменяются с возрастом (см. т. 2, гл. 142); для новорожденных характерна от небольшой до умеренной недостаточность всех компонентов системы комплемента.

Таблица 191.1

Состав системы комплемента

Сывороточные компоненты	***Мембранные регуляторные белки***
Классический путь C1q C1r C1s C4 C2 C3	РК1 Мембранный кофакторный белок Фактор, ускоряющий распад CD59 (мембранный ингибитор реактивного лизиса)
Альтернативный путь Фактор B Фактор D	
Путь с участием МСЛ МСЛ МСЛ-ассоциированные протеазы 1 и 2	
Мембраноатакующий комплекс C5 C6 C7 C8 C9	***Серозный регуляторный белок***
	Инактиватор С5а/ИЛ-8
	Мембранные рецепторы
Регуляторный белок, активирующий Пропердин	РК1 РК2 (CD21) РК3 (CD11b/CD18) РК4 (CD11c/CD18) Рецептор С3а Рецептор С5а Рецептор С1q
Регуляторные белки, ингибирующие Ингибитор С1 С4-связывающий белок Фактор H Фактор I Протеин S Кластерин Инактиватор анафилатоксинов	

Примечание. Описаны и другие ингибирующие сывороточные факторы и мембранные рецепторы, но они не клонированы и не полностью охарактеризованы. РК — рецептор комплемента.

За исключением первых четырех компонентов, номенклатура системы комплемента логична и подчиняется нескольким правилам. Фрагменты компонентов, образующиеся при расщеплении другими компонентами системы, действующими как ферменты, обозначаются строчными буквами «a», «b», «c», «d» или «e». За исключением фрагментов С2, меньший осколок, попадающий в окружающую жидкость, обозначается буквой «a», а более крупная часть молекулы, остающаяся связанной с другими компонентами или какой-то частью иммунного комплекса, — буквой «b» (например, С3a и С3b). Компоненты альтернативного пути, B и D, обозначаются прописными буквами, как и регуляторные белки I и H, которые ингибируют и тот, и другой путь. С3 и особенно его более крупный фрагмент С3b являются компонентами как классического, так и альтернативного пути.

Комплемент — это система взаимодействующих белков. Функция всей системы зависит от последовательного, каскадного взаимодействия ее отдельных компонентов. Активация каждого компонента, за исключением первого, требует активации предыдущего компонента(ов) каскада. Взаимодействия происходят по трем направлениям (путям) (рис. 191.1). Последовательность классического пути: антиген–антитело–С142356789; последовательность МСЛ-пути: микробный маннан–МСЛ/МСЛ-ассоциированные протеазы 1 и 2–С42356789; последовательность альтернативного пути: активатор–C3bBD–C356789. Антитела активируют альтернативный путь, но его активация на соответствующей поверхности может происходить и в отсутствие антител. Классический и альтернативный пути взаимодействуют друг с другом через их способность активировать компонент С3.

Активация первых компонентов комплемента (С1423) приводит к образованию на поверхности иммунного комплекса или клетки ряда активных ферментов — С1, С42 и С432. Эти ферменты расщепляют и активируют следующий компонент последовательности. Взаимодействие компонентов С5b, С6, С7, С8 и С9 осуществляется не ферментативным путем, а за счет изменений конфигурации молекул.

Классический путь активации комплемента начинается после взаимодействия антиген–антитело с присоединения С1 (через С1q) к Fc-фрагменту — не связывающей антиген части молекулы антитела. Образовавшийся тройной комплекс при этом меняет свою конфигурацию, компонент С1s превращается в активный фермент С1-эстеразу.

Фиксировать С1q могут не только антитела, но и С-реактивный белок, реагирующий с углеводом микробной стенки. Уровень этого белка возрастает при некоторых воспалительных процессах. Таким

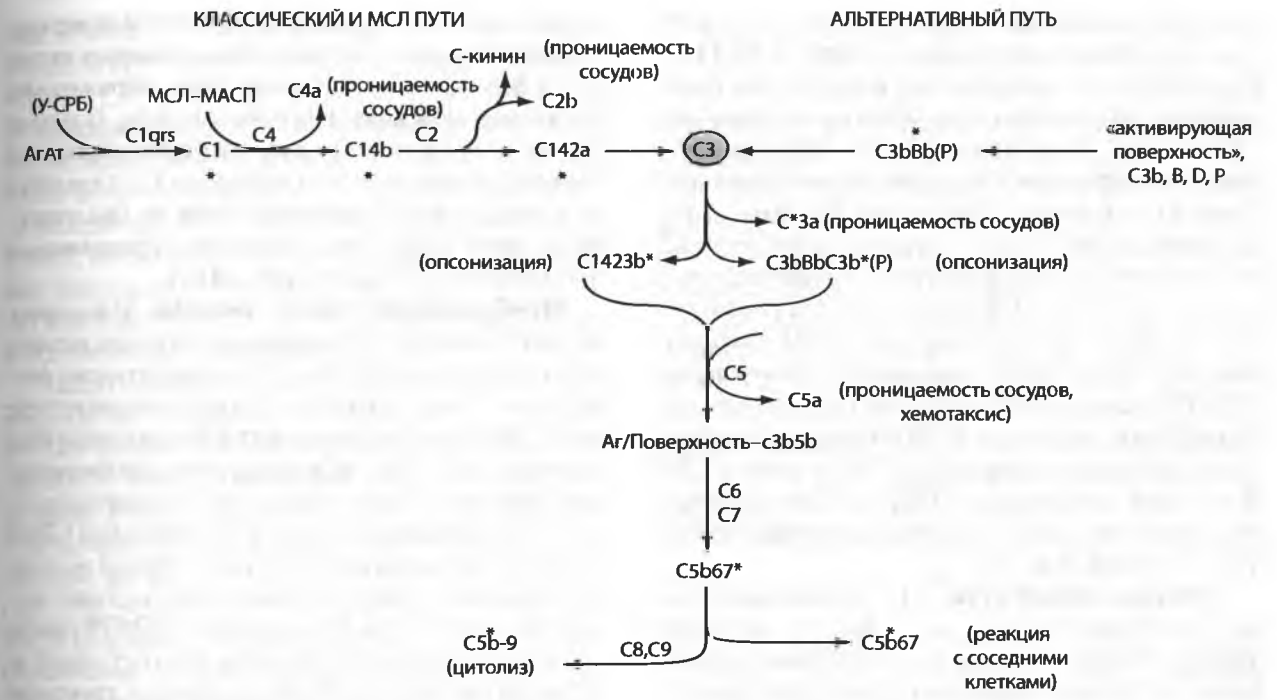


Рис. 191.1. Последовательность активации компонентов классического/МСЛ-пути и его взаимодействие с альтернативным путем. Важнейший этап — активация C3. *Звездочками* отмечены множественные объекты действия ингибиторных регуляторных белков, что подчеркивает тонкое равновесие между эффектом и его регуляцией в системе, необходимое для защиты организма. Нарушение равновесия может приводить к тяжелому повреждению тканей:

Ar — антиген — бактерия, вирус, опухолевая клетка или эритроцит; *Ат* — антитело (только классов IgG или IgM); *У-СРБ* — углевод-С-реактивный белок; *B, D, I, H* — факторы B, D, I и H; *C4-сб* — C4-связывающий белок; *МАСП* — МСЛ-ассоциированные сериновые протеазы; *P* — пропердин

образом, классический путь активации комплемента может начинаться и в отсутствие антител. К агентам, способным прямо (без участия антител) активировать C1, принадлежат некоторые бактерии, *Mycoplasma*, вирусные РНК, кристаллы мочевой кислоты, липидный компонент А бактериального эндотоксина и продукты тканевого распада (апоптозные пузырьки и митохондриальные мембраны).

МСЛ-путь. МСЛ, принадлежащему к коллектиновому семейству углеводсвязывающих белков, отводят важную роль в формировании врожденного неспецифического иммунитета; он обладает структурной гомологией с C1q. При взаимодействии с двумя *МСЛ-ассоциированными сериновыми протеазами* (*МАСП*) МСЛ связывается с остатками маннозы на поверхности бактерий и грибов и, подобно C1s, расщепляет C4 и C2, активируя тем самым каскад комплемента. Кининоподобный пептид, отщепляющийся от C2, непосредственно влияет на посткапиллярные венулы, повышая их проницаемость и вызывая отек тканей. Пептид C4a обладает слабой анафилатоксиновой активностью и, реагируя с тучными клетками, вызывает секрецию химических медиаторов аллергических реакций немедленного типа, включая гистамин. Позднее образующиеся на этом пути C3a и C5a представляют собой более активные анафилатоксины, а C5a, кроме того, играет роль хемоаттрактанта. Фиксация C4b создает возможность присоединения комплекса к нейтрофилам, макрофагам, В-лимфоцитам, дендритным клеткам и эритроцитам.

На следующем этапе происходит расщепление C3 с образованием C3b. Среди всех компонентов комплемента C3 присутствует в наибольшей концентрации, и его активация — важнейший этап каскадного процесса. Расщеплению C3 способствует *C3-конвертаза* классического (C142) или альтернативного (C3bBb) пути. Фиксация C3b обеспечивает присоединение комплекса антиген–антитело

к клеткам, обладающим рецептором этого компонента (*рецептором комплемента 1, РК1*), — В-лимфоцитам, эритроцитам и фагоцитам (нейтрофилам, моноцитам и макрофагам), что приводит к фагоцитозу. Без связывания С3 с микроорганизмами нейтрофилы не проявляют фагоцитирующей функции в экспериментах *in vitro*. Развитие тяжелых гнойных инфекций у больных с дефицитом С3 свидетельствует о неэффективности фагоцитоза и *in vivo*. Активность С3b зависит от его расщепления *фактором I* (*инактиватором С3b*) с образованием iС3b, который, связываясь с *рецептором iC3b* (*РК3*) на фагоцитах, способствует фагоцитозу. Дальнейшая деградация iС3b фактором I и протеазами приводит к появлению С3dg, а затем и С3d. Последний связывается с РК2 на В-лимфоцитах, играя роль костимулятора индуцируемой антигеном активации В-клеток.

Альтернативный путь. С3b, образующийся по ходу классического пути, а также под действием протеаз нейтрофилов или свертывающей системы крови, активирует альтернативный путь комплемента. К тому же приводит и гидролизированная форма С3, образующаяся при спонтанной реакции нативного С3 с молекулой воды; эта медленная реакция постоянно происходит в плазме. С3b или гидролизированная форма С3 связывается с любой находящейся поблизости клеткой или с фактором В. Связанный с С3b фактор В (в плазме или на поверхности клеток) под действием фактора D (активного протеолитического фермента) расщепляется с образованием Bb. Комплекс С3bBb обладает высокой С3-конвертазной активностью и через амплификационную петлю увеличивает образование С3b. Пропердин, связываясь с С3bBb, стабилизирует фермент и защищает его от инактивации факторами I и H.

Активации альтернативного пути способствуют некоторые «активирующие поверхности», фиксирующие С3b. Например, тейхоевая кислота бактериальной стенки или эндотоксин защищают ферментативный комплекс С3bBb от факторов I и H. Такой поверхностью является и мембрана кроличьих эритроцитов, которая используется при исследованиях активности альтернативного пути комплемента в сыворотке крови. Эндотоксин *in vivo* модифицирует обычно «неактивирующие» клеточные поверхности, обеспечивая тем самым относительную защиту С3bBb от инактивации. Это частично объясняет активацию комплемента у больных с грамотрицательной бактериемией. Сиаловая кислота, которая присутствует на поверхности микроорганизмов или клеток, повышая активность факторов I и H, препятствует образованию С3-конвертазы альтернативного пути. В любом случае, по ходу альтернативного пути образуется значительное количество активного С3 и соединений, обладающих качественно теми же биологическими свойствами, что и вещества, образующиеся при активации С142 (см. рис. 191.1).

Мембраноатакующий комплекс. Последовательность реакций, приводящая к цитолизу, начинается с прикрепления С5b к С5-активирующему ферменту классического (С4b2a3b) или альтернативного (С3bBb3b) пути. Компонент С6, не расщепляясь, связывается с С5b, стабилизируя этот активированный фрагмент. Затем комплекс С5b6 диссоциирует из С423 и взаимодействует с С7. Комплексы С5b67 должны быстро прикрепиться к клеточной мембране, иначе они теряют свою активность. Далее происходит связывание С8, комплекс С5b678 присоединяет молекулы С9. Полимер С9, состоящий по меньшей мере из 3–6 молекул, образует трансмембранный канал, что и приводит к лизису клетки.

Регуляторные механизмы. Без регуляторных механизмов, действующих на многих этапах, система комплемента оказалась бы неэффективной; неограниченное расходование ее компонентов могло бы привести к тяжелым, потенциально смертельным повреждениям клеток и тканей организма. На первом этапе ингибитор С1 блокирует ферментативную активность С1r и С1s и, следовательно, расщепление С4 и С2. Активированный С2 сохраняется лишь короткое время, и его относительная нестабильность ограничивает время существования С42 и С423. Активирующий С3 фермент альтернативного пути, С3bBb, также обладает коротким временем полувыведения, хотя связывание *пропердина* ферментным комплексом продлевает время существования комплекса. В сыворотке присутствует инактиватор анафилатоксинов — фермент, отщепляющий N-концевой аргинин от С4а, С3а и С5а и тем самым резко снижающий их биологическую активность. Фактор I инактивирует С4b и С3b, фактор H ускоряет инактивацию С3b фактором I, а аналогичный фактор, С4-связывающий белок (С4-сб), ускоряет расщепление С4b фактором I. Три конституциональных белка клеточных мембран — РК1, мембранный кофакторный белок и фактор, ускоряющий распад (ФУР) — разрушают С3- и С5-конвертазные комплексы, формирующиеся на этих мембранах. Другие компоненты клеточ-

ных мембран — ассоциированные белки (среди которых наиболее изучен CD59) — могут связывать C8 или C8 и C9, что препятствует встраиванию мембраноатакующего комплекса (C5b6789). Некоторые белки сыворотки крови (среди которых наиболее изучены протеин S и кластерин) блокируют присоединение к клеточной мембране комплекса C5b67, связывание им C8 или C9 (т. е. образование полноценного мембраноатакующего комплекса) или как-то иначе препятствуют образованию и встраиванию этого комплекса.

Защитная роль комплемента. Нейтрализация вирусов антителами усиливается C1 и C4 и еще больше возрастает при фиксации C3b, образующегося по ходу классического или альтернативного пути. Таким образом, комплемент приобретает особую важность на ранних стадиях вирусной инфекции, когда количество антител еще невелико. Антитела и комплемент ограничивают инфективность по крайней мере некоторых вирусов и за счет образования типичных комплементных «дыр», видимых при электронной микроскопии. Взаимодействие C1q с его рецептором опсонизирует мишень, т. е. облегчает ее фагоцитоз.

C4a, C3a и C5a фиксируются тучными клетками, которые начинают секретировать гистамин и другие медиаторы, приводя к расширению сосудов и характерным для воспаления отеку и гиперемии. Под влиянием C5a моноциты выделяют ФНО и ИЛ-1, усиливающие воспалительную реакцию. C5a — основной хемотактический фактор для нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов, способных фагоцитировать микроорганизмы, опсонизированные C3b или продуктом его расщепления iC3b. Дальнейшая инактивация связанного с клеткой C3b, приводящая к появлению C3d, лишает его опсонизирующей активности, но способность его связывания с В-лимфоцитами сохраняется. Фиксация C3b на клетке-мишени облегчает ее лизис NK-клетками или макрофагами.

Связывание C3b с нерастворимыми иммунными комплексами солюбилизирует их, так как C3b, по-видимому, разрушает решетчатую структуру комплекса антиген–антитело. Одновременно появляется возможность взаимодействия этого комплекса с рецептором C3b (РК1) на эритроцитах, которые переносят комплекс в печень или селезенку, где он поглощается макрофагами. Этот феномен частично объясняет развитие сывороточной болезни (болезни иммунных комплексов) у лиц с недостаточностью C1, C4, C2 или C3.

Комплемент объединяет системы врожденного и приобретенного (специфического) иммунитета. Прикрепление C4b или C3b к иммунным комплексам способствует связыванию последних с АПК (макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами). Присоединение C3d к антигену обеспечивает его связь с РК2 на В-лимфоцитах. Это примерно в 10 000 раз снижает количество антигена, необходимое для образования антител.

Нейтрализация эндотоксина *in vitro* и защита экспериментальных животных от его летальных эффектов требуют присутствия действующих на поздних стадиях компонентов комплемента, начиная с C6. Наконец, в результате активации всей последовательности комплемента происходит лизис инфицированных вирусом или опухолевых клеток и большинства микроорганизмов. Бактерицидная активность комплемента, по-видимому, не играет существенной роли в иммунитете. Исключение составляет гонококковая инфекция, развивающаяся у больных с недостаточностью поздних компонентов комплемента (см. гл. 192).

Литература

Berger M., Frank M. M. The serum complement system. In: Immunologic disorders in Infants and Children. 5th ed. / E. R. Steihm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002.

Holers V. M. Complement. In: Clinical Immunology: Principles and Practice, 2nd ed., vol. I. / R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer et al. (eds.) — London: Mosby, 2001. — P. 21.1–21.18.

Walport M. J. Advances in immunology: Complement. N Engl J Med 2001; 344: 1058–66, 1140–4.

Глава 192
Нарушения системы комплемента

192.1. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ

Проба на общую гемолитическую активность комплемента (CH_{50}) позволяет выявить большинство нарушений этой системы. Нормальные результаты пробы свидетельствуют о способности всех 11 компонентов классического пути активации

комплемента и мембраноатакующего комплекса лизировать покрытые антителами эритроциты. Регистрируют разведение сыворотки, в котором происходит лизис 50% клеток. При наследственной недостаточности компонентов от C1 до C8 показатель CH_{50} близок к нулю, а при недостаточности C9 он составляет примерно $^1/_2$ нормы. При приобретенной недостаточности комплемента значения CH_{50} зависят от характера и тяжести основного заболевания. Данная проба не выявляет недостаточности ни факторов альтернативного пути B или D, ни пропердина или МСЛ. При недостаточности факторов I или H расходование C3 сохраняется и CH_{50} частично снижается. Хранение свернувшейся крови или сыворотки в течение часа приводит к снижению CH_{50} (хотя и не до нуля), и результаты пробы могут оказаться ложнозаниженными.

При наследственном отеке Квинке CH_{50} во время приступов уменьшается из-за снижения уровня C4 и C2. Концентрацию C4 и C3 (и практически всех других компонентов) в сыворотке крови количественно определяют с помощью специфических антител. Для наследственного отека Квинке характерны низкий уровень C4 и нормальная концентрация C3. С помощью антител можно определить и уровень ингибитора C1, хотя примерно в 15% случаев его уровень остается нормальным. Поскольку C1 обладает эстеразной активностью, диагноз можно установить по увеличенной способности сыворотки больных гидролизировать синтетические эфиры.

Одновременное снижение концентраций C4 и C3 указывает на активацию классического пути иммунными комплексами. Напротив, низкий уровень C3 при нормальном C4 свидетельствует об активации альтернативного пути. Эти различия особенно важны для дифференциальной диагностики нефрита, связанного с отложением иммунных комплексов и с C3-нефритическим фактором. В последнем случае, а также при недостаточности факторов I и H усиленно расходуется фактор B, что сопровождается снижением его концентрации. Активность альтернативного пути относительно просто оценивается по степени гемолиза кроличьих эритроцитов, которые служат активирующей (пермиссивной) поверхностью и одновременно мишенью альтернативного пути. Метод дает воспроизводимые результаты.

Нарушение функции комплемента следует подозревать во всех случаях рецидивирующего отека Квинке, аутоиммунных заболеваний, хронического нефрита или сегментарной липодистрофии, а также при частых гнойных инфекциях, диссеминации менингококковой или гонококковой инфекции и повторной бактериемии у больных любого возраста.

192.2. ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА

Описаны случаи врожденной недостаточности всех 11 компонентов классического пути, а также фактора D альтернативного пути (табл. 192.1).

Первичная **недостаточность C1q** чаще всего обнаруживается при СКВ или волчаночном синдроме (в отсутствие характерных для СКВ серологических данных), хронической сыпи (при которой в биоптатах кожи находят васкулит) или мезангиопролиферативном гломерулонефрите. У некоторых детей с недостаточностью C1q развиваются тяжелые инфекции, включая септицемию и менингит.

Для **недостаточности C1rs** характерно полное отсутствие C1r в сочетании с той или иной степенью недостаточности C1s. Это обусловлено, вероятно, близким соседством генов обоих белков на хромосоме 12. Как и при недостаточности C1q, больные с **недостаточностью C1r/C1s, C4, C2** или **C3** очень часто подвержены аутоиммунным заболеваниям (см. табл. 192.1), особенно СКВ или волчаночному синдрому (при котором уровень антиядерных антител не повышен). Компонент C4 кодируется двумя генами, и их продукты называются C4A и C4B. Полное отсутствие C4A встречается примерно у 1% населения и также предрасполагает к СКВ, хотя общий уровень C4 при этом снижен лишь в умеренной степени. Пациенты с **недостаточностью C5, C6, C7** или **C8** могут страдать СКВ, но для них более характерны частые инфекции *Neisseria*. Причина ассоциации аутоиммунных заболеваний с недостаточностью компонентов комплемента не совсем ясна. Отложение C3 на аутоиммунных комплексах облегчает их удаление из крови за счет связывания с РК1 на эритроцитах и транспорта в селезенку и печень. Ранние компоненты комплемента ускоряют уничтожение некротизированных или подвергающихся апоптозу клеток, которые служат источником аутоантигенов, и отсутствие этих этапов процесса, возможно, объясняет повышенную предрасполо-

Таблица 192.1

Генетическая недостаточность компонентов комплемента в плазме и связанные с ней клинические нарушения

Компоненты	Инфекции*			Аутоиммунные заболевания		
	Очень часто	Часто	Иногда	Очень часто	Менее часто	Иногда
Классический путь						
C1q				СКЛ	ГН	КВ/ДКВ
C1rs		Прочие гнойные	Пнев Б/М, прочие гнойные	СКЛ		
C4		Прочие гнойные	Пнев Б/М, ДГИ	СКВ	Прочие АИЗ	ГН
C2		Прочие гнойные, пнев Б/М, менинг М			СКВ, ГН, КВ/ДКВ, прочие АИЗ	
C3	Прочие гнойные	Пнев Б/М, менинг М			ГН. КВ/ДКВ	СКВ, прочие АИЗ
C5	Менинг М	ДГИ	Прочие гнойные			СКВ, ГН
C6	Менинг М	ДГИ	Прочие гнойные			СКВ, ГН, Прочие АИЗ
C7	Менинг М		ДГИ, прочие гнойные		СКВ, прочие АИЗ	
C8	Менинг М	ДГИ		Прочие гнойные		СКВ, ГН
C9		Менинг М				
МСЛ-путь						
МСЛ		Прочие гнойные, грибковые	ВИЧ			СКВ
Альтернативный путь						
Фактор D			ДГИ, менинг М			
Фактор B	Менинг М					
Регуляторные белки						
C1-ингибитор	Наследственный отек Квинке**					СКВ
Фактор I	Прочие гнойные, менинг М	Пнев Б/М				
Фактор H		Менинг Б/М	Прочие гнойные		ГН	СКВ
Пропердин		Менинг М	Пнев Б/М		КВ/ДКВ	
C4-сб						Прочие АИЗ

Примечание. Пнев — пневмококковые; менинг — менингококковые; Б/М — бактериемия или менингит; ДГИ — диссеминированная гонококковая инфекция; КВ/ДКВ — кожный васкулит или типичная дискоидная красная волчанка; ГН — различные формы гломерулонефрита, часто мезангиопролиферативный; М — менингит; АИЗ — аутоиммунные заболевания (практически любые). Прочие гнойные — тяжелые глубокие или системные инфекции, обусловленные гноеродными бактериями (абсцессы, остеомиелит, пневмонии, непневмококковые бактериемии, неменингококковый и непневмококковый менингит, флегмоны, миоперикардит и перитонит). СКВ — типичная системная красная волчанка или волчаночный синдром в отсутствие характерных серологических данных.

* «Очень часто», если встречалась в 50% описанных случаев и более, «часто» — от 5 до 50% случаев, «иногда» — лишь в 1–2 случаях или менее 5% от часто встречающихся.

** Наследственный отек Квинке — отдельная нозологическая форма, обычно не связанная с инфекцией или АИЗ.

Figueroa J. E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359–95; *Ross S. C., Densen P.* Complement deficiencies states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. Medicine 1984; 63: 243–73; и другие источники.

женность больных с нарушениями классического пути к аутоиммунным заболеваниям.

У ряда больных с **недостаточностью С2** повторно развивается угрожающая жизни септицемия, чаще всего пневмококковая. Однако у большинства подверженность к инфекциям не повышена, что связано, вероятно, с защитной функцией компонентов альтернативного пути. Гены С2, фактора В и С4 расположены на хромосоме 6 близко друг к другу, и недостаточность С2 может сочетаться со снижением уровня фактора В. При недостаточности обоих белков риск инфекций особенно высок.

Поскольку С3 активируется по ходу как классического, так и альтернативного пути, нарушение одного из них может, по крайней мере частично, компенсироваться другим. Однако без С3 не образуется хемотаксический фрагмент С5 (С5а) и не происходит опсонизации бактерий. Уничтожение некоторых микробов возможно лишь после их надежной опсонизации. Поэтому генетическая **недостаточность С3** сопровождается частыми и тяжелыми гнойными инфекциями, вызываемыми пневмококками или менингококками.

Более чем у 50% больных с врожденной **недостаточностью С5, С6, С7** или **С8** развивается менингококковый менингит или экстрагенитальная гонококковая инфекция. При **недостаточности С9** показатель CH_{50} снижен примерно вдвое, у 30% таких больных обнаруживается инфекция *Neisseria*. У 3–15% больных (в возрасте 10 лет и старше) с системной менингококковой инфекцией обнаруживается генетическая недостаточность С5, С6, С7, С8, С9 или пропердина. При инфекциях, вызываемых редкими серогруппами (X, Y, Z, W135, 29E или несгруппированными; не A, B или C), у 33–45% больных выявляется исходная недостаточность комплемента. Причина повышенной предрасположенности больных с недостаточностью одного из поздних компонентов к инфекциям, вызываемым *Neisseria*, остается неясной; не исключено, что лизис бактерий в сыворотке крови играет исключительно важную роль в защите от этих микроорганизмов. В то же время некоторые пациенты с недостаточностью поздних компонентов комплемента не имеют серьезных инфекционных заболеваний.

У немногих больных выявлена **недостаточность фактора D** альтернативного пути. Все они страдали рецидивирующими инфекциями, обычно вызванными *Neisseria*. Гемолитическая активность комплемента оставалась нормальной, но активность альтернативного пути практически отсутствовала.

МСЛ — важный компонент врожденного иммунитета, который защищает организм от инфекций одновременно с возникновением специфического иммунного ответа. Полиморфизм промоторной области гена МСЛ и мутации его структурного гена обусловливают резкие различия уровня МСЛ в крови разных людей. При очень низкой его концентрации **(недостаточность МСЛ)** возрастает предрасположенность к рецидивирующим гнойным и грибковым инфекциям, особенно в раннем детском возрасте, но более чем в 90% случаев такой недостаточности этого не наблюдается.

Почти все компоненты комплемента наследуются кодоминантно аутосомно-рецессивным путем. Это означает, что сывороточный уровень компонента наполовину определяется геном, полученным от отца, и наполовину геном, полученным от матери. Недостаточность возникает при наследовании нулевой мутации гена одного из родителей; у гемизиготных родителей показатель CH_{50} обычно находится на нижней границе нормы. Способ наследования недостаточности факторов D и B неизвестен; вероятно, она также наследуется аутосомно-рецессивно. Недостаточность пропердина наследуется как Х-сцепленный признак.

192.3. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЛАЗМЕННЫХ, МЕМБРАННЫХ ИЛИ СЕРОЗНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ КОМПЛЕМЕНТА

Известны случаи недостаточности пяти белков плазмы, регулирующих активность комплемента (см. табл. 192.1). **Недостаточность фактора I** впервые была описана как недостаточность С3, обусловленная его ускоренным катаболизмом. Первый из выявленных больных страдал рядом тяжелых гнойных инфекций, как это характерно для агаммаглобулинемии или врожденной недостаточности С3. В дальнейшем выяснилось, что в основе этого состояния лежит недостаточность фактора I, незаменимого регулятора активности обоих путей комплемента. Его недостаточность продлевает время существования С3b в составе С3-конвертазного комплекса (C3bBb) альтернативного

пути. В результате этот путь остается постоянно активированным, и C3 всё больше расщепляется с образованием C3b. Внутривенное введение плазмы или очищенного фактора I быстро увеличивало концентрацию C3 в сыворотке крови больного и нормализовало зависимые от C3 функции (в частности, опсонизацию бактерий) *in vitro*.

Недостаточность фактора H имеет те же клинические проявления, так как фактор H способствует распаду C3-конвертазы альтернативного пути. Во всех известных случаях уровни C3 и фактора B, а также общая гемолитическая активность комплемента и активность его альтернативного пути были резко сниженными. Больные постоянно страдали системными инфекциями, вызванными гноеродными бактериями, особенно менингококками, и почти в 50% случаев наблюдался гломерулонефрит. У некоторых больных с установленной **недостаточностью C4-связывающего белка** его уровень составлял примерно 25% нормы. Сколько-нибудь специфические заболевания у них отсутствовали, хотя у одного больного имелись отек Квинке и болезнь Бехчета.

При **недостаточности пропердина** резко повышается заболеваемость менингококковым менингитом. Это состояние, наблюдающееся только у лиц мужского пола, подчеркивает роль альтернативного пути активации комплемента в защите организма от бактериальной инфекции. У больных сохраняется нормальная гемолитическая активность комплемента, при наличии специфических антибактериальных антител необходимость в активации альтернативного пути и пропердине резко снижается. Отмечены случаи кожного васкулита и дискоидной красной волчанки.

Для **наследственной** недостаточности ингибитора C1 характерен **отек Квинке**. У больных из 85% пораженных семей концентрации этого ингибитора составляли всего 5–30% нормы, а у остальных уровень этого белка (реагирующего со специфическими антителами) был нормальным или даже повышенным, но белок оказался функционально неактивным. Обе формы патологии наследуются аутосомно-доминантным способом.

Без ингибитора C1 активность этого компонента становится неконтролируемой: усиливается распад C4 и C2, что приводит к образованию вазоактивных пептидов (кининов). В результате их сосудорасширяющего действия на посткапиллярном уровне эпизодически возникают локальные «тугие» отеки. Механизм активации C1 у таких больных неясен.

Отек нарастает быстро и не сопровождается высыпаниями, зудом, обесцвечиванием или гиперемией пораженных участков. Обычно отсутствует и боль, хотя отек кишечной стенки может вызывать сильные спазмы в животе, иногда с рвотой и поносом. Это далеко не всегда сопровождается отеками кожи, и больные подчас обращаются к хирургу или психиатру. Отек гортани может приводить к смерти. Возникая после травм, физического и эмоционального напряжения или во время менструаций, приступы продолжаются 2–3 дня, а затем постепенно стихают. Они могут впервые возникать и до 2-летнего возраста, но особенно тяжелыми становятся у более старших детей или подростков. B-лимфоцитарные опухоли или аутоантитела к ингибитору C1 могут быть причиной **приобретенной недостаточности ингибитора C1**. У лиц с его наследственной недостаточностью наблюдались СКВ и гломерулонефрит.

C3b стимулирует образование комплекса C3bBb, обладающего C3-конвертазной активностью. Образованию и стабилизации этого комплекса препятствуют три мембранных регуляторных белка комплемента: РК1, мембранный кофакторный белок и ФУР C3bBb. CD59 (мембранный ингибитор реактивного лизиса) препятствует сборке мембраноатакующего комплекса, образующего «дыры» в мембране мишени. В отсутствие ФУР и CD59 на поверхности эритроцитов развивается гемолитическая анемия, носящая название **пароксизмальной ночной гемоглобинурии**. В основе этого состояния лежит соматическая мутация гена *PIG-A*, расположенного на X-хромосоме кроветворной стволовой клетки. Продукт данного гена необходим для синтеза гликозилфосфатидилинозитола, который обеспечивает фиксацию на клеточной мембране около 20 белков, в том числе ФУР и CD59. У одного больного с **изолированной генетической недостаточностью CD59** была слабая гемолитическая анемия, несмотря на нормальную экспрессию ФУР на мембране. Напротив, при **изолированной генетической недостаточности ФУР** гемолитическая анемия не развивается.

У больных с СКВ и членов их семей обнаружена частичная (по всей вероятности, наследственная) **недостаточность рецептора комплемента 1 (РК1)**. Это может повышать риск сывороточной болезни (болезни иммунных комплексов) и тем самым играть роль в патогенезе СКВ.

В серозных жидкостях присутствует протеаза, разрушающая C5a и ИЛ-8, которые служат хемоаттрактантами для нейтрофилов. При **семейной средиземноморской лихорадке** выявлена недостаточность этой протеазы в перитонеальной и синовиальной жидкости. У больных имелась миссенс-мутация гена, кодирующего фактор транскрипции **пирин**. Они страдали частыми приступами лихорадки, сопровождающей болезненное воспаление суставов, плеврит и перитонит (см. гл. 221). По-видимому, C5a, ИЛ-8 или оба они в норме образуются на серозных поверхностях, а серозная жидкость содержит ингибитор этих хемоаттрактантов, который препятствует развитию воспалительной реакции.

192.4. ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

При тяжелом комбинированном иммунодефиците или гипогаммаглобулиимии может иметь место частичная недостаточность C1q, обусловленная, по-видимому, дефицитом IgG, который в норме обратимо связывает C1q и замедляет его распад.

В плазме больных с хроническим мезангиопролиферативным гломерулонефритом присутствует белок, получивший название **нефритического фактора**. Он представляет собой IgG-антитело к C3-расщепляющему ферменту (C3bBb) альтернативного пути и препятствует инактивации этого фермента, приводя к усиленному расходованию C3. Однако концентрация C3 у больных колеблется в широких пределах. В случаях ее снижения до 10% нормы развиваются гнойные инфекции, в том числе менингит. Такой дефект обнаруживается у детей и взрослых с *сегментарной липодистрофией*. Липоциты служат основным источником фактора D; они синтезируют также C3 и фактор B. Нефритический фактор вызывает лизис этих клеток. При остром постинфекционном нефрите и СКВ обнаружен нефритический фактор класса IgG, связывающий и защищающий от распада C42 (C3-конвертазу классического пути). Это, как и активация комплемента иммунными комплексами, могло бы приводить к усиленному потреблению C3, характерному для таких состояний. В одном случае у больного с дефицитом компонентов комплемента и мезангиопролиферативным гломерулонефритом в крови обнаружен ингибитор фактора H, что подчеркивает роль фактора H в ограничении конверсии C3.

У новорожденных содержание всех компонентов комплемента в плазме в той или иной степени снижено. Дефицит компонентов классического или альтернативного пути обусловливает значительное ослабление опсонизирующей и хемотаксической активности сыворотки крови доношенных новорожденных. Для недоношенных детей характерна еще более выраженная недостаточность комплемента. Резкое снижение уровня и функциональной активности комплемента наблюдается также при тяжелом хроническом циррозе печени, печеночной недостаточности, истощении и нервной анорексии. Это связано не только с угнетением синтеза компонентов комплемента, но и с образованием иммунных комплексов, ускоряющих их расходование.

У больных с серповидноклеточной анемией активность классического пути комплемента нормальна, но у некоторых из них компоненты альтернативного пути не опсонизируют *Streptococcus pneumaniae* и *Salmonella*, а также не лизируют сальмонеллы и кроличьи эритроциты. Отсутствие кислорода в эритроцитах при серповидноклеточной анемии изменяет их мембрану, обнажая фосфолипиды, которые активируют альтернативный путь комплемента и расходование его компонентов. При болевых кризах этот процесс усиливается. Нарушения альтернативного пути выявляются примерно у 10% больных, перенесших спленэктомию, а также у некоторых больных с большой β-талассемией. Механизм этого нарушения при двух последних состояниях остается неясным. Снижение опсонизирующей активности сыворотки на фоне низкого уровня факторов B и D наблюдается у детей с нефротическим синдромом.

Расходование компонентов комплемента может быть связано с образованием иммунных комплексов при попадании в организм микробов или их продуктов. Это происходит главным образом за счет фиксации C1 этими комплексами и активации классического пути. При СКВ иммунные комплексы активируют C142 и в пораженных органах, включая почки и кожу, откладывается C3. Отмечалось и торможение синтеза C3. Образование иммунных комплексов и расходование комплемента обнаружено также при лепроматозной форме проказы, бактериальном эндокардите, инфицировании шунтов между мозговыми желудочками и шейными венами, малярии, инфекционном мононуклеозе, геморрагической форме лихорадки денге и остром гепатите B. Отложение иммунных комплексов

в тканях может быть причиной нефрита или артрита. Активация классического пути комплемента со снижением уровня его компонентов (вследствие появления иммунных комплексов в крови) может приводить к развитию синдрома периодической крапивницы, отеку Квинке и эозинофилии. Циркулирующие иммунные комплексы и низкий уровень С3 обнаружены у некоторых больных с герпетиформным дерматитом, целиакией, первичным билиарным циррозом и синдромом Рейе.

При токсическом шоке продукты бактерий, по-видимому, непосредственно активируют альтернативный путь комплемента. Быстрая и значительная активация этого пути наблюдается и при внутривенном введении йодированных рентгеноконтрастных веществ. Это может объяснять некоторые реакции, иногда возникающие при их введении.

Резкая активация комплемента, особенно его альтернативного пути, наблюдается через несколько часов после ожогов. При этом образуются С3а и С5а, которые стимулируют нейтрофилы и вызывают их секвестрацию в легких. Это может играть важную роль в развитии респираторного дистресс-синдрома после ожоговой травмы. Аналогичный синдром может развиться при проведении искусственного кровообращения, плазмафереза или гемодиализа (с использованием целлофановых мембран), поскольку такие процедуры также сопровождаются активацией комплемента в плазме с образованием С3а и С5а. У больных с эритропоэтической протопорфирией или поздней кожной порфирией под действием некоторых волн света происходит активация комплемента и возрастает хемотаксическая активность. При гистологическом исследовании кожи в этих случаях обнаруживают лизис эндотелиальных клеток капилляров, дегрануляцию тучных клеток и скопление нейтрофилов.

192.5. ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Специфической терапии наследственных нарушений системы комплемента, за исключением врожденного отека Квинке, в настоящее время не существует. Однако многое можно сделать для профилактики тяжелых осложнений таких нарушений. Лечение отека Квинке начинают с устранения провоцирующих факторов (травмирующих условий). Введение обработанного паром концентрата ингибитора С1, пока недоступного в США, снимает острые приступы и является безопасным и эффективным способом их долговременной профилактики. Этот способ используют также при подготовке больных к операции или зубоврачебным процедурам. Взрослым больным с отеком Квинке помогает даназол — синтетический андроген со слабой вирилизующей и анаболической активностью. При приеме внутрь это вещество многократно увеличивает уровень ингибитора С1 и предотвращает приступы. У детей даназол не применяют.

При других первичных нарушениях системы комплемента используют поддерживающие меры. Они зависят от конкретного дефекта в этой системе. Риск таких осложнений, как аутоиммунные и инфекционные заболевания, диктует необходимость тщательной диагностики и раннего лечения. При СКВ с нарушением системы комплемента лечебные мероприятия обычно оказываются столь же эффективными, как и в отсутствие недостаточности комплемента. Необъяснимая лихорадка требует посева крови, и антибиотикотерапию нужно начинать быстрее и по менее строгим показаниям, чем у других детей. Родителей и самих больных необходимо снабжать описанием возможных бактериальных инфекций, характерных для недостаточности того или иного компонента комплемента, и лечебными рекомендациями для врачей школы, летнего лагеря или скорой помощи. Больных и их окружающих следует иммунизировать вакцинами против *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* и *N. Meningitides*. Специфические антитела в высоких титрах опсонизируют бактерии и в отсутствие полноценной системы комплемента. Поэтому иммунизация членов семьи больного уменьшает риск его заражения этими особенно опасными патогенными агентами.

ЛИТЕРАТУРА

Eichenfield L. F., Johnston R. B. Jr. Secondary disorders of the complement system. Am J Dis Child 1989; 143: 595–602.

Figueroa J. E., Densen P. Infectious disease associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 359–95.

Fijen C. A. P., Kuijper E. J., te Bulte M. T. et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. Clin Infect Dis 1999; 28: 98–105.

Fijen C. A. P., van den Bogaard R., Schipper M. et al. Properdin deficiency: Molecular basis and disease association. Mol Immunol 1999; 36: 863–7.

Giclas P. C. Choosing complement tests: Differentiating between hereditary and acquired deficiency. In: Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th ed. / N. R. Rose, R. G. Hamilton, B. Detrick (eds.). — Washington DC: ASM Press, 2002. — P. 111–6.

Holers V. M. Complement deficiencies. In: Clinical Immunology: Principles and Practice, 2nd ed., vol II / R. R. Rich, T. A. Fleisher, M. T. Shearer et al. (eds.) — London: Mosby, 2001. — P. 36.1–36.10.

Johnston R. B. Jr. Complement disorders. In: Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy 16 / F. D. Burg, J. R. Ingelfinger, E. R. Wald, R. A. Polin (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. — P. 1077–9.

Mold C., Tamerius J. D., Phillips G. Jr. Complement activation during painful crisis in sickle cell anemia. Clin Immunol Immunopathol 1995; 76: 314–20.

Petersen S. V., Thiel S., Jensenius J. C. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: Biology and disease association. Mol Immunol 2001; 38: 133–49.

Pickering M. C., Botto M., Taylor P. R. et al. Systemic lupus erythematosus complement deficiency, and apoptosis. Adv Immunol 2001; 76: 227–324.

Ross S. C., Densen P. Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. Medicine (Baltimore) 1984; 63: 243–73.

Sullivan K. E., Winkelstein J. A. Complement deficiencies. In: Immunologic Disorders in Infants and Children, 5th ed. / E. R. Stiehm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2002.

Раздел 5
Трансплантация стволовых клеток крови

Кент А. Робертсон (Kent A. Robertson)

Клинические попытки трансплантации костного мозга при заболеваниях крови начались в 1970-х годах. После разрушения костного мозга путем химиотерапии и облучения больным вводят либо собственные заранее запасенные клетки костного мозга (*аутотрансплантация*), либо костномозговые клетки доноров (*аллотрансплантация*). Поскольку идентичных по антигенам HLA сибсов можно подобрать лишь в 25% случаев, приходится использовать кроветворные стволовые клетки и из других источников: костного мозга несовместимых доноров (родственников и чужих людей), крови вены пуповины и периферической крови (ауто- и аллогенная трансплантация, родственная и неродственная). Эта процедура получила название *трансплантации кроветворных стволовых клеток* (*ТКСК*), и ее не следует путать с сомнительным методом трансплантации стволовых клеток эмбрионов. ТКСК — метод выбора при приобретенных и наследственных незлокачественных (апластической анемии и анемии Фанкони) и злокачественных (хроническом миелолейкозе) заболеваниях крови, а также при других злокачественных процессах, не поддающихся обычной терапии. ТКСК — это еще и *генная терапия*, так как предусматривает замену отсутствующего или дефектного гена в клетках больного нормальным геном. Обследование детей, которым предстоит такая процедура, равно как и последующее наблюдение за ними, требует участия педиатра.

Глава 193
Клинические показания

Приобретенные заболевания

Апластическая анемия, заболевание неясной этиологии, характеризуется панцитопенией и гипоплазией костного мозга. Дети с тяжелой формой апластической анемии (число тромбоцитов менее 20000/мкл, нейтрофилов < 500/мкл и ретикулоцитов < 1%) часто погибают от инфекций

или кровотечений еще в первое полугодие жизни. Дисфункция костного мозга может быть результатом наследственных синдромов (например, анемии Фанкони или пароксизмальной ночной гемоглобинурии), аутоиммунных заболеваний или нарушения продукции цитокинов. Иногда она развивается при отравлении химическими веществами (например, бензином или хлорамфениколом) и при гепатите «не А, не В, не С». Переливаний крови следует по возможности избегать, так как сенсибилизация к ее компонентам увеличивает риск отторжения трансплантата при последующей ТКСК, которая для больных, имеющих HLA-идентичных родственников, является наиболее эффективным методом лечения. Согласно Международному регистру, 2-летняя выживаемость после такой трансплантации составляет 69%. По данным исследовательской группы из Сиэтла (США), после ТКСК от HLA-идентичных сибсов 15-летняя выживаемость больных до 6-летнего возраста ($n = 12$) достигает 100%, а больных в возрасте 6–19 лет ($n = 63$) — 78%.

Частота отторжений трансплантата у больных с апластической анемией выше, чем в других случаях, но может быть значительно снижена, если перед трансплантацией использовать не только циклофосфамид, но и антилимфоцитарный иммуноглобулин. Такой подготовительный режим позволил повысить 3-летнюю выживаемость больных до 92% (рис. 193.1). При неродственной трансплантации, включающей дополнительно облучение и/или химиотерапию, 5-летняя выживаемость составляет 69%. Однако иммуносупрессивная терапия чревата увеличением частоты рака, особенно у больных с анемией Фанкони.

Острый миелолейкоз. Этот термин объединяет неоднородную группу лейкозов, развивающихся из предшественников миелоидных клеток (см. т. 4, п. 588.2). ТКСК — общепринятый метод лечения острого миелолейкоза в период первой полной ремиссии. Безрецидивная выживаемость (БРВ) при использовании клеток HLA-идентичных сибсов колеблется от 55 до 83%. Наблюдения за 271 ребенком с острым миелолейкозом (рандомизированное исследование) показали, что после такой трансплантации 8-летняя БРВ составляет 70%, после одной только высокодозной химиотерапии — 54%, а после аутотрансплантации — 57%.

ТКСК увеличивает выживаемость больных с острым мегакариоцитарным лейкозом (подтип M7) и вторичным острым миелолейкозом, развившимся после лечения рака. В обоих случаях химиотерапия неэффективна. При остром миелолейкозе ТКСК (в любом ее варианте) показана и в отсутствие ремиссии. Больным же с первой ремиссией эту процедуру проводят при наличии HLA-идентичных родственников. Исключение составляет промиелоцитарный лейкоз (подтип M3), при котором достаточно эффективны изотретиноин и консолидирующая химиотерапия. При рецидиве острого миелолейкоза или его второй ремиссии также можно проводить ТКСК. При частых рецидивах, неэффективности обычной терапии или вторичном остром миелолейкозе показана трансплантация даже несовместимого костного мозга, хотя это и грозит тяжелыми осложнениями.

Острый лимфобластный лейкоз (самое частое злокачественное заболевание детского возраста) в 70–80% случаев поддается обычной химиотерапии (см. т. 4, п. 588.1). Однако у многих больных она не предотвращает рецидивы, что заставляет рассмотреть вопрос о ТКСК. Без трансплантации БРВ составляет 15–65%, а вероятность рецидива — 30–70%.

Факторы риска рецидива острого лимфобластного лейкоза после обычной химиотерапии:

- Врожденный или развившийся на первом году жизни острый лимфобластный лейкоз.
- Транслокации хромосом: t(4,11), t(9,22)-филадельфийская, t(8,14).
- L3-вариант по классификации FAB (лимфома Беркитта).
- Количество лейкоцитов ≥ 100 000 в 1 мкл.
- Ремиссия позднее, чем через 1 мес.
- Отсутствие ремиссии.
- Рецидив на фоне химиотерапии.
- Вторая и последующие ремиссии (при продолжительности первой < 30 мес.).
- Более одного рецидива вне костного мозга (при отсутствии рецидивов в нем).
- Вторичный острый лимфобластный лейкоз после лечения рака.

При высоком риске рецидивов и наличии HLA-идентичных родственников возможна аллотрансплантация. Если она проводится в период первой полной ремиссии, БРВ составляет 70–80%, а вероятность рецидива — 0–10%. Однако число наблюдений невелико, и среди некоторых групп высокого риска (например, при наличии филадельфийской хромосомы) выживаемость оказы-

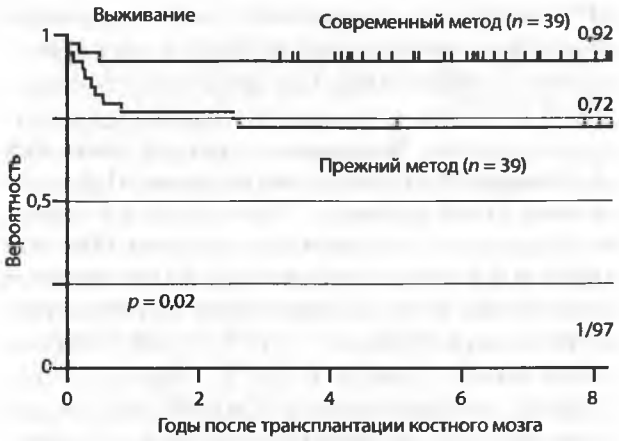


Рис. 193.1. Кривые Каплана–Мейера выживаемости 78 больных с апластической анемией после трансплантация костного мозга от HLA-идентичных доноров. 39 больных предварительно получали циклофосфамид и антилимфоцитарный иммуноглобулин (современный метод подготовки), 39 — только циклофосфамид (прежний метод). *Вертикальные черточки* — выжившие больные (*Storb R., Leisenring W., Anasetti C.* et al. Long-term follow-up of allogenic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned by cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin. Blood 1997; 89: 3890–1)

вается меньшей (50–65%). ТКСК от HLA-идентичных родственников помогает и тем больным, у которых в момент постановки диагноза факторы риска рецидива отсутствуют, но позднее рецидив все же возникает. БРВ в таких случаях составляет 40–60%. Трансплантация дает лучший результат, если проводится в период ранней ремиссии. В отсутствие доноров-родственников можно использовать и неродственную трансплантацию или пуповинную кровь (БРВ 30–40%).

Среди 376 детей, которым в период второй ремиссии проводили трансплантацию от HLA-идентичных сибсов, БРВ составила 40%, тогда как среди 540 детей, получавших только химиотерапию, — 17%, при этом вероятность рецидива была соответственно 45 и 80%. По данным другого исследования, аллотрансплантация обеспечивала БРВ в 33–61% случаев, а аутотрансплантация — в 21–47%. Таким образом, даже аллотрансплантация (несмотря на ее большую токсичность) обладает преимуществом перед одной химиотерапией.

В отсутствие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллотрансплантации БРВ составляла 25 ± 6%, при развитии только острой реакции — 22 ± 5%, при развитии только хронической — 10 ± 7%, а при развитии той и другой — 7 ± 3%. После трансплантации сингенного костного мозга БРВ достигала 46 ± 15%, а после аллотрансплантации лишенного Т-лимфоцитов костного мозга — 41 ± 8%. Эти результаты (одинаковые для лимфобластного лейкоза и миелолейкоза) подчеркивают роль иммунной системы в уничтожении сохранившихся лейкозных клеток. Современные режимы кондиционирования, не предусматривающие полного уничтожения миелобластов, рассчитаны именно на реакцию «трансплантат против опухоли».

У грудных детей лейкоз (см. т. 4, п. 588.6) развивается редко, но имеет очень плохой прогноз. После обычной химиотерапии 5-летняя выживаемость больных не превышает 20–30%. Цитогенетические аномалии, такие как t(4;11) (q21;q23) с участием гена *MLL* (60–70% случаев), и неэффективность кортикостероидов — плохие прогностические признаки. Больные с нормальным локусом 11q23 прекрасно реагируют на обычную химиотерапию (средняя БРВ за 46 мес. — 80%), но перестройка этого локуса резко снижает эффективность химиотерапии (БРВ только 15%). ТКСК помогает и в этих случаях. Если она проводится в период ремиссии, то БРВ достигает 40–50%, а если после рецидива — лишь 10–20%. При остром лейкозе с перестройкой локуса 11q23, диагностированном у детей на первом году жизни, наибольший эффект оказывает интенсивная химиотерапия с последующей ТКСК от совместимого донора.

Миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания. Термин «миелодиспластические синдромы» объединяет разные дефекты развития кроветворных клеток на стадиях, близких к стволовой клетке. Все они характеризуются неэффективным гематопоэзом и прогрессируют до активного миелолейкоза. К миелодиспластическим синдромам относятся рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, рефрактерная анемия с избытком бластов на стадии трансформации и хронический миеломоноцитарный лейкоз. При этих состояниях используют те же схемы лечения, что и при остром миелолейкозе, и примерно с теми же результатами. По данным одного из исследований, при родственной ТКСК от HLA-идентичных доноров 3-летняя БРВ у 23 детей составила 64%, а при неродственной ТКСК (15 детей) — 53%. Трансплантацию следует проводить вскоре после постановки диагноза, так как

нарастание числа бластов резко ухудшает прогноз и увеличивает вероятность рецидива. Обычная химиотерапия и другие виды лечения практически не влияют на естественное течение болезни.

Пролиферация одного из миелоидных ростков заканчивается острым миелоподобным лейкозом, хроническим миеломоноцитарным лейкозом, тромбоцитемией, эритремией, сублейкемическим миелозом или ювенильным хроническим миелолейкозом. В этих случаях ТКСК — метод выбора (см. т. 4, п. 588.5). При использовании клеток от HLA-идентичных сибсов длительная БРВ составляет 80%, а при неродственной трансплантации от совместимых доноров — 45–74%. Проводить трансплантацию рекомендуется не позднее, чем через год после установления диагноза, иначе ее эффективность оказывается значительно меньшей (БРВ не более 40–60%). При трансплантации в активной фазе заболевания БРВ составляет 35–40%, а на фоне бластного криза — 10–20%. Вероятность рецидива при этом достигает 60%, тогда как при трансплантации в хронической фазе заболевания она составляет только 10–20%.

ТКСК эффективна и при некоторых более редких миелопролиферативных заболеваниях. Она показана в случаях безуспешной консервативной терапии или при переходе заболевания в острый миелоподобный лейкоз. Ее можно проводить и при эритремии, но при тромбоцитемии попытки ТКСК пока не дали положительного результата. Сублейкемический миелоз характеризуется спленомегалий и анемией вследствие прогрессирующего фиброза костного мозга. Средняя выживаемость больных не превышает 5 лет, и ТКСК является единственным методом лечения в таких случаях; после нее выжили 7 из 12 больных.

Для ювенильного хронического миелолейкоза характерна активная клональная пролиферация незрелых клеток миелоидного ряда, сочетающаяся с нейрофиброматозом типа I и моносомией по хромосоме 7. Болезнь быстро прогрессирует и не поддается химиотерапии; смерть наступает в среднем через 9 мес. после установления диагноза. ТКСК может спасти таких больных и должна проводиться сразу же после подтверждения диагноза. Как показывают многие исследования, БРВ после ТКСК от HLA-идентичных сибсов составляет 30–40% и 20–30% при использовании клеток от несовместимых членов семьи или совместимых, но чужих доноров. В настоящее время в лечении этого заболевания, грозящего нарушением регуляции онкогена *RAS*, применяют ингибиторы фарнезилтрансферазы, химиотерапию, ретиноевую кислоту и ТКСК.

Лимфомы. Неходжкинская лимфома и болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) обусловлены злокачественной, обычно клональной, пролиферацией клеток лимфоретикулярной системы (см. т. 4, гл. 589). Лимфомы у детей достаточно чувствительны к обычной химиотерапии, но при плохом прогнозе необходимо более радикальное лечение. ТКСК следует проводить в ранние сроки после рецидива, когда еще сохраняется чувствительность к химиотерапии, опухоль не слишком велика и больной способен перенести осложнения самой процедуры. БРВ в этих случаях составляет 50–60%, тогда как у больных с более крупной или резистентной к химиотерапии опухолью прогноз гораздо хуже (выживаемость не более 10–20%). Резервные схемы химиотерапии перед трансплантацией, включающие введение антител к опухолевым антигенам, таким как CD20, способствуют уменьшению размеров опухоли. По возможности проводят аллотрансплантацию от HLA-идентичных сибсов, рассчитывая на реакцию «трансплантат против опухоли». По некоторым данным, это снижает вероятность рецидива на целых 25–30%. Использование собственных стволовых клеток крови больного обеспечивает более быстрое приживление трансплантата и уменьшает осложнения, но при этом не исключено загрязнение препарата опухолевыми клетками. Европейский регистр лимфом содержит данные об аутотрансплантации кроветворных стволовых клеток детям с рецидивирующими и резистентными В-клеточными лимфомами и лимфомами Беркитта. Пятилетняя БРВ достигала в таких (иначе неизлечимых) случаях 39,4%. Согласно результатам шести испанских центров, после ТКСК 46 детям с неходжкинскими лимфомами, включая лимфобластную лимфому, лимфому Беркитта и крупноклеточную лимфому, 3-летняя БРВ составила 58%. Отдельную группу образуют периферические Т-клеточные лимфомы, экспрессирующие антиген Ki-1 (CD30), в которую входят анапластические крупноклеточные лимфомы, ассоциированные с хромосомной транслокацией t(2;5). Эти агрессивные опухоли часто рецидивируют, но после ТКСК 5-летняя БРВ достигает 80%.

ТКСК увеличивает выживаемость больных с рецидивирующей или рефрактерной болезнью Ход-

жкина. Согласно данным большинства исследований, 2–5-летняя БРВ в этих случаях колеблется от 40 до 60%. Если в качестве факторов риска учитывать число экстранодальных очагов, состояние по шкале Карновского и степень прогрессирования болезни, то 3-летняя БРВ после трансплантации в отсутствие факторов риска составляет 82%, при наличии одного фактора — 56%, при наличии 2–3 факторов — 19%.

Наконец, имеются сообщения об успешной ТКСК при гистиоцитозе клеток Лангерганса у детей, включая гистиоцитоз X (см. т. 4, гл. 600). Поражение одного органа не слишком опасно, но при поражении многих органов обычные лечебные мероприятия малоэффективны, в этих случаях может помочь только ТКСК.

Нейробластома. Это самая частая внечерепная солидная опухоль у детей (см. т. 4, гл. 591). Имеются данные о несколько лучших результатах ТКСК при этой опухоли по сравнению с химиотерапией (рандомизированные сравнительные испытания проводятся в настоящее время). 3-летняя БРВ после ТКСК на поздних стадиях развития опухоли колебалась в пределах 7–25%, но при трансплантации на ранних стадиях достигала 25–55%. ТКСК особенно эффективна при высоком риске распространения и рецидива опухоли, включая больных с амплификацией гена *NMYC*, детей старше 2 лет, случаи неполной ремиссии после химиотерапии и наличие метастазов в костный мозг. В рандомизированном исследовании Группы детского рака (Children's Cancer Group) больным с плохим прогнозом после химиотерапии, облучения или операции проводили аутотрансплантацию кроветворных стволовых клеток и лечение 13-*цис*-ретиноевой кислотой (13-РК). 3-летняя БРВ после одной только химиотерапии составила 18%, после химиотерапии + 13-РК — 32%, после ТКСК — 40%, а после ТКСК + 13-РК — 55%. Эти данные отражают способность 13-РК индуцировать дифференцировку ганглионейронов при нейробластоме.

Опухоли головного мозга. На долю опухолей ЦНС приходится 20% всех злокачественных новообразований в детском возрасте (см. т. 4, гл. 590). Высокодозная химиотерапия сопряжена с угнетением миелопоэза, и ТКСК в таких случаях играет спасительную роль. Проводилось объединенное исследование с участием 53 больных с медуллобластомой или супратенториальными примитивными опухолями нейроэктодермального происхождения. После операции, курса топотекана и облучения назначали четыре цикла терапии циклофосфамидом, цисплатином и винкристином, а также аутотрансплантацию стволовых клеток периферической крови. У больных с плохим прогнозом (19 человек) 2-летняя БРВ составила 73%, а в группе среднего риска (34 человека) — 93%. Итальянские врачи наблюдали 11 детей с рецидивом медуллобластомы (3), полиморфной глиобластомой (2), нейроэктодермальной опухолью (2), эпендимомой (2), анапластической астроцитомой (1) и анапластической олдигодендроглиомой (1). Перед аутотрансплантацией костного мозга больные получали этопозид и *бис*-хлорэтилнитрозомочевину или тиоТЭФ по обычной схеме. 5 детей, у которых к моменту трансплантации опухоль не выявлялась, жили без рецидива в течение в среднем 20 мес. В исследовании Группы детского рака 23 больным с рецидивом медуллобластомы перед ТКСК вводили карбоплатин, тиоТЭФ и этопозид. Трехлетняя БРВ составила 34%. В другом исследовании у детей с недавно выявленными опухолями головного мозга (злокачественная глиома — 9, эпендимома — 10, глиома ствола мозга — 6, медуллобластома — 13, нейроэктодермальная опухоль — 14, прочие — 10) перед ТКСК использовали только химиотерапию (винкристин, цисплатин, циклофосфамид и этопозид). Из 62 больных у 37 к моменту аутотрансплантации костного мозга опухоль не прогрессировала, 2-летняя БРВ после трансплантации составила 41% (27% с учетом всех 62 случаев).

Солидные опухоли. Многие солидные опухоли достаточно чувствительны к обычной химиотерапии. Однако при некоторых из них в силу особенностей гистологии (альвеолярная рабдомиосаркома, анапластическая опухоль Вильмса), локализации (саркома Юинга, остеогенная саркома) или обширного метастазирования прогноз очень плохой. ТКСК позволяет увеличивать дозы химиотерапии и тотального облучения. Французское общество педиатров-онкологов приводит результаты наблюдений за 28 детьми с рефрактерной опухолью Вильмса или ее рецидивом (см. т. 4, гл. 592), перенесших аутотрансплантацию кроветворных стволовых клеток после курсов мелфалана, этопозида и карбоплатина. У 12 больных безрецидивный период составлял в среднем 48 мес., а общая 3-летняя БРВ достигла 50%. В более позднем исследовании Международной европейской группы в лечении больных с прогрессирующей

формой саркомы Юинга использовали тотальное облучение, мелфалан, этопозид и карбоплатин. 9 из 36 больных после ауто- или аллотрансплантации кроветворных стволовых клеток жили более 5 лет; аутотрансплантация (в силу своей меньшей токсичности) обеспечивала несколько большую БРВ (25%), чем аллотрансплантация (20%). Более обнадеживающие результаты (хотя и при меньшем сроке наблюдения) были получены при трансплантации стволовых клеток периферической крови больным с саркомой Юинга. После курса этопозида, карбоплатина и циклофосфамида проводили ТКСК, а через 4–6 нед. после нее — курс мелфалана и тотального облучения. 3-летняя БРВ составила 56%. При плохом прогнозе или рецидиве рабдомиосаркомы ТКСК не повышала выживаемости больных. В германо-австрийском кооперированном исследовании сравнивали эффективность восьми разных схем подготовки больных к ТКСК. Средний срок наблюдения составил 57 мес., и в течение этого времени в живых оставались 9 из 36 больных. Эффективность разных резервных схем химиотерапии была практически одинаковой. Аутотрансплантацию кроветворных стволовых клеток использовали и при ретинобластоме (3-летняя БРВ — 67%). При наличии отдаленных метастазов прогноз был лучше, чем при прорастании опухоли в окружающие структуры ЦНС. Наиболее эффективной трансплантация стволовых клеток периферической крови оказалась при рефрактерном раке почек на фоне низкодозной химиотерапии (циклофосфамид и флударабин). Эта схема обеспечивает приживление донорских Т-лимфоцитов с возникновением реакции «трансплантат против опухоли». Девять из 19 больных оставались в живых в среднем 402 сут, причем у 3 из них отсутствовали рецидивы. Аналогичные результаты получены и при других солидных опухолях.

Наследственные заболевания

Иммунодефициты. ТКСК — метод выбора при тяжелом комбинированном иммунодефиците (см. п. 184.1). Использование клеток от HLA-идентичных сибсов обеспечивает более чем 90%-ю БРВ, а при родственной пересадке несовместимого лишенного Т-лимфоцитов костного мозга БРВ составляет 60–80%. Опыт проведения неродственной ТКСК при тяжелом комбинированном иммунодефиците не столь велик, но и такая пересадка дает положительные результаты. ТКСК проводили и при других формах иммунодефицита — СВО, синдроме Ди Джорджи, агранулоцитозе Костманна, нарушении адгезии лейкоцитов, хронической гранулематозной болезни, синдроме Чедиака–Хигаси, семейном лимфогистиоцитозе с эритрофагией, болезни Дункана и дефекте актина в нейтрофилах. При использовании клеток от совместимых сибсов БРВ составляла 68%, а при трансплантации клеток от несовместимых доноров — 35%. Синдром Ди Джорджи может протекать по-разному, но при глубоком угнетении функции Т-лимфоцитов рассчитывать на ремиссию не приходится и поэтому следует проводить ТКСК. В лечении хронической гранулематозной болезни применяют ИФН-γ, а при агранулоцитозе Костманна — Г-КСФ; ТКСК проводят лишь у больных, резистентных к другим формам терапии. Другими обещающими подходами к лечению этих заболеваний могут быть менее токсичная химиотерапия (для сохранения миелоидного ростка) перед ТКСК и генная терапия при дефектах определенных генов.

Анемия Фанкони (см. т. 4, гл. 561). Повышенная чувствительность к агентам, вызывающим поперечные сшивки ДНК, требует низкодозовой химиотерапии, что делает необходимой последующую ТКСК. Побочные эффекты трансплантации включают тяжелый стоматит, эритродермию и РТПХ. БРВ в зависимости от источника стволовых клеток колеблется от 25 до 75%. Наилучшие результаты наблюдаются после низкодозовой химиотерапии и трансплантации клеток от совместимых сибсов, хотя эффективны и другие варианты ТКСК. Родственную трансплантацию от совместимых доноров следует проводить при появлении первых признаков панцитопении. В отсутствие совместимых родственников можно использовать и другие источники стволовых клеток (в том числе пуповинную кровь), так как возникновение миелодисплазии резко ухудшает прогноз.

Болезни накопления. В основе этих заболеваний лежат мутации одиночных генов, обусловливающие недостаточность тех или иных ферментов и накопление токсических продуктов обмена веществ. В результате прогрессируют неврологические нарушения или развивается смертельная патология внутренних органов. Некоторые болезни накопления (например, адренолейкодистрофия) поддаются диетотерапии, другие (например, бо-

лезнь Гоше типа I и III) — заместительной ферментной терапии, но в большинстве случаев такого рода лечение невозможно. ТКСК формирует в костном мозге источник нужных ферментов в виде клеток моноцитарно-фагоцитарной системы печени (купферовские клетки), головного мозга (микроглия), кожи (клетки Лангерганса), скелета (остеокласты), легких (легочные макрофаги) и лимфатических узлов (гистиоциты). Эффективность ТКСК при разных болезнях накопления неодинакова. При адренолейкодистофии, метахроматической лейкодистрофии, глобоидноклеточной лейкодистрофии, синдроме Гурлер ТКСК дает хорошие результаты, тогда как при синдромах Санфилиппо и Гунтера эффект значительно хуже. Риск смертности при трансплантации с использованием клеток от совместимых сибсов составляет 10%, но при неродственной ТКСК от несовместимых доноров достигает 37%. Трансплантацию необходимо проводить еще до развития необратимых повреждений тканей и возникновения явных неврологических симптомов.

Талассемия (см. т. 4, п. 555.9). Результаты ТКСК при талассемии зависят от наличия у больных гепатомегалии, портального фиброза и нарушенной утилизации железа. Больных с отсутствием этих факторов риска относят к классу 1, при наличии одного или двух таких факторов — к классу 2, а при наличии всех трех — к классу 3. Число переливаний крови, уровень ферритина в плазме, степень гемосидероза, концентрация железа в печени и спленомегалия на эффективность ТКСК не влияют. В Италии ТКСК от HLA-идентичных родственников была проведена более чем 500 больным с талассемией в возрасте 16 лет и старше. В тех случаях, когда трансплантацию осуществляли до развития гепатомегалии или портального фиброза, БРВ достигла 90% (рис. 193.2). ТКСК улучшала состояние больных и в случаях не слишком обширного печеночного гемосидероза и портального фиброза. В США после HLA-идентичной родственной ТКСК жили без рецидива 17 из 27 больных детей; одному потребовалась повторная трансплантация, а еще у 5 после отторжения трансплантата развился рецидив; общая выживаемость составила 81%. При наличии HLA-идентичных родственников ТКСК следует проводить на ранних стадиях заболевания. Сходные показатели БРВ были получены и при неродственной ТКСК от тщательно подобранных доноров, хотя в этих случаях осложнения возникали несколько чаще.

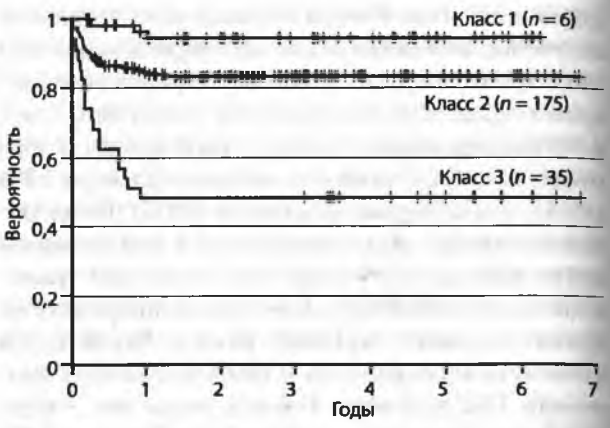


Рис. 193.2. Вероятность выживаемости (без отторжения трансплантата) среди 271 больного с талассемией моложе 17 лет после родственной ТКСК от HLA-идентичных доноров. Больные предварительно получали бусульфан и циклофосфамид

Серповидноклеточные гемоглобинопатии (см. т. 4, п. 555.1). При надлежащем уходе более 90% таких детей доживают до 30–40 лет, а 60% детей доживают до 50 лет. У 5–20% гомозигот по HbS часто возникают вазоокклюзионные кризы и поражения легких, почек и ЦНС. Для лечения используют препараты, препятствующие образованию серповидных эритроцитов, генную терапию и стимуляцию гидроксимочевиной синтеза HbF. Однако единственным радикальным методом лечения является ТКСК.

В США ТКСК от HLA-идентичных сибсов проводили 50 больным в возрасте 3–15 лет; у 2 доноров имелось аналогичное заболевание. Показания к трансплантации включали инсульты в анамнезе, повторные острые синдромы грудной клетки или вазоокклюзионные кризы. За период наблюдения (в среднем 38 мес.) в живых оставалось 47 (94%) больных; у 5 (10%) наблюдались отторжение трансплантата или рецидив серповидноклеточной анемии. Общая БРВ составила 84%. В Бельгии и Франции родственную ТКСК от HLA-идентичных доноров проводили 45 гомозиготам по HbS (SS-вариант болезни). За период наблюдения (1–75 мес.) в живых оставалось 95% больных; БРВ составила 86%. Среди 38 больных, у которых трансплантация была успешной, вазоокклюзивные кризы отсутствовали, а у некоторых восстановилась функция селезенки. Таким образом, хотя ТКСК излечивает больных-гомозигот по HbS, подобрать подходящих

кандидатов на этот метод лечения довольно трудно. Больные с SS-вариантом заболевания могут жить много лет, но требуют частой госпитализации по поводу болевых вазоокклюзионных кризов и инсультов. В некоторых случаях (например, при мутации, характерной для гаплотипа Центральноафриканской Республики) можно заранее предвидеть развитие тяжелых осложнений. Показаниями к ТКСК в молодом возрасте служат повторные вазоокклюзивные кризы, признаки повреждения различных органов, инсульты и наличие HLA-идентичных родственников.

Другие врожденные анемии. Синдром Даймонда–Блекфена, или врожденная красноклеточная аплазия, характеризуется нормохромной макроцитарной анемией при нормальном содержании кроветворных клеток в костном мозге (см. т. 4, гл. 541). В тех случаях, когда обычные методы лечения не помогают, можно использовать ТКСК от HLA-идентичных сибсов. Из 40 больных с анемией Даймонда–Блекфена в течение 2 лет после ТКСК оставался в живых 31 человек; БРВ составила 72%. Врожденная сидеробластная анемия обусловлена дефектом митохондрий в эритробластах (см. т. 4, гл. 549). У одного ребенка, в возрасте 34 мес. перенесшего ТКСК от HLA-идентичного родственника, через 3 года наблюдалось некоторое увеличение печени, но он не нуждался в переливаниях крови, а уровень железа и ферритина в сыворотке оставался нормальным.

Имеются сообщения об успешной аллотрансплантации кроветворных стволовых клеток и при синдроме Швахмана–Даймонда — аутосомно-рецессивном заболевании, характеризующимся дефицитом панкреатических ферментов, метафизарным дизостозом и нарушением кроветворной функции костного мозга, включая трансформацию в острый лейкоз.

Литература

Общие сведения

Atkinson K. (ed.) Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation, 2nd ed. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

Forman S. J., Blume K. G., Thomas E. D. (eds.) Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed. — Boston: Blackwell Scientific Publications, 1998.

Gross T. G., Egeler R. M., Smith F. O. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol Clin North Am 2001; 15: 795–808.

Апластическая анемия

Doney K., Leisenring W., Storb R. et al. Primary treatment of acquired aplastic anemia: Outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Ann Intern Med 1997; 126: 107–15.

Gillio A. P., Boulad F., Small T. et al. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3: 18–24.

Kojima S., Matsuyama T., Kato S. et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants form unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. Blood 2002; 100: 799–803.

Острый миелолейкоз

Athale U. H., Razzouk B. I., Raimondi S. C. et al. Biology and outcome of childhood acute megakaryoblastic leukemia. Blood 2001; 97: 3727–32.

Hongeng S., Krance R. A., Bowman L. C. et al. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated bone marrow in children with leukemia. Lancet 1997; 350: 767–71.

Langmuir P. B., Aplenc R., Lange B. J. Acute myeloid leukaemia in children. Best Pract Res Clin Haematol 2001; 14: 77–93.

Woods W. G., Neudorf S., Gold S. et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myelogenous leukemia in remission: A report from the Children's Cancer Group. Blood 2001; 97: 56–62.

Острый лимфобластный лейкоз

Arico M., Valsecchi M. G., Camitta B. et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2000; 342: 998–1006.

Biondi A., Cimino G., Pieters R. et al. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. Blood 2000; 96: 24–33.

Bleakley M., Shaw P. J., Nielsen J. M. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Comparison of outcome in patients with and without a matched family donor. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 1–7.

Chessells J. M. The role of bone marrow transplantation in first remission of paediatric ALL. Front Biosci 2001; 6: 38–42.

Davies S. M., Wagner J. E., Shu X. O. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute leukemia. J Clin Oncol 1997; 15: 557–65.

Feig S. A., Harris R. E., Sather H. N. Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study of the Children's Cancer Group (CCG-1884). Med Pediatr Oncol 1997; 29: 534–40.

Saarinen-Pihkala U. M., Gustafsson G., Ringden O. et al. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. J Clin Oncol 2001; 19: 3406–14.

Weisdorf D. J., Billet A. L., Hanan P. et al. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Blood 1997; 90: 2962–68.

Миелодиспластические и миелопролиферативные синдромы

Deeg H. J., Appelbaum F. R. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. Leuk Res 2000; 24: 653–63.

Dini G., Rondelli R., Miano M. et al. Unrelated-donor bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in children: Experience of eight European countries. Bone Marrow Transplant 1996; 2: 80–85.

Locatelli F., Niemeyer C., Angelucci E. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia in childhood: A report from the European working group on myelodysplastic syndrome in childhood. J Clin Oncol 1997; 15: 566–73.

Smith F. O., King R., Nelson G. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukemia. Br J Haematol 2002; 116: 716–24.

Woods W. G., Barnard D. R., Alonzo T. A. et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: A report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2002; 20: 434–40.

Лимфомы

Baker K. S., Gordon B. G., Gross T. G. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol 1999; 17: 825–31.

Bureo E., Ortega J. J., Muzoz A. et al. Bone marrow transplantation in 46 pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 353–59.

Landenstein R., Pearce R., Hartmann O. et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: A report from the European Lymphoma Bone Marrow Transplantation Registry. Blood 1997; 90: 2921–30.

Schilfman K., Buckner C. D., Maziarz R. et al. High-dose busulfan, melphalan, and thiotepa followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma or relapsed Hodgkin's disease. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3: 261–6.

Weisenburger D. D., Gordon B. G., Vose J. M. et al. Occurrence of the t(2;5)(p23;q35) in non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1996; 87: 3860–8.

Wheeler C., Eickhoff C., Elias A. et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: A prognostic model for treatment outcomes. Biol Blood Marrow Transplant 1997; 3: 98–106.

Нейробластома

Schmidt M. L., Lukens J. N., Seeger R. C. et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 2000; 18: 1260–8.

Landenstein R., Philip T., Lasset C. et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: A report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. J Clin Oncol 1998; 16: 953–65.

Matthay K. K., Villablanca J. G., Seeger R. C. et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 1999; 341: 1165–73.

Опухоли головного мозга

Busca A., Miniero R., Besenzon L. et al. Etoposide-containing regimens with autologous bone marrow transplantation in children with malignant brain tumors. Childs Nerv Syst 1997; 13: 572–7.

Dunkel I. J., Bayett J. M., Yates A. et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. J Clin Oncol 1998; 16: 222–8.

Finlay J. L. The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors: A reappraisal. Pediatr Transplant 1999; 1: 87–95.

Mason W. P., Grovas A., Halpern S. et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. J Clin Oncol 1998; 16: 210–21.

Strother D., Ashley D., Kellie S. J. et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after cran-iospinal radiation: Results of a collaborative study. J Clin Oncol 2001; 19: 2696–704.

Солидные опухоли

Burdach S., van Kaick B., Laws H. J. et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. Ann Oncol 2000; 11: 1451–62.

Childs R., Chernoff A., Contentin N. et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. N Engl J Med 2000; 343: 750–8.

Koscielniak E., Klingebiel T. H., Peters C. et al. Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 227–31.

Namouni F., Doz F., Tanguy M. L. et al. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide followed by a hematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. Eur J Cancer 1997; 33: 2368–75.

Pein F., Michon J., Valteau-Couanet D. et al. High dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: A French Society of Pediatric Oncology Study. J Clin Oncol 1998; 16: 3295–301.

Иммунодефициты

Onodera M., Ariga T., Kawamura N. et al. Successful peripheral T lymphocyte-directed gene transfer for a patient with severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. Blood 1998; 91: 30–6.

Dürken M., Finckenstein F. G., Janka G. E. Bone marrow transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Leuk Lymphoma 2001; 41: 89–95.

Horwitz M. E. Stem-cell transplantation for inherited immunodeficiency disorders. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 1371–87.

Woolfrey A., Pulsipher M. A., Storb R. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplant for treatment of immune deficiency. Curr Opin Pediatr 2001; 13: 539–45.

Анемия Фанкони

Flowers M. E. D., Zanis J., Pasquini R. et al. Marrow transplantation for Fanconi anemia with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. Br J Hematol, 1996; 92: 699–706.

Guardiola P., Pasquini R., Dokal I. et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: A study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2000; 95: 422–9.

Болезни накопления

Hoogerbrugge P. M., Brouwer O. F., Bordigoni P. et al. Allogenic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. The European Group for Bone Marrow Transplantation. Lancet 1995; 345: 1398–402.

Krivit W., Shapiro E. G., Peters C. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for globoid-cell leukodystrophy. N Engl J Med 1998; 338: 1119–26.

Krivit W., Lockman L. A., Watkins P. A. et al. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome. J Inherit Metab Dis 1995; 18: 398–412.

Талассемия

Lucarelli G., Giardini C., Angelucci E. Bone marrow transplantation in thalassemia. Cancer Treat Res 1997; 77: 305–15.

La Nasa G., Giardini C., Argiolu F. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: The effect of extended haplotypes. Blood 2002; 99: 4350–6.

Walters M. C., Sullivan K. M., O'Reilly R. J. et al. Bone marrow transplantation for thalassemia: The USA experience. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994; 16: 11–7.

Серповидноклеточные гемоглобинопатии

Vermylen C., Cornu G., Ferster A. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: The first 50 patients transplanted in Belgium. Bone Marrow Transplant 1998; 221–6.

Walters M. C., Storb R., Patience M. et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: An interim report. Blood 2000; 95: 1918–24.

Глава 194
Подбор доноров и отторжение трансплантата

ТКСК должна обеспечивать приживление кроветворных стволовых клеток и иммунные реакции на чужеродные антигены, но в то же время исключать реакции против антигенов реципиента. Однако в настоящее время используют так называемую немиелоаблативную ТКСК в расчете на отличие антигенов клеток донора от антигенов опухолевых клеток больного. Предварительное тотальное облучение или химиотерапия больного в относительно малых дозах в достаточной степени подавляет его иммунную систему, создавая возможность приживления аллогенных стволовых клеток и «отторжения» опухоли. Такая методика используется также для лечения неопухолевой патологии (врожденных дефектов обмена веществ, иммунодефицитов, аутоиммунных заболеваний, гемоглобинопатий, остеопетроза); она позволяет избежать применения высоких доз тотального облучения и химиотерапии. Всякий раз приходится находить компромисс между риском развития РТПХ и отторжения трансплантата.

И то и другое зависит главным образом от гистосовместимости донора и реципиента. *Главный комплекс гистосовместимости* (*MHC*) длиной в 4×10^6 пар оснований расположен на коротком плече хромосомы 6 и содержит тесно связанные друг с другом гены, кодирующие поверхностные гликопротеиды клеток — *общие антигены лейкоцитов человека* (human leukocyte antigens, HLA). Эти молекулы подразделяют на HLA класса I, которые

образуют димеры с β_2-микроглобулином, и антигены класса II — пептиды α и β, образующие гетеродимеры. Несмотря на существование более 35 генов HLA классов I и II и более 1336 их аллелей, доноров подбирают в основном по совместимости HLA-A и HLA-B (класс I) и HLA-DRB1 (класс II). Гены HLA на одной из хромосом 6 формируют *гаплотип*, который вместе с генами HLA второй хромосомы 6 определяет *генотип*. Гены HLA класса I идентифицируют путем серотипирования, гель-электрофореза с изоэлектрическим фокусированием и анализа последовательности ДНК, а гены HLA класса II — в основном, путем ДНК-типирования. Донор может быть сингенным (однояйцовый близнец), гаплоидентичным (сибсы), идентичным по фенотипу HLA (члены семьи или посторонние лица), а также в той или иной мере несовместимым (по 1, 2 или 3 антигенам). На вероятность развития РТПХ и отторжения трансплантата влияет также несовместимость донора и реципиента по минорным HLA-антигенам, равно как и их частичная совместимость. Поскольку полностью совместимые сибсы имеются только у 25–30% больных, гораздо легче подобрать фенотипически идентичных доноров для неродственной ТКСК, используя крупные регистры (по всему миру имеются результаты HLA-типирования более 7 млн потенциальных доноров). Национальная программа доноров костного мозга в США содержит такие данные о почти 5 млн добровольцев и ежемесячно пополняется результатами HLA-типирования еще 40 тыс. человек в 350 центрах. Вероятность подбора подходящего донора для неродственной ТКСК колеблется от 20 до 67% и зависит от этнической принадлежности и гаплотипа HLA больного. Неродственную ТКСК проводят лишь в том случае, если донор несовместим с реципиентом только по одному из аллелей HLA или тесно связанному с системой HLA антигену.

Прекрасным источником кроветворных стволовых клеток служит пуповинная кровь. В этих случаях можно допустить бо, льшую несовместимость донора и реципиента (по 1, 2 или 3 антигенам), что повышает вероятность подбора подходящего донора и снижает риск РТПХ, хотя и ценой увеличения времени подбора. Из пуповины новорожденного в асептических условиях получают и запасают по 40–200 мл крови. В мире существует более 30 тыс. банков пуповинной крови, откуда можно получить материал для трансплантации, и к настоящему моменту выполнено более 1300 таких трансплантаций почти при любых показаниях к ТКСК. Общая выживаемость для родственной и неродственной аллотрансплантации пуповинной крови колеблется от 30 до 65%. После нее функция иммунной системы реципиента восстанавливается практически полностью: нормализуется функция NK-клеток, продукция иммуноглобулинов и набор B- и T-лимфоцитов. Использование стволовых клеток периферической крови для аллотрансплантации обеспечивает более быстрый подбор и снижает вероятность осложнений самой процедуры, но при этом увеличивается риск развития хронической РТПХ. Выбор источника стволовых клеток зависит от клинического состояния больного, результатов HLA-типирования и доступности материала.

На отторжение трансплантата влияет ряд факторов (см. ниже); наиболее важный из них — несовместимость по HLA. Безуспешной может оказаться не только алло-, но и аутотрансплантация, и это зависит либо от недостаточного количества введенных клеток, либо от повреждения стромы костного мозга предшествующими воздействиями. Отторжение трансплантата может происходить как сразу, так и через некоторое время. В механизме отторжения обычно участвуют оставшиеся T-лимфоциты реципиента, цитотоксические антитела или лимфокины. Отторжение проявляется уменьшением количества трансплантированных клеток при сохранении числа лимфоцитов реципиента. HLA-несовместимость значительно увеличивает риск отторжения трансплантата. Так, при использовании костного мозга от HLA-идентичных сибсов трансплантация оказывается безуспешной в 1–2% случаев, тогда как при гаплоидентичной ТКСК — уже в 3–15% случаев. Аллоиммунизация вследствие множественных переливаний крови сенсибилизирует больного к HLA и повышает риск отторжения трансплантата; это чаще наблюдается при апластической анемии. Успешность трансплантации зависит от степени предварительной иммуносупрессии, т. е. режима кондиционирования. У больных с апластической анемией, получавших только циклофосфамид, трансплантат от совместимых сибсов отторгается в 24% случаев, а при добавлении к циклофосфамиду антилимфоцитарного иммуноглобулина — только в 3%. Для профилактики РТПХ и минимизации риска отторжения используют посттрансплантационную иммуносупрессию. Удаление T-лимфоцитов из костного мозга донора эффективно предотвращает РТПХ,

но это способствует сохранению Т-лимфоцитов реципиента, что почти в 10% случаев приводит к отторжению трансплантата. Отторжение трудно отличить от воздействия на трансплантат лекарственных средств или вирусной инфекции.

Факторы, влияющие на приживление и отторжение трансплантата:

- Несовместимость по HLA.
- Предварительная изоиммунизация переливаемой кровью.
- Режим кондиционирования.
- Количество трансплантируемых стволовых клеток.
- Состояние стромы (микроокружения) костного мозга.
- Посттрансплантационная иммуносупрессия.
- Присутствие Т-клеток донора.
- Лекарственная токсичность.
- Вирусные инфекции.

Литература

Baker S. K., Wagner J. E. Novel conditioning regimes and nonmyeloablative stem sell transplants. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 17–22.

Petersdorf E. W., Hansen J. A., Martin P. J. et al. Major histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 2001; 345: 1794–800.

Rocha V., Cornish J., Sievers E. et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplant in children with acute leukemia. Blood 2001; 97: 2962–71.

Thomson B. G., Robertson K. A., Gowan D. et al. Analysis of engrafment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. Blood 2000; 96: 2703–11.

Vicent M. G., Madero L., Ortega J. J. et al. Matched pair analysis comparing allogenic PBPCT and BMT for HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 9–13.

Глава 195
Реакция «трансплантат против хозяина»

Т-лимфоциты донора при попадании в организм больного с нарушенным иммунитетом (вследствие врожденных причин, облучения или химиотерапии) могут активироваться HLA реципиента и индуцировать РТПХ. Гибель клеток реципиента обусловлена цитотоксической активностью клеток донора (например, NK-клеток) и действием лимфокинов (например, ФНО), выделяемых активированными лимфоцитами. Необходимые условия развития РТПХ включают присутствие иммунокомпетентных клеток в трансплантате, ослабление иммунитета реципиента и отсутствие реакции против трансплантата, HLA которого отличаются от таковых реципиента.

Различают *острую* (развивающуюся не позднее, чем через 100 дней после ТКСК) и *хроническую* (более позднюю) *РТПХ*. При этом может возникать эффект *«трансплантат против опухоли»*, снижающий риск рецидива при лейкозе. В случаях злокачественных заболеваний рассчитывают именно на такой эффект РТПХ, что позволяет использовать низкодозовые (немиелоаблативные) режимы кондиционирования. Достаточная для приживления донорских клеток иммуносупрессия обеспечивает возможность уничтожения клеток опухоли. РТПХ отражает потерю «толерантности», которая в норме обусловлена элиминацией аллореактивных лимфоцитов в тимусе, модуляцией рецепторов Т-клеток, анергией аллореактивных клеток и Т-супрессорами.

Острая РТПХ возникает вследствие выделения воспалительных цитокинов (ИФН, ИЛ, ФНО) клетками реципиента, поврежденными предшествующими воздействиями (режимом кондиционирования). АПК реципиента представляют измененные собственные антигены донорским Т-лимфоцитам в богатой цитокинами среде, что приводит к активации и пролиферации донорских Т-клеток. Активированные CD4 и CD8 донорские Т-лимфоциты выделяют дополнительное количество цитокинов («цитокиновая буря»); в результате активируются цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, вызывающие гибель клеток и тканей реципиента. Клинически острая РТПХ характеризуется эритродермией, внутрипеченочным холестазом и энтеритом (табл. 195.1). В типичных случаях сразу же после ТКСК возникает зудящая пятнисто-папулезная сыпь на ушах, ладонях и ступнях. В дальнейшем она может распространяться на туловище (рис. 195.1) и конечности, становясь сливной, буллезной и эксфолиативной. Лихорадка возникает не всегда. Острую РТПХ следует отличать от токсических проявлений режимов кондиционирования,

Таблица 195.1

Клинические стадии и градация РТПХ

Стадия	Кожа	Печень	Кишечный тракт
+	Пятнисто-папулезная сыпь < 25 % поверхности тела	Билирубин 2–3 мг%	Понос > 500 мл/сут
+ +	Пятнисто-папулезная сыпь < 50 % поверхности тела	Билирубин 3–6 мг%	Понос > 1000 мл/сут
+ + +	Генерализованная эритродермия	Билирубин 6–15 мг%	Понос > 1500 мл/сут
+ + + +	Генерализованная буллезная эритродермия с десквамацией	Билирубин >15 мг%	Резкая боль в животе с непроходимостью кишечника или без нее

Градация РТПХ	Поражение кожи	Поражение печени	Поражение кишечника	Снижение клинического эффекта ТКСК
I	+ до + +	0	0	Нет
II	+ до + + +	+	+	Слабое
III	+ + до + + +	+ + до + + + +	++ до + + +	Умеренное
IV	+ + до + + + +	+ + до + + + +	+ + до + + + +	Резкое

Thomas E. D., Storb R., Clift R. A. et al. Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1975; 292: 832–43, 895–902.

лекарственной сыпи, а также вирусных и иных инфекционных экзантем. Нарушения функции печени проявляются холестатической желтухой с повышением уровня печеночных ферментов в крови. Дифференциальную диагностику проводят с гепатитом, веноокклюзивной болезнью печени или лекарственными эффектами. Кишечные симптомы острой РТПХ (схваткообразная боль в животе и понос, часто с примесью крови) сходны с симптомами, связанными с режимом кондиционирования или инфекцией. Могут иметь место эозинофилия, лимфоцитоз, энтеропатия с потерей белка, аплазия костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения, анемия). Развитию острой РТПХ способствуют различия донора и реципиента по HLA, неправильный подбор донора по полу и возрасту, наличие родов в анамнезе донора, проведение ТКСК в активной фазе или при рецидиве лейкоза, а также чересчур высокие дозы облучения реципиента. Для профилактики и лечения РТПХ применяют различные иммуносупрессивные средства (см. гл. 196). РТПХ может возникать после переливания компонентов крови больным с относительно подавленным иммунитетом, включая перенесших ТКСК или иммуносупрессивную противораковую терапию, ВИЧ-инфицированных, страдающих врожденным иммунодефицитом и недоношенных детей. Поэтому переливаемую кровь в таких случаях необходимо предварительно облучать (25–50 Гр); бесклеточные компоненты крови (свежезамороженная плазма или криопреципитат) не требуют облучения.

Хроническая РТПХ. Приживление трансплантата может сопровождаться хронической РТПХ. Обычно она развивается через 100 дней после трансплантации, но иногда и на 60-й день. Вероятность развития хронической РТПХ после ТКСК от HLA-идентичных сибсов составляет 24%, а после неродственной ТКСК — 37%. Патогенез хронической РТПХ недостаточно выяснен, но, по-видимому, в нем принимают участие аллореактивные донорские Т-лимфоциты вместе с предшественниками Т-лимфоцитов реципиента, которые из-за аберрантной селекции в тимусе остались аутореактивными. Хроническая РТПХ напоминает мульти-



Рис. 195.1. Острая РТПХ с вовлечением кожи ушей, плеч, предплечий и туловища. (Фото любезно предоставлено Evan Farmer, MD.) См. также цветную вкладку



Рис. 195.2. Хроническая РТПХ со склеродермоподобными изменениями кожи. (Фото любезно предоставлено Evan Farmer, MD.) См. также цветную вкладку

системные аутоиммунные заболевания, имитируя отдельные проявления синдрома Шегрена (сухость глаз и слизистой оболочки полости рта), СКВ и склеродермии (рис. 195.2), красного плоского лишая, облитерирующего бронхиолита и первичного билиарного цирроза печени. Часто возникают инфекции (сепсис, синуситы, пневмонии), вызываемые инкапсулированными бактериями, грибами и вирусами. Это во многом определяет связанные с ТКСК заболеваемость и смертность. Профилактическое введение триметоприм/сульфаметаксазола снижает частоту пневмонии, вызываемой *Pneumocystis carinii*. Риск хронической РТПХ возрастает с увеличением возраста донора или реципиента, после острой РТПХ, при введении донорских лимфоцитов, а также при использовании клеток от многорожавших доноров. В лечении хронической РТПХ дополнительно используют иммуносупрессивные средства, главным образом преднизон и циклоспорин (см. гл. 196), что, в свою очередь, способствует развитию инфекционных заболеваний. Обширные поражения кожи, тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл) и быстрое развитие реакции значительно ухудшают прогноз.

Литература

Goker H., Haznedaroglu I. C., Chao N. J. Acute graft-vs-host disease: Pathobiology and management. Exp Hematol 2001; 29: 259–77.

Vogelsang G. B. How I treat chronic graft-versus-host disease. Blood 2001; 97: 1196–201.

Zecca M., Prele A., Rondelli R. et al: Chronic graft-versus-host disease in children: Incidence, risk factors, and impact on outcome. Blood 2002; 100: 1192–200.

Глава 196
Принципы иммуносупрессивной терапии

Для профилактики и лечения отторжения аллотрансплантатов и РТПХ используют иммунносупрессивные средства. Поскольку отторжение аллотрансплантата обусловлено активацией Т-лимфоцитов реципиента (вследствие отличия его HLA от антигенов донора), без иммуносупрессии можно обойтись лишь при трансплантации тканей от однояйцовых близнецов, а также при некоторых тяжелых иммунодефицитах у реципиента. Трансплантация внутренних органов требует пожизненной иммуносупрессии (см. т. 4, гл. 450, 536 и т. 5, гл. 667), тогда как реципиенты стволовых клеток должны получать иммунодепрессанты в течение 6–12 мес., пока не произойдет приживление аллотрансплантата. Специальный отбор стволовых клеток и Т-лимфоцитов донора исключает РТПХ и позволяет применять более мощные иммунодепрессанты, а это, в свою очередь, делает возможным трансплантацию от менее совместимых доноров. Идеальный иммунодепрессант должен подавлять активность не только лимфоцитов реципиента, обусловливающих отторжение, но и лимфоцитов донора, от которых зависит развитие РТПХ. В то же время он не должен нарушать иммунные реакции против инфекционных агентов и опухолевых клеток (т. е. реакцию «трансплантат против опухоли»).

Режимы подготовки. При разных заболеваниях используют различные режимы подготовки (кондиционирования) больных к ТКСК. Большинство применяемых средств обладает не только иммуносупрессивной, но и противоопухолевой актив-

ностью. Чаще всего используют циклофосфамид (и его изомер ифосфамид) — производное хлорметина, которое требует метаболической активации для превращения в бифункциональный алкилирующий метаболит. Широко применяется также тотальное облучение, которое обладает мощной противоопухолевой и иммуносупрессивной активностью и воздействует на все ткани. С тотальным облучением сочетают средства, противоопухолевая активность которых превышает иммуносупрессивную: бусульфан, этопозид, мелфалан, кармустин, цитарабин, тиоТЭФ и карбоплатин. Такое сочетание обеспечивает достаточную иммуносупрессию для быстрого приживления трансплантата, позволяя избежать чрезмерной токсичности и сохраняя возможность элиминации злокачественного клона. При использовании меньших доз этих агентов в сочетании с флударабином трансплантат также приживляется в 90–100% случаев, но часто развивается РТПХ. Все еще неясно, дает ли реакция «трансплантат против опухоли» те же результаты, что и стандартная высокодозовая химиотерапия. Немиелоаблативные режимы наиболее эффективны, по-видимому, при незлокачественных заболеваниях, при которых достаточно присутствие нормальных донорских клеток (трансплантата).

Снижение числа Т-лимфоцитов. Для профилактики отторжения трансплантата и РТПХ, как и для лечения РТПХ, используют разные подходы. Поскольку в развитии РТПХ участвуют донорские Т-лимфоциты, трансплантат лишают этих клеток с помощью моноклональных антител или физических методов (например, агглютинация соевым лектином). Это приводит к резкому снижению частоты РТПХ, но одновременно возрастает вероятность отторжения трансплантата и рецидива заболевания, так как донорские Т-лимфоциты играют важнейшую роль в элиминации оставшихся Т-лимфоцитов реципиента и в реакции «трансплантат против опухоли». Изучаются и другие подходы (например, добавление отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов), которые могли бы способствовать приживлению трансплантата и сохранять его противоопухолевую активность, но в то же время предотвращать РТПХ.

Метотрексат. Этот конкурентный ингибитор дигидрофолатредуктазы обладает не только противораковым, но и мощным иммуносупрессивным действием. Введение метотрексата на 1, 3, 6 и 11-й день после трансплантации надежно предотвращает РТПХ; еще более эффективно его сочетание с циклоспорином. Метотрексат может усиливать воспаление слизистых оболочек, возникающее в период подготовки к трансплантации, а больным с нарушенной функцией почек или отеками (например, плевральным выпотом) приходится одновременно назначать фолинат кальция. При выраженной почечной недостаточности можно использовать структурно сходный с метотрексатом другой антагонист фолиевой кислоты — триметрексат, который элиминируется печенью.

Циклоспорин — это липофильный (гидрофобный) циклический пептид, состоящий из 11 аминокислотных остатков и обладающий мощным и специфическим иммуносупрессивным свойством. Он блокирует активацию Т-лимфоцитов, нарушая синтез ИЛ-2 на уровне транскрипции. Циклоспорин ингибирует также синтез ИЛ-1, ИЛ-3 и ИФН-γ. В высоких дозах он препятствует формированию рецептора ИЛ-2, и хотя его миелосупрессивный и противовоспалительный эффекты ограничены действием на Т-лимфоциты, этот препарат весьма эффективно предотвращает отторжение трансплантата. Циклоспорин разрушается печеночной ферментной системой цитохрома Р450, и его уровень в крови зависит от присутствия других лекарственных средств. Кетоконазол, эритромицин, варфарин, верапамил, этанол, имипенем с циластатином, метоклопрамид, итраконазол и флуконазол повышают уровень циклоспорина, а фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, вальпроат натрия, нафциллин, октреотид, триметоприм и рифампицин снижают.

Помимо иммуносупрессивного циклоспорин обладает множеством побочных эффектов: он действует на нервную систему, вызывая тремор, парестезии, головную боль, спутанность сознания, сонливость, судороги и кому. Кроме того, он вызывает гипертрихоз, гипертрофию десен, анорексию, тошноту и рвоту. Нарушения функции печени проявляются холестазом, желчнокаменной болезнью и геморрагическим некрозом; дисфункция эндокринной системы — кетозом, гиперпролактинемией, повышением уровня тестостерона, гинекомастией, нарушением сперматогенеза. Действие циклоспорина сопровождается гипомагниемией, гиперурикемией, гипергликемией, гиперкалиемией, гипохолестеринемией, артериальной гипертонией, активацией симпатической нервной системы, поражением мелких сосудов (напоминающим гемолитико-уремиче-

ский синдром), ускорением атерогенеза. Применение циклоспорина в большой мере ограничивается его нефротоксическими эффектами — повышением уровня креатинина, олигурией, почечной гипертонией, задержкой жидкости, снижением скорости клубочковой секреции (из-за сужения афферентных артериол), повреждением почечных канальцев и мелких сосудов почек. Развитие интерстициального фиброза и атрофии почечных канальцев часто требует снижения дозы циклоспорина или замены его другими иммунодепрессантами. Аминогликозиды, амфотерицин В, ацикловир, дигоксин, фуросемид, индометацин и триметоприм усиливают нефротоксические эффекты циклоспорина. Эти реакции можно ослабить, подобрав дозы, поддерживающие определенный уровень препарата в крови. Его уровень зависит также от всасывания в ЖКТ, на что влияют понос, кишечные расстройства (вследствие РТПХ, вирусных инфекций или лечебных мероприятий) и нарушение печеночных функций. Несмотря на липофильность циклоспорина, ожирение не сказывается на его распределении в организме и дозы следует назначать, исходя из идеальной массы тела больного. Иммуносупрессивная активность циклоспорина после ТКСК не уступает таковой метотрексата, и сочетание обоих средств дает лучший эффект, чем каждое из них в отдельности.

Такролимус. Такролимус представляет собой макролид с иммуносупрессивной активностью, продуцируемый грибами *Streptomyces tsukubaensis*. По химической структуре он отличается от циклоспорина, но действует на иммунную систему аналогичным образом. Несмотря на связывание специфическими белками, такролимус влияет на экспрессию ИЛ-2 и его рецептора точно так же, как циклоспорин. Некоторое преимущество такролимуса связано с его накоплением в печени и более активным подавлением печеночных проявлений РТПХ. Побочные эффекты и лекарственные взаимодействия такролимуса также сходны с таковыми циклоспорина. Каждое из этих веществ усиливает токсичность другого.

Кортикостероиды. Для лечения или профилактики РТПХ и предотвращения отторжения часто используют преднизон, обычно в сочетании с другими иммунодепрессантами. Кортикостероиды индуцируют синтез растворимого антагониста рецепторов интерлейкинов и тем самым препятствуют активации и пролиферации Т-лимфоцитов под действием ИЛ-1 и ИЛ-6. Поскольку секреция ИЛ-2 отчасти зависит от ИЛ-1 и ИЛ-6, кортикостероиды опосредованно блокируют эффекты и этого интерлейкина. Стимулируя продукцию ингибитора фосфолипазы A_2 липокортина, кортикостероиды угнетают образование воспалительных простагландинов и ускоряют противовоспалительные реакции. Кроме того, они разрушают небольшие группы активированных лимфоцитов и тормозят миграцию моноцитов в очаги воспаления. Неспецифические иммуносупрессивные эффекты кортикостероидов (равно как и других иммунодепрессантов) значительно повышают риск оппортунистических инфекций у больного. Длительное применение этих соединений чревато замедлением роста, изменением внешности (кушингоидный облик), артериальной гипертонией, катарактой, желудочно-кишечными кровотечениями, панкреатитом, психозами, гипергликемией, остеопорозом, асептическим некрозом головки бедра и угнетением ГГНС.

Антитела. *Антитимоцитарный иммуноглобулин* — это препарат гетерологичных антител к тимоцитам человека, получаемых из сыворотки лошадей, кроликов и других животных. Эти антитела обладают мощным иммуносупрессивным свойством и используются как в подготовке больных к трансплантации, так и в лечении резистентной РТПХ. Побочные эффекты антитимоцитарного иммуноглобулина включают лихорадку, снижение АД, крапивницу, тахикардию, одышку, озноб, миалгию и сывороточную болезнь. Возможно развитие анафилактического шока. Для ослабления этих эффектов применяют дифенгидрамин, ацетаминофен и гидрокортизон.

Отдельно или в сочетании с цитотоксическими средствами используют и другие антитела, например к CD33 (*гемтузумаб озогамицин*) или к CD20 (*ритуксимаб*). Они действуют не только на клетки иммунной системы, но и на опухолевые клетки, экспрессирующие эти белки. При рецидивах РТПХ препараты таких антител обеспечивали полную ремиссию. В настоящее время их применяют в сочетании с обычными средствами подготовки больных к трансплантации. Ритуксимаб — препарат выбора при посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. В лечении рефрактерной РТПХ могут оказаться полезными и антитела к цитокинам (ФНО, ИЛ-1, ИФН-γ), блокирующие цитокиновый каскад.

Талидомид. Применявшийся вначале как седативное средство, талидомид прошел первые две фазы клинических испытаний на больных с хронической рефрактерной РТПХ или с высоким риском развития этой реакции. В первом случае он оказался эффективным в 59% наблюдений (общая выживаемость 76%), а во втором — в 48%. В III фазе клинических испытаний выявилась плохая переносимость высоких доз препарата, потребовавшая их снижения. Профилактический эффект отсутствовал.

Литература

Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. Nat Rev Cancer 2001; 1: 118–29.

Cohen A. D., Luger S. M., Sickles C. et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) monotherapy for relapsed AML after hematopoietic stem cell transplant: Efficacy and incidence of hepatic veno-occlusive disease. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 23–8.

Ifthikharuddin J. J., Mieles L. A., Rosenblatt J. D. et al. CD-20 expression in post-transplant lymphoprolilerative disorders: Treatment with rituximab. Am J Hematol 2000; 65: 171–3.

Koc S., Leisenring W., Flowers M. E. D. et al. Thalidomide for treatment patients with chronic graft versus host disease. Blood 2000; 96: 3995–6.

Miniero R., Zecchina G., Nagler A. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in children. Haematologica 2000; 85: 12–7.

Sanders J. E. Stem-cell transplant preparative regimens. Pediatr Transplant 1999; 1: 23–34.

Глава 197

Отдаленные последствия трансплантации стволовых клеток

С ростом числа и выживаемости детей, перенесших ТКСК по различным показаниям, все большее значение приобретают отделенные последствия ТКСК, которые сказываются на здоровье и качестве жизни. Эти последствия включают задержку роста и развития, нарушение нейроэндокринных и репродуктивных функций, вторичные опухоли, хроническую РТПХ, катаракты, лейкоэнцефалопатию и дисфункцию иммунной системы.

Нервная система. В нарушении функций нервной системы после ТКСК могут играть роль инфекции, печеночная энцефалопатия, а также лекарственные средства и облучение. Циклоспорин может вызывать головную боль, которая обычно купируется пропранололом, а также тремор, спутанность сознания, нарушения зрения, судороги и явную энцефалопатию. После отмены препарата большинство этих нарушений исчезает.

Клинический синдром *лейкоэнцефалопатии* характеризуется сонливостью, нарушением речи, атаксией, судорогами, спутанностью сознания, дисфагией и децеребрационной ригидностью. Симптомы могут быть минимальными, но наиболее тяжелая форма лейкоэнцефалопатии приводит к коме и смерти. При МРТ и КТ выявляют множественные участки дегенерации и некроза белого вещества мозга. Лейкоэнцефалопатия наблюдается почти исключительно у больных, которым перед трансплантацией проводили интратекальную химиотерапию или облучение черепа. Среди этих больных это осложнение развивается в 7% случаев.

Частота катаракт после однократного тотального облучения (в дозе 8–10 Гр) составляет примерно 80%, после фракционированного облучения — 20–50%, а после одной только химиотерапии — 20%. Хроническая РТПХ часто сопровождается сухим кератоконъюнктивитом. В этих случаях применяют искусственные слезы или другие увлажняющие глаза средства.

Вторичные злокачественные опухоли. Риск вторичных форм рака в 6–8 раз выше, чем в популяции. Наибольшее число случаев наблюдается в течение первого года после трансплантации. Примерно 50% вторичных опухолей, развивающихся в эти сроки, составляют неходжкинские лимфомы, причем в $^2/_3$ из них обнаруживается вирус Эпштейна–Барр. Из 3182 больных лейкозом детей, перенесших ТКСК в 1964–1992 гг., солидные опухоли развились у 25, тогда как среди такого же числа детей в общей популяции можно ожидать лишь один случай. 14 из 25 опухолей (n = 14) локализовались в щитовидной железе и головном мозге. К факторам риска вторичного рака относятся иммунодефициты, использование антитимоцитарного иммуноглобулина, трансплантация лишенного Т-лимфоцитов костного мозга, молодой возраст больных в момент трансплантации и предварительное тотальное облучение. Индуцированные вирусом Эпштейна–Барр В-клеточные лимфомы

характеризуются агрессивным течением и резистентностью к большинству лечебных мероприятий. В этих случаях эффективными оказываются инфузии донорских Т-лимфоцитов или антител к CD20.

Рост. Длительные наблюдения за детьми, перенесшими перед трансплантацией тотальное облучение, обнаруживают значительную задержку роста и снижение уровня гормона роста, что может отражаться на окончательном росте больного. Через 8 лет после тотального облучения рост больных был на 2–3 SD ниже нормального среднего показателя для данного возраста. Если проводилось не только тотальное облучение, но и облучение черепа, то рост был уже на 3 SD ниже нормы. Снижение скорости роста отмечено как у мальчиков, так и у девочек. Фракционированное облучение влияет на рост слабее, чем однократное. В первом случае рост оказывается ниже среднего для данного возраста на 1 SD, а во втором — на 2 SD. У облученных детей отсутствовало и пубертатное ускорение роста, что было связано с низким уровнем гормона роста и половых гормонов. Окончательный рост определяется до наступления половой зрелости. У 175 детей, тотально облученных в возрасте до 6 лет, 6–12 и 12–15 лет и не получавших гормон роста, окончательный рост отставал от нормального соответственно на 3,49, 1,92 и 0,37 SD. Отставание в росте может быть связано также с хронической РТПХ и ее лечением. В тех случаях, когда дети получали только бусульфан без тотального облучения, рост практически сохранялся, но уровень половых гормонов снижался в той же степени, что и после облучения. Использование перед трансплантацией одного только циклофосфамида (при апластической анемии) почти не влияло на рост и развитие детей. Замедление роста наблюдалось и при облучении длинных костей и позвоночника при нейробластоме. Лечение рекомбинантным гормоном роста начиная с 12-летнего возраста предотвращало дальнейшее замедление роста, но окончательный рост больных все же оказывался ниже нормы.

У всех детей, перенесших ТКСК, измерять рост следует ежегодно. Современные исследования направлены на выявление дефицита гормона роста у детей раннего возраста с тем, чтобы с помощью заместительной гормональной терапии обеспечить нормальное ускорение роста в период полового созревания. Важную роль при этом играют половые гормоны, которые одновременно стимулируют появление вторичных половых признаков. Запаздывание полового развития отмечается примерно у 75% детей, перенесших перед трансплантацией тотальное облучение. Это связано с первичной недостаточностью гонад. Лабораторные исследования обнаруживают повышенный уровень ФСГ и ЛГ на фоне низкого содержания эстрадиола и тестостерона. Такие больные требуют тщательного наблюдения с ежегодной оценкой стадий полового развития по Таннеру и эндокринных функций. При первичной недостаточности гонад только совместное применение гормона роста и половых гормонов может обеспечить пубертатное ускорение роста.

Щитовидная железа. Тотальное облучение с дополнительным облучением щитовидной железы или без него может стать причиной гипотиреоза. После однократного тотального облучения субклинический гипотиреоз развивается у 28–56% детей, а явный — у 9–13%. При фракционированном облучении частота того и другого значительно меньше (10–14 и менее 5% соответственно). Риск гипотиреоза связан, по-видимому, только с облучением и не зависит от возраста, пола или развития РТПХ у больных. Облучение повреждает именно щитовидную железу, а не гипофиз или гипоталамус. При явном гипотиреозе очень эффективно лечение тироксином, но следует ли лечить компенсированный (субклинический) гипотиреоз, менее очевидно. Риск рака щитовидной железы сохраняется независимо от лечения гипотиреоза. Поскольку гипотиреоз может развиться и через много лет, функцию щитовидной железы следует оценивать ежегодно. При одной только химиотерапии (без облучения) щитовидная железа страдает в гораздо меньшей степени.

Восстановление иммунной системы. Химиотерапия перед ТКСК полностью лишает ребенка В- и Т-клеточного иммунитета. На восстановление функции иммунной системы после трансплантации костного мозга уходит много месяцев и лет. Трансплантированные В-лимфоциты приобретают способность отвечать на митогенную стимуляцию уже через 2–3 мес. Но поскольку продукция антител требует взаимодействия В-лимфоцитов с Т-клетками, уровень IgM достигает нормы лишь через 4–6 мес. после трансплантации, уровень IgG — через 7–9 мес., а уровень IgA может оставаться сниженным целых 2 года. Восстановление числа Т-лимфоцитов также занимает много месяцев. Количество CD8-клеток восстанавливается примерно через 4 мес., но число CD4 Т-лимфоци-

тов остается низким на протяжении 6–9 мес., и в эти сроки после трансплантации обнаруживается обратное соотношение CD4/CD8-клеток. Трансплантация лишенного Т-лимфоцитов костного мозга, посттрансплантационная иммуносупрессия и хроническая РТПХ удлиняют этот интервал. При хронической РТПХ постоянно снижено число цитотоксических Т-лимфоцитов и Th-клеток, увеличено количество Т-супрессоров.

Больным с нарушенным иммунитетом нельзя вводить живые вирусные вакцины. Повторная иммунизация окажется успешной только после достаточного восстановления иммунитета. В отсутствие хронической РТПХ иммунизацию дифтерийным и столбнячным анатоксинами, субъединичным коклюшным компонентом (у детей до 7-летнего возраста), инактивированной вакциной против полиомиелита, гепатита В, а также *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae* можно проводить лишь через 12 мес. после трансплантации, а вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи — только через 24 мес. Вакцинацию против гриппа проводят каждую осень. В случаях же хронической РТПХ нужно отложить повторную иммунизацию и до выздоровления вводить IgG.

Литература

Auletta J. J., Fisher V. L. Immune reconstitution in pediatric stem-cell transplantation. Front Biosci 2001; 6: G23–32.

Boulad F., Bromley M., Black P. et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 71–6.

Cohen A. Is endocrinological assessment and follow-up of children after bone marrow transplantation necessary? How, and for how long? Pediatr Transplant 1999; 3: 1–4.

Socie G., Curtis R. E., Deeg H. J. et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. J Clin Oncol 2000; 18: 348–57.

Fisher V. L. Long-term follow-up in hemaiopoietic stem-cell transplant patients. Pediatr Transplant 1999; 3 (Suppl. l): 122–9.

Giorgiani G., Bozzola M., Locatelli F. et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. Blood 1995; 86: 825–31.

Sanders J. E. Pubertal development of children treated with marrow transplantation before puberty. J Pediatr 1997; 130: 174–5.

ЧАСТЬ XVI АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Глава 198
Аллергия и иммунологическая основа атопических заболеваний

Дональд Й. М. Льюн
(Donald Y. M. Leung)

За последние 30 лет значительно увеличилась частота таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, пищевая аллергия, диффузный нейродермит и аллергический ринит. Термин ***«аллергия»*** впервые был предложен фон Пирке в 1906 г. для обозначения «нарушенной реактивности на обычные антигены окружающей среды». С конца 1960-х годов, когда выяснилось, что большинство страдающих аллергией лиц реагируют на антигены продукцией антител класса IgE, термин *«аллергия»* используется как синоним заболеваний, опосредованных IgE. Это, безусловно, слишком упрощенное понимание механизма развития аллергических заболеваний, так как у определенного числа больных бронхиальной астмой, диффузным нейродермитом и аллергическим ринитом болезнь не связана с IgE, хотя и сопровождается эозинофилией и активацией тучных клеток. Кроме того, в патогенезе некоторых аллергических заболеваний (например, контактного дерматита) основную роль играют Т-лимфоциты, а реакция IgE вообще отсутствует.

К заболеваниям, опосредованным IgE, часто применяют термин ***«атопия»*** (от греч. *atopos* — без места). У таких больных имеется наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, проявляющаяся повышенной реактивностью ряда органов и тканей (например, легких, кожи, слизистой оболочки полости носа). Важно подчеркнуть, что в механизме этой повышенной реактивности участвуют как связанные с IgE, так и независимые от него компоненты воспаления, которые снижают порог ответа органов-мишеней на воздействие аллергена.

Особенности аллергических заболеваний

Аллергены. ***Аллергенами*** называют антигены, вызывающие продукцию IgE-антител у генетически предрасположенных лиц. Большинство аллергенов представляет собой белки с молекулярной массой 10–70 кДа. Белки с меньшей молекулярной массой не связываются с молекулами IgE на поверхности тучных клеток или базофилов, а белки с большей молекулярной массой, как правило, не проникают через слизистые оболочки, не поглощаются АПК и поэтому не стимулируют иммунную систему. Аллергены нередко обладают активностью протеолитических ферментов и, возможно, увеличивая проницаемость слизистых оболочек, приводят к сен-

сибилизации организма. Многие аллергены, в том числе Der p 1 и Der p 2 из клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*), Fel d 1 из шерсти кошек, а также аллергены пыльцы деревьев, трав и водорослей (включая Bet v 1 березы, Phl p 1 и Phl p 5 тимофеевки и Amb a 1, 2, 3 и 5 гигантской амброзии), выделены, их гены клонированы.

Т-хелперы типа 2 (Th2). Действию потенциальных аллергенов подвергаются все люди. У лиц, не имеющих наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в ответ на воздействие аллергенов происходит пролиферация Т-хелперов типа 1 (Th1), секретирующих цитокины (включая ИФН-γ), которые стимулируют продукцию специфических для каждого аллергена IgG-антител. Th1, как правило, участвуют в уничтожении внутриклеточных микроорганизмов, таких как микобактерии (рис. 198.1), поскольку выделяемые этими клетками цитокины активируют фагоциты и способствуют образованию опсонизирующих и комплементфиксирующих антител. Генетически предрасположенные лица реагируют на аллергены быстрой пролиферацией Th2, которые секретируют цитокины, ускоряющие синтез IgE-антител и участвуют в защите организма от внеклеточных возбудителей, например паразитов.

При атопических реакциях образуются аллергенспецифические IgE-антитела. Их присутствие выявляют путем анализа сыворотки или по возникновению аллергической реакции немедленного типа на внутрикожное введение экстракта аллергена (см. гл. 199). Ключевую роль в переключении синтеза классов иммуноглобулинов на синтез IgE играют продуцируемые Th2-клетками цитокины — ИЛ-4 и ИЛ-13 (рис. 198.2). ИЛ-5 и ИЛ-9 еще больше усиливают синтез IgE и стимулируют дифференцировку и пролиферацию эозинофилов. ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-9 совместно активируют образование тучных клеток. Таким образом, цитокинам Th2-клетками принадлежит важнейшая роль в патогенезе бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Действительно, ткани, остро реагирующие на аллергены, оказываются инфильтрированными Th2-клетками. Интересно, что при хронических аллергических реакциях обычно находят инфильтрацию тканей и Th1-, и Th2-клетками. Это важно отметить, поскольку цитокины Th1-клеток (такие, как ИФН-γ) усиливают функцию эффекторных клеток аллергического воспаления (эозинофилов) и тем самым в какой-то мере определяют тяжесть заболевания.

Т-лимфоциты плода принадлежат в основном к Th2-типу, и это снижает реактивность материнской иммунной системы по отношению к аллоантигенам плода. В норме у ребенка после рождения преобладают Th1-клетки, которые и опосредуют

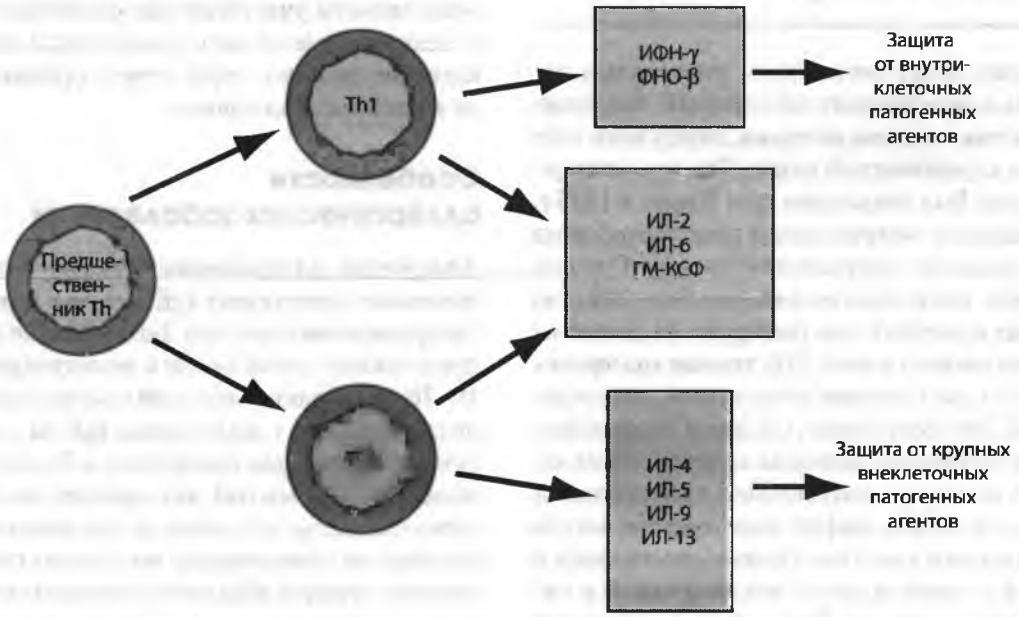


Рис. 198.1. Дифференцировка Т-лимфоцитов

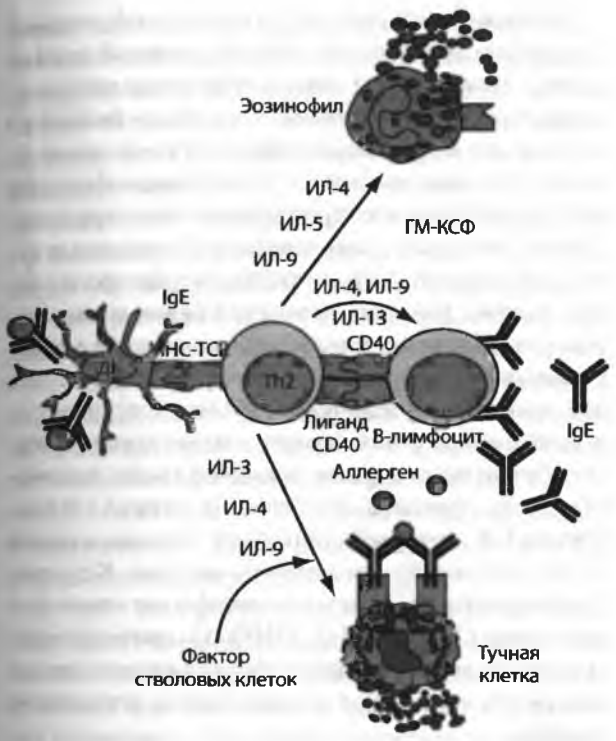


Рис. 198.2. Роль продуцируемых Th2-клетками цитокинов в каскаде реакций аллергического воспаления:
ДК — дендритная клетка; *TCR* — Т-клеточный рецептор

реакции на аллергены окружающей среды. У детей же с наследственной предрасположенностью к атопическим реакциям продолжает нарастать количество Th2-клеток, которые во время беременности могли встречаться с материнскими аллергенами вследствие их прохождения через плаценту. Основным стимулом для реакций, опосредуемых Th1-клетками, являются микробы. Макрофаги или дендритные клетки (ДК) под влиянием микробных продуктов, таких как эндотоксин, секретируют ИЛ-12 — важнейший активатор Th1-клеток. Поскольку Th1-клетки тормозят развитие Th2-клеток, факторы, стимулирующие дифференцировку Th1-клеток, ослабляют аллергические реакции. К таким факторам относятся высокоаффинные взаимодействия Т-лимфоцитов с АПК, большие количества антигена, цитокины Th1-клеток (ИЛ-12 и ИЛ-18) и микробная ДНК, содержащая цитидинфосфат-гуанозиновые повторы. Напротив, цитокины Th2-клеток (ИЛ-4), простагландин E_2, оксид азота, низкоаффинные взаимодействия Т-лимфоцитов с АПК и небольшие количества антигена способствуют формированию Th2-фенотипа.

Антигенпредставляющие клетки. ДК, клетки Лангерганса, моноциты и макрофаги играют важную роль в аллергическом воспалении, так как представляют аллергены Т-лимфоцитам и способствуют накоплению эффекторных клеток в очагах воспаления. АПК — это разнородная группа клеток, объединенных общей способностью представлять антигены, связанные с молекулами MHC. Среди различных АПК только ДК и клетки Лангерганса способны примировать наивные Т-лимфоциты. Таким образом, именно они ответственны за первичный иммунный ответ, т. е. за сенсибилизационную фазу аллергической реакции. АПК локализуются преимущественно в лимфоидных органах и коже. Моноциты и макрофаги, вероятно, играют бо, льшую роль в активации Т-лимфоцитов памяти и фазе реализации аллергической реакции.

Дендритные клетки, расположенные в периферических тканях, таких как кожа, собственная пластинка кишки и легкие, относительно незрелы. Они обладают фагоцитарной активностью, но экспрессируют на поверхности меньше HLA и костимуляторных молекул, чем зрелые АПК. Поглотив антигены, они мигрируют в Т-клеточные области лимфатического узла, дренирующего данный участок ткани. В процессе миграции ДК претерпевают фенотипические и функциональные изменения: на их поверхности появляется больше HLA I и II классов и костимуляторных молекул, способных взаимодействовать с CD28 Т-лимфоцитов. В лимфатических узлах ДК непосредственно представляют переработанные антигены Т-лимфоцитам, запуская пролиферацию и дифференцировку последних.

В соответствии со способностью индуцировать пролиферацию Th1- или Th2-лимфоцитов ДК подразделяют на ДК1 и ДК2. Основная роль в индукции пролиферации Th1-клеток принадлежит ИЛ-12, который секретируется ДК1. Мощным стимулятором этой секреции является ИФН-γ. ДК2 не секретируют ИЛ-12 и поэтому пролиферируют именно Th2-клетки. Гистамин и простагландин E_2 угнетают продукцию ИЛ-12 и участвуют в формировании ДК2. Особенность атопических реакций заключается в присутствии на поверхности АПК аллергенспецифического IgE. Формирование комплекса рецептора I Fc-фрагмента (FcεRI) с IgE и аллергеном (FcεRI/IgE/аллерген) на поверхности АПК значительно облегчает захват и представле-

ние аллергена. Клиническое значение этого феномена подтверждается тем, что для возникновения экзематозных повреждений от воздушных аллергенов, наносимых на кожу больных диффузным нейродермитом, необходимо присутствие FcεRI-позитивных клеток Лангерганса, несущих на поверхности молекулы IgE. Роль низкоаффинного рецептора II Fc-фрагмента IgE (FcεRII, CD23) на моноцитах-макрофагах менее ясна, хотя при некоторых условиях он, по-видимому, также облегчает захват антигена. Перекрестное связывание этого рецептора, как и FcεRI, на моноцитах-макрофагах способствует выделению медиаторов воспаления.

IgE и его рецепторы. Развитие острой аллергической реакции зависит от IgE и его избирательного связывания с α-цепью высокоаффинного FcεRI или низкоаффинного FcεRII. Взаимодействие этих комплексов с аллергеном запускает сложный каскад внутриклеточных реакций, приводящих к дегрануляции тучных клеток или базофилов с высвобождением различных медиаторов аллергического воспаления. Молекула FcεRI присутствует и на поверхности дендритных АПК (например, клеток Лангерганса), но в отличие от FcεRI не содержит β-цепи на тучных клетках и базофилах. Мононуклеары, эозинофилы, тромбоциты и ДК лимфатических узлов экспрессируют на своей поверхности CD23 (FcεRII).

Синтез IgE происходит под влиянием двух основных сигналов. Начальный сигнал исходит от ИЛ-4 и ИЛ-13, которые активируют транскрипцию иммуноглобулинового локуса ε в клетках зародышевой линии и тем самым определяют специфичность изотипа. Второй сигнал сводится к взаимодействию CD40 на В-лимфоцитах с лигандом CD40 на Т-лимфоцитах. Это активирует механизм рекомбинации, приводящий к переключению генов, кодирующих синтез иммуноглобулинов. Сигнал, поступающий от связывания CD40, может быть заменен воздействием вируса Эпштейна–Барр или глюкокортикоидов. Взаимодействия различных участков костимуляторных молекул (CD28/B7, LFA-1/ICAM-1 и CD2/CD58) увеличивают интенсивность первого и второго сигналов, приводя к дальнейшему усилению синтеза IgE. К факторам, угнетающим синтез IgE, относятся цитокины Th1-клеток (ИЛ-12, ИФН-α и ИФН-γ) и микробная ДНК, содержащая цитидинфосфат-гуанозиновые повторы.

Эозинофилы. Для аллергических заболеваний характерна эозинофилия периферической крови и тканей. Эозинофилы содержат плотные гранулы с воспалительными белками — главным основным белком, эозинофильным нейротоксином, пероксидазой и катионным белком. Белки эозинофильных гранул, попадая в поврежденные эпителиальные клетки, повышают реактивность дыхательных путей и вызывают дегрануляцию базофилов и тучных клеток. Главный основный белок эозинофилов связывается с кислой составляющей мускариновых рецепторов М2 и блокирует их функцию, что приводит к увеличению уровня ацетилхолина и повышению реактивности дыхательных путей. Эозинофилы содержат также большое количество лейкотриенов, особенно цистеиниллейкотриена С4, который сокращает гладкие мышцы и увеличивает проницаемость сосудов. К другим секреторным продуктам эозинофилов относятся цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-α), протеолитические ферменты и активные формы кислорода; все они резко усиливают аллергическое воспаление тканей.

Функция эозинофилов при аллергии, в свою очередь, регулируется рядом цитокинов. В костном мозге эозинофилы развиваются из клеток-предшественниц, чувствительных к ИЛ-5. Воздействие аллергена у больных приводит к экспрессии рецептора ИЛ-5 на CD34-клетках костного мозга, и его связывание с ИЛ-5 стимулирует в эозинофилах синтез гранулярных белков, удлиняет их жизнь, усиливает дегрануляцию эозинофилов и ускоряет их выход из костного мозга в кровь. ГМ-КСФ также стимулирует пролиферацию эозинофилов, продукцию ими цитокинов и дегрануляцию, продлевая срок жизни этих клеток. Некоторые хемокины (белки семейства RANTES, макрофагальный воспалительный белок 1α и эотаксины) играют важную роль в привлечении эозинофилов в очаги аллергического воспаления тканей. Так, эотаксины стимулируют выход ИЛ-5-зависимых колониеобразующих клеток-предшественниц эозинофилов из костного мозга. Эти клетки быстро исчезают из крови, либо возвращаясь в костный мозг, либо проникая в очаги воспаления в тканях.

Тучные клетки. Тучные клетки образуются из CD34 кроветворных клеток-предшественниц, которые из костного мозга попадают в кровь, а затем и в ткани, где подвергаются тканеспецифическому созреванию. Для развития и выживания тучных

клеток необходимо взаимодействие их рецепторной тирозинкиназы c-*kit* с выделяемым фибробластами лигандом c-*kit*, ФСК. В отличие от зрелых базофилов, зрелые тучные клетки в крови обычно отсутствуют. Они концентрируются в соединительной ткани, где часто располагаются рядом с кровеносными сосудами под эпителиальными поверхностями, контактирующими с внешней средой (дыхательные пути, ЖКТ и кожа). Таким образом, уже само расположение тучных клеток способствует их участию в аллергических реакциях. У человека различают по крайней мере две субпопуляции тучных клеток: одни из них содержат только триптазу, другие — и триптазу и химазу. Первые локализуются преимущественно в легких и слизистой оболочке тонкой кишки, тогда как вторые обнаруживаются в коже, подслизистом слое ЖКТ и кровеносных сосудах.

В ответ на стимуляцию тучные клетки выделяют многочисленные медиаторы, которые поразному влияют на аллергическое воспаление и функцию органов. К этим веществам относятся уже имеющиеся в гранулах медиаторы (например, гистамин, сериновые протеазы и протеогликаны), а также синтезируемые *de novo* мембранные липиды, цитокины и хемокины. Наиболее важные медиаторы липидной природы — это продукты циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты, обладающие высокой провоспалительной активностью. Главным продуктом циклооксигеназного пути является простагландин D_2, а основными продуктами липоксигеназного пути — сульфидопептиды лейкотриены (лейкотриен C_4 и его производные D_4 и E_4). Тучные клетки продуцируют и цитокины, в том числе и те, которые стимулируют ответ Th2-клеток (ИЛ-4, ИЛ-13, ГМ-КСФ), способствуют воспалительной реакции (ФНО-α, ИЛ-6) и регулируют перестройку ткани (трансформирующий фактор роста, фактор роста эндотелия). Иммунная активация тучных клеток и базофилов обычно начинается с перекрестного связывания комплекса FcεRI и IgE с поливалентным аллергеном. ИЛ-4 и IgE повышают экспрессию FcεRI на поверхности тучных клеток. С терапевтической точки зрения интересно, что при введении антител к IgE, снижающих его уровень в сыворотке крови, количество FcεRI на поверхности тучных клеток уменьшается. Дегрануляцию тучных клеток вызывают неиммунные стимулы: поливалентные лектины (КонА), основные молекулы, такие как соединение 48/80, морфин, главный основный белок эозинофилов и субстанция Р, а также различные IgE-зависимые и IgE-независимые факторы моноядерных клеток, стимулирующие секрецию гистамина.

Механизмы аллергического воспаления тканей

Опосредованные IgE иммунные реакции можно по времени развития разделить на три типа. **Немедленная реакция** на попадание аллергена в органы-мишени, обусловленная обычно дегрануляцией тучных клеток и выделением готовых медиаторов воспаления. Она развивается в первые 10 мин после контакта с аллергеном и проходит через 1–3 ч. Острые реакции сопровождаются местным повышением сосудистой проницаемости, выходом белков из плазмы в ткани, отеком ткани, усилением кровотока, а также зудом, чиханьем, экспираторной одышкой и приступами боли в животе (в зависимости от места попадания аллергена).

Поздняя реакция возникает через несколько часов после воздействия аллергена, достигает максимума через 6–14 ч и разрешается через сутки. На коже эта реакция проявляется отеком, гиперемией и затвердением, в носу — заложенностью носа, а в легких — удушьем. Ткани инфильтрируются вначале нейтрофилами и эозинофилами, а затем базофилами, моноцитами, макрофагами и Th2-клетками. Для этого необходима усиленная экспрессия молекул адгезии на поверхности воспалительных клеток, а также лигандов этих молекул на эндотелиальных клетках, которая регулируется цитокинами. Через несколько часов после контакта с аллергеном выделяемый тучными клетками ФНО-α индуцирует появление на эндотелии Е-селектина, внутриклеточных (ICAM-1) и сосудистых (VCAM-1) молекул адгезии, что облегчает проникновение различных воспалительных клеток через эндотелий. Преимущественное накопление эозинофилов объясняется взаимодействием отдельных молекул адгезии на этих клетках (α4β1-интегрина или VLA-4) с VCAM-1, экспрессия которой на эндотелиальных клетках усиливается под действием ИЛ-4 и ИЛ-13.

Центральную роль в направлении миграции воспалительных клеток играют хемокины. Белки RANTES, макрофагальный воспалительный белок 1α, белки хемотаксиса моноцитов 3 и 4 являются хемоаттрактантами и для эозинофилов, и для

мононуклеаров, тогда как эотаксины относительно специфичны именно для эозинофилов. В очагах аллергического воспаления тканей позднего типа эти хемоаттрактанты обнаруживаются на эпителиальных клетках, макрофагах, лимфоцитах и эозинофилах. Блокада их действия значительно ослабляет направленную миграцию эффекторных клеток аллергического воспаления в ткани.

Наконец, при хронических аллергических заболеваниях воспаление тканей может сохраняться в течение нескольких дней или даже лет. Этому способствует ряд факторов, включая повторные контакты с аллергенами и микробными агентами и повторную стимуляцию тучных клеток, базофилов, эозинофилов и Th2-клеток. Цитокины, продуцируемые Th2-клетками (ИЛ-3, ИЛ-5 и ГМ-КСФ) препятствуют апоптозу эффекторных клеток воспаления и тем самым продлевают их жизнь. Имеются также данные о дифференцировке предшественников эозинофилов в тех тканях, куда они попадают. Под действием ИЛ-5 происходит самообновление эозинофилов, поддерживающих местное повреждение тканей. Характерной чертой хронического аллергического заболевания являются также необратимые изменения в органах-мишенях. При бронхиальной астме происходит утолщение стенок дыхательных путей с увеличением подслизистого слоя и гладких мышц, что с возрастом приводит к нарушению функций легких. При диффузном нейродермите перестройка кожи проявляется ее лихенизацией.

Цитокины, продуцируемые Th2-клетками, не только поддерживают аллергическое воспаление, но и участвуют в перестройке тканей, активируя их клетки. Так, ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-13 стимулируют секрецию слизи и вызывают метаплазию слизистых клеток; ИЛ-4 и ИЛ-13 стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез белков внеклеточного матрикса; ИЛ-5 и ИЛ-9 усиливают фиброз подслизистого слоя, обусловленный трансформирующим фактором роста-β, который продуцируется эозинофилами и фибробластами. Выделяемый эозинофилами и эпителиальными клетками ИЛ-11 также способствует фиброзу подслизистого слоя, усиливая отложение коллагена и накопление миофибробластов и фибробластов. Таким образом, однажды возникнув, аллергическая иммунная реакция сама себя поддерживает, что приводит к хроническому заболеванию у генетически предрасположенных лиц.

Генетическая основа атопии

Существует наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям. Однако при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, диффузный нейродермит и аллергический ринит, в развитии которых взаимодействуют наследственные и средовые факторы, крайне трудно выделить роль определенных генов. Клиническая картина при этих заболеваниях, по всей вероятности, определяется сложным взаимодействием многих генетических локусов, и характерная для любой атопической болезни вариабельность фенотипа зависит от изменений в каждом из этих локусов. Ситуация еще более осложняется тем, что разные аллергические заболевания могут иметь одни и те же генетические маркеры. Например, атопию часто выявляют по немедленной реакции на внутрикожное введение аллергенов и повышенному уровню IgE в крови, тогда как бронхиальная астма характеризуется повышенной реактивностью дыхательных путей. В основе аллергических заболеваний лежат изменения по крайней мере двух групп генов. Одни из них контролируют системные проявления атопии, общие для различных аллергических заболеваний (например, повышение синтеза IgE и эозинофилию), а другие определяют местные воспалительные реакции в отдельных органах-мишенях (например, в коже при диффузном нейродермите или в легких при бронхиальной астме). Исследование генома больных диффузным нейродермитом выявили ассоциацию этого заболевания с изменением в хромосомах 1q21, 3q21, 17q25 и 20p. Эти участки тесно связаны с известными локусами псориаза. Локус 1q21 содержит кластер генов, влияющих на дифференцировку эпидермиса.

Главные подходы к выявлению генов, ответственных за атопические болезни, включают 1) идентификацию генов-кандидатов, основанную на поиске полиморфизмов, способных изменять функцию или экспрессию известных генов, продукты которых участвуют в патогенезе атопии или воспаления; 2) позиционное клонирование специфических областей хромосомы, ассоциированных с наследованием болезни. Физическое картирование этих областей позволяет идентифицировать локализованные в них гены. Затем гены-кандидаты исследуют на предмет наличия мутаций или специфических полиморфизмов. Известно несколько генов-кандидатов, ассоциированных с атопическими

Таблица 198.1

Хромосомные локусы и гены-кандидаты при атопических болезнях

Хромосома	Продукты генов-кандидатов	Функции
1	ИЛ-10 Рецептор ИЛ-12	Противовоспалительный цитокин Индукция ИФН-γ
5q23–35	ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ГМ-КСФ Глюкокортикоидный рецептор Лейкотриен С4-синтаза β_2-адренорецептор Рецептор М-КСФ	Синтез IgE и реакция Th2-клеток Действие кортикостероидов Продукция лейкотриенов Сопряженный с G-белком рецептор β_2-агонистов Модуляция воспаления
6p21–23	MHC, TAP-1, TAP-2; ФНО-α	Представление антигенов; провоспалительный цитокин
10q	5-липоксигеназа	Продукция лейкотриенов
11q13	β-цепь FcεRI	Трансдукция сигналов в базофилах, тучных клетках и ДК
12q14–24	ИФН-γ; STAT-6; ФСК NO-синтаза	Ингибирование синтеза ИЛ-4; проведение сигнала от ИЛ-4; развитие тучных клеток, провоспалительный фермент
14q11–13	α-цепь TCR	Взаимодействие с пептидами MHC
16q11–12	Рецептор ИЛ-4	Переключение синтеза классов иммуноглобулинов на IgE, реакция Th2-клеток
17p12–q11.2	RANTES, эотаксин	Хемокины

болезнями (табл. 198.1). Сцепление и значительную ассоциацию с атопическими заболеваниями обнаруживают отдельные аллели генов на хромосомах 5, 6, 11, 12 и 14.

Хромосома 5. Сегмент 5q23–35 содержит несколько генов, возможно, причастных к патогенезу аллергических заболеваний. К ним относятся гены, кодирующие цитокины Th2-клеток (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ГМ-КСФ). В качестве кандидата особенно подробно исследован ген ИЛ-4. Замена цитозина на тимидин в положении 589 промоторной области гена ИЛ-4 приводит к появлению необычного сайта связывания фактора транскрипции NF-AT (ядерный фактор активированных Т-клеток), повышению сродства его связывания, усилению транскрипции гена ИЛ-4 и возрастанию продукции IgE. Это согласуется с важной ролью ИЛ-4 в развитии Th2-клеток и переключении синтеза классов иммуноглобулинов на синтез IgE. К другим генам этой хромосомы, способным влиять на развитие аллергических реакций, относятся гены синтазы лейкотриена С4, гены рецептора М-ГСФ, глюкокортикоидного рецептора и β_2-адренорецептора.

Хромосома 6. На этой хромосоме расположены гены, кодирующие HLA I и II классов, которые регулируют специфичность и интенсивность иммунного ответа на специфические аллергены. Здесь локализованы и гены, играющие центральную роль в процессе распознавания и представления антигенов, в том числе гены транспортеров, участвующих в обработке антигенов (TAP). Реакции IgE на специфические аллергены (такие, как антиген амброзии Amb a V и аллерген пылевого клеща Der p 1) сцеплены с определенными локусами HLA класса II. На хромосоме 6 находится и ген ФНО-α — главного цитокина, участвующего в привлечении клеток в очаг воспаления. Найдена ассоциация полиморфизмов гена ФНО-α с бронхиальной астмой.

Хромосома 11. Рядом исследований доказана связь атопии с сегментом 11q13. В качестве расположенного здесь гена-кандидата рассматривается ген, кодирующий β-субъединицу высокоаффинного рецептора IgE (FcεRI-β), которая ускоряет проведение внутриклеточного сигнала от этого рецептора. Обнаружена ассоциация нескольких генетических вариантов FcεRI-β с бронхиальной астмой, повышенной реактивностью бронхов и диффузным нейродермитом.

Хромосома 12. Бронхиальная астма и другие атопические заболевания связаны и с особенностями хромосомы 12. На ее длинном плече локализуется ряд генов-кандидатов — ИФН-γ, NO-синтазы, ФСК, STAT-6, ИФР-1 и β-субъединицы ядерного фактора-Y. ИФН-γ способствует развитию Th1-

клеток и угнетает функцию Th2-клеток; STAT-6 активируется ИЛ-4 и принимает участие в индукции переключения синтеза иммуноглобулинов на синтез IgE и дифференцировке Th2-клеток, а ФСК поддерживает пролиферацию и дифференцировку тучных клеток.

Другие хромосомы. На хромосоме 14 локализован ген α-цепи TCR, которая играет важную роль в распознавании аллергенов. Обнаружена выраженная ассоциация реакций IgE на ряд аллергенов и общего уровня IgE в сыворотке крови с некоторыми α-изотипами TCR, свидетельствующая о роли этого гена в модификации специфических реакций IgE. Найдена также связь между атопией и усиливающим функцию полиморфизмом гена α-субъединицы рецептора ИЛ-4, который расположен на хромосоме 16. Имеются данные и о связи бронхиальной астмы с сегментами 17p12–q11.2, где локализованы гены, кодирующие хемокины RANTES и эотаксин, которым принадлежит основная роль в привлечении эозинофилов в дыхательные пути при бронхиальной астме.

Гены могут влиять на течение аллергических заболеваний и иными путями, определяя, например, эффективность лечения кортикостероидами, β_2-адреномиметиками и средствами, изменяющими метаболизм лейкотриенов. По некоторым данным, присутствие глутамата в положении 27 β_2-адренорецептора ассоциировано с меньшей реактивностью дыхательных путей при бронхиальной астме. Присутствие глицина в положении 16 этого рецептора ассоциировано с ночным падением $ОФВ_1$. Полиморфизм промотора гена 5-липоксигеназы сказывается на синтезе лейкотриенов. Наконец, полиморфизм промотора гена ИЛ-4 с ускорением его транскрипции ассоциирован с резистентностью к кортикостероидам и тяжелым течением бронхиальной астмы. В связи с этим следует отметить, что совместное воздействие ИЛ-2 и ИЛ-4 придает Т-лимфоцитам резистентность к кортикостероидам.

Эпидемиология атопических болезней

Распространенность бронхиальной астмы, диффузного нейродермита и аллергического ринита увеличивается во всем мире, особенно в развитых странах. Согласно ряду эпидемиологических исследований, это увеличение связано с изменением окружающей среды и характером микробного воздействия на детей. Сторонники «гигиенической гипотезы» утверждают, что рост числа аллергических заболеваний в последние десятилетия отражает недостаточность стимуляции Th1-клеток вследствие общего ослабления иммунитета.

В западных странах практикуется «чистота» жизненных условий, малая рождаемость и широкое использование антибиотиков даже при легких заболеваниях. Антибиотики изменяют микробную флору в ЖКТ маленьких детей, делая ее менее эффективной в плане индукции реакций, опосредуемых Th1-клетками. Такое представление подтверждается недавними исследованиями, показавшими, что в ЖКТ годовалых детей в странах с меньшей распространенностью аллергических заболеваний присутствуют в основном лактобактерии, тогда как в странах с высокой распространенностью атопии у детей преобладают аэробные бактерии, такие как грамотрицательные палочки и *Staphylococcus aureus*. Более того, контакты детей друг с другом в детских садах снижают заболеваемость бронхиальной астмой, вероятно, вследствие распространения вирусных инфекций, которые, как известно, стимулируют иммунные реакции, опосредуемые именно Th1-клетками. Такие факторы в сочетании с загрязнением среды и наличием домашних аллергенов могут сдвигать иммунитет в сторону преобладания реакций, опосредуемых Th2-клетками, и тем самым увеличивать частоту аллергических заболеваний. Эти новые данные открывают и новые возможности иммуномодулирующей терапии, способствующей восстановлению баланса между Th1/Th2-реакциями и ослаблению воспаления при бронхиальной астме и других атопических болезнях.

Литература

Adkinson N. F., Bochner B. S., Busse W. W. et al. Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. — St. Louis: Mosby/Harcourt, 2002.

Busse W. W., Lemanske R. F. Jr. Asthma. N Engl J Med 2001; 344: 350–62.

Kay A. B. Allergy and allergic diseases. N Engl J Med 2001; 344: 30–7.

Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 399–408.

Schleimer R. P., Togias A. G. Systemic aspects of allergic inflammatory disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 191–310.

Глава 199

Диагностика аллергических заболеваний

Ден Аткинс (Dan Atkins), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

Аллергические заболевания возникают вследствие контакта со специфическими аллергенами, попадающими в сенсибилизированный организм с вдыхаемым воздухом, пищей, через кожу или путем инъекций. Возникающие при этом симптомы чаще всего связаны с поражением слизистой оболочки полости носа, глаз, легких, кожи и ЖКТ. Точная диагностика таких заболеваний требует тщательного выяснения анамнеза (включая контакты с факторами внешней среды) и проведения соответствующих провокационных проб.

Анамнез

Полный анамнез больного должен включать выяснение всех симптомов, времени их возникновения и длительности, контакты с обычными аллергенами и реакции на предшествующее лечение. Поскольку больные нередко страдают сразу несколькими аллергическими заболеваниями, следует проверить наличие аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы, крапивницы и диффузного нейродермита. Аллергические заболевания часто присутствуют и в семейном анамнезе, из которого можно получить указания на природу факторов, предрасполагающих ребенка к аллергии. Показано, что при аллергии у одного из родителей риск аллергических заболеваний у ребенка составляет 50%, а при аллергии у обоих родителей — 66%.

Для больного ребенка нередко характерны особенности поведения. Из-за зуда в носу и ринореи дети с аллергическим ринитом постоянно трут нос ладонью снизу вверх, что приводит к образованию на кончике носа **поперечной складки**. При аллергическом конъюнктивите дети обычно сильно трут глаза большим пальцем или кулаком. Частые попытки почесать нёбо языком вызывают **аллергическое поперхивание.** Важное значение имеют и такие симптомы, как лихорадка, односторонняя заложенность и гнойные выделения из носа, что указывает на другие заболевания.

Необходимо обращать внимание на время появления и обострения симптомов. Так, появление насморка после посещения детского сада скорее говорит об инфекции, чем об аллергии. При эпизодическом появлении острых симптомов важно выяснить условия, в которых они появляются, равно как и предшествующие обстоятельства. Например, если симптомы связаны с уборкой газонов, следует предположить аллергию на травы или грибы; если же они возникают при контакте с домашними животными, то очевидна повышенная чувствительность к аллергенам шерсти. Повторные реакции после приема определенной пищи наводят на мысль о пищевой аллергии. Если симптомы периодически обостряются и затухают, но постепенно прогрессируют и становятся более длительными, целесообразно проверить, не связано ли это с сезонным воздействием воздушных аллергенов.

Воздушные аллергены (пыльца растений или споры грибов), концентрация которых в разные сезоны различна, очень часто становятся причиной аллергических заболеваний. Совпадение симптомов с сезонным цветением местных растений и данные о концентрации пыльцы в воздухе помогают определить аллерген, к которому сенсибилизирован больной. На большей территории США деревья цветут ранней весной, травы — поздней весной и ранним летом, а водоросли — поздним летом и осенью. На севере США концентрация спор грибов в воздухе возрастает с установлением теплой погоды и достигает пика поздним летом, но вновь возрастает поздней осенью и зимой. В южных районах США споры и пыльца могут вызывать симптомы аллергии круглый год.

У ряда больных сезонные обострения отсутствуют. В этих случаях сенсибилизирующие аллергены следует искать в пылевых клещах, шерсти животных, тараканах и грибах. Некоторые виды грибов (например, *Aspergillus* и *Penicillium*) присутствуют в помещении, тогда как *Alternaria* может быть и внутри, и снаружи дома. В городах особую проблему составляют аллергены тараканов. Чувствительность к всесезонным аллергенам вовсе не исключает чувствительности к сезонным, и у таких больных постоянные симптомы лишь обостряются во время весеннего и осеннего цветения.

На природу аллергенов может указывать и возраст больных. Грудные дети впервые сенсибилизи-

руются аллергенами, постоянно присутствующими в их окружении — в клещах домашней пыли, шерсти животных и грибах. Сенсибилизация к сезонным аллергенам обычно развивается через несколько лет. Пищевая аллергия более распространена среди маленьких детей, проявляясь кожными, кишечными и (реже) дыхательными симптомами.

Следует проанализировать все сведения о предшествующем лечении аллергических заболеваний и составить список всех применявшихся лекарственных средств с учетом реакций на каждое из них. Если ранее проводилась иммунотерапия, то нужно выяснить ее длительность и эффективность. Эффективность противоаллергических средств подтверждает аллергическую природу заболевания.

Необходимо оценить состояние окружающей среды, обращая внимание на возможные источники аллергенов и/или раздражающих веществ, отмечая возраст и тип дома, температуру в нем, наличие увлажнителей или воздушных фильтров (центральных или портативных) и любые случаи затопления или нарушения водоснабжения. Усиленная подача теплого воздуха способствует раздуванию пыли, грибов и аллергенов животного происхождения. Дыхательные симптомы у больных могут быть связаны с раздражающим действием дыма из печей, каминов и керосиновых обогревателей. Повышенная влажность или аварии системы водоснабжения нередко усиливают действие клещей домашней пыли и грибов. Пылевые клещи, грибы и шерсть домашних животных часто накапливаются в коврах. Важно выяснить количество домашних животных и их положение в доме, уточнив место их сна. Особого внимания требует спальня, так как значительное время дети проводят именно в ней. Имеет значение срок использования и тип постельных принадлежностей, количество шерстяных игрушек, проветривание и появление в спальне домашних животных. Нужно выяснить, сколько в доме курящих и где они курят, а также осведомиться о занятиях, которые могли бы сопровождаться воздействием аллергенов или раздражителей дыхательных путей (пары краски, моющие средства, опилки, клей). Подобные сведения следует получить и о других помещениях, где дети проводят много времени — домах родственников, школьных классах и детских садах.

Физикальное обследование

О сужении дыхательных путей при бронхиальной астме судят на основании данных спирометрии или по МСВ. Обнаружив нарушение дыхательной функции, проводят пульс-оксиметрию. При рините или риноконъюнктивите следует выяснить, дышит ли ребенок ртом, возникают ли у него приступы чихания и сопения, трет ли он нос и глаза. Заложенность носа у грудных детей может затруднять их кормление; возможны аспирация пищи и гастроэзофагеальный рефлюкс. Во время осмотра следует обращать внимание на частоту и характер кашля, в каком положении тела кашель и сопение усиливаются. Для ребенка с бронхиальной астмой характерны застойный кашель, одышка в покое, втягивание податливых участков грудной клетки или хрипы. При диффузном нейродермите следят за расчесыванием пораженных участков кожи и степенью поражения.

Поскольку при тяжелой бронхиальной астме, равно как и при ее лечении кортикостероидами, ребенок может отставать в росте, необходимо регулярно фиксировать его рост. Плохая прибавка массы тела на фоне хронического нарушения дыхания требует немедленного исследования на муковисцидоз. Нужно определять АД, так как лечение кортикостероидами может сопровождаться его повышением. При обострении бронхиальной астмы отмечается парадоксальный пульс, определяемый по падению АД на вдохе более чем на 10 мм рт. ст. Падение АД более чем на 20 мм рт. ст. указывает на умеренную или тяжелую обструкцию дыхательных путей. Тахикардия может быть следствием как обострения бронхиальной астмы, так и применения β-адреностимуляторов или противоотечных средств. Сама по себе аллергия не сопровождается лихорадкой, и при ее наличии следует искать инфекцию.

Родители больного ребенка часто обеспокоены появлением у него синевато-серых или багровых пятен под нижними веками, что связано, по-видимому, с венозным застоем из-за отека слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (так называемые **аллергические круги под глазами**). При аллергии они наблюдаются у 60% больных, но почти в 40% случаев они бывают и в отсутствие аллергии. Часто при этом отмечают глубокие симметричные складки вдоль краев нижних век (**линии Денни**).

При аллергическом конъюнктивите поражаются обычно оба глаза. При осмотре конъюнктивы глазных яблок видна инъекция кровеносных сосудов и отек. В тяжелых случаях отек распространяется периорбитально, захватывая преимущественно нижние веки. Классические выделения из глаз при аллергическом конъюнктивите описывают как слизистые или вязкие. При весеннем обострении можно обнаружить гипертрофию сосочков конъюнктивы верхнего века. У детей с тяжелой бронхиальной астмой, получающих внутрь большие дозы кортикостероидов, повышен риск задней субкапсулярной катаракты. Постоянное трение глаз может приводить к кератоконусу (коническому выпячиванию роговицы).

У больных с диффузным нейродермитом осматривают уши, проверяя экзематозные изменения на них. У детей с аллергическим ринитом часто развивается средний отит, и поэтому для выявления жидкости в среднем ухе и исключения инфекции проводят отоскопию.

При аллергии часто обнаруживают поперечную складку на границе хрящевой и костной частей носовой перегородки, образующуюся вследствие частого трения носа. Следует проверить проходимость носовых ходов и наличие анатомических аномалий, таких как искривление носовой перегородки, гипертрофия слизистой оболочки, костные выросты или полипы. На наличие полипов, характерного признака муковисцидоза, может указывать ослабление или отсутствие обоняния. При аллергическом рините слизистая оболочка полости носа, как правило, бледная с фиолетовым оттенком, тогда как при обычном насморке она гиперемирована. Выделения из носа чаще жидкие и прозрачные. Гнойные выделения указывают на иную причину насморка. Болезненность при пальпации лобной и верхнечелюстной пазух свидетельствует о синусите.

Хейлит связан с сухостью губ из-за постоянного дыхания ртом и частым их облизыванием. Гипертрофия миндалин и аденоиды, как и сильный храп, позволяют предполагать обструктивное апноэ во сне. Следует проверить, не стекает ли слизь по задней стенке глотки, не гиперплазированы ли задние глоточные лимфатические узлы.

Степень нарушения дыхания при бронхиальной астме зависит от продолжительности и тяжести болезни. При легкой или компенсированной бронхиальной астме дыхание может быть нормальным. Однако у того же ребенка во время острого приступа обнаруживаются одышка, цианоз, участие вспомогательных мышц в дыхании, хрипы и удлинение времени выдоха. Одышка может быть связана не только с обострением болезни, но и со страхом или приемом β_2-адреностимуляторов. Хрипы в грудной клетке справа могут указывать на образование слизистых пробок и ателектаз правой средней доли легких. Односторонние хрипы после приступа кашля и удушья у маленького ребенка, ранее не страдавшего нарушением дыхания, свидетельствуют об аспирации инородного тела. Хрипы, прослушивающиеся только над гортанью, в сочетании со стридором на вдохе характерны для старших детей и подростков с дисфункцией голосовых связок. Увеличение переднезаднего диаметра грудной клетки при хронической бронхиальной астме указывает на значительный остаточный объем легких (эффект воздушной ловушки). При тяжелой бронхиальной астме у новорожденных и маленьких детей иногда видна бороздка вдоль нижних ребер у места прикрепления диафрагмы. Симптом барабанных палочек для неосложненной бронхиальной астмы нехарактерен, и выяснение его причины требует срочных дальнейших исследований.

У больных с аллергией необходимо осматривать кожу, чтобы убедиться в отсутствии крапивницы, отеков или диффузного нейродермита. Чаще всего в этих случаях обнаруживают **ксероз** (сухость кожи). На разгибательных поверхностях предплечий и бедер обычно находят **фолликулярный кератоз** — огрубление кожи и роговые пробки в устьях волосяных фолликулов. У некоторых больных резко выражены складки кожи на ладонях и стопах.

Диагностические пробы

Лабораторные исследования направлены на подтверждение диагноза и доказательство чувствительности именно к тем аллергенам, на которые указывает анамнез. Кроме того, такие исследования должны исключить другие возможные причины заболевания.

Пробы *in vitro*. Аллергические заболевания часто сопровождаются повышением числа эозинофилов в крови и тканях-мишенях. Эозинофилия (число эозинофилов в крови более 450 в 1 мкл) —

наиболее характерный показатель. У больных, сенсибилизированных к аллергенам пыльцы деревьев, трав и водорослей, наблюдается сезонное увеличение содержания эозинофилов в крови. Некоторые инфекции и системное применение кортикостероидов могут предотвращать увеличение числа этих клеток. Иногда (например, при аллергии на лекарственные средства или эозинофильных пневмониях) эозинофилы в большом количестве скапливаются только в органах-мишенях, тогда как в крови эозинофилия отсутствует. Возрастание числа эозинофилов характерно не только для аллергии, но и для многих других состояний (бокс 199.1).

На наличие эозинофилов часто исследуют отделяемое из носа и бронхов. Эозинофилы в мокроте — классический признак бронхиальной астмы. Повышенное число эозинофилов в мазках слизи из носа при окраске по Ханселу — более чувствительный показатель аллергического ринита, чем эозинофилия в крови, к тому же позволяющий отличить аллергический ринит от других видов насморка. У маленьких детей критерием аллергического ринита служит присутствие в слизи из носа более 4% эозинофилов (от общего числа клеток), тогда как у подростков и взрослых лиц число эозинофилов должно превышать 10%. Обнаружение эозинофилов в слизи из носа имеет значение и для терапии, поскольку позволяет предвидеть эффективность кортикостероидных аэрозолей.

Для аллергии характерен повышенный уровень IgE в крови, так как именно IgE-антитела участвуют в аллергических реакциях. Уровень IgE измеряют в международных единицах (МЕ); 1 МЕ эквивалентна 2,4 нг этого иммуноглобулина. Материнский IgE не проходит через плаценту. Синтез IgE у плода начинается на 11-й неделе внутриутробной жизни. Однако из-за отсутствия аллергенов во время беременности его концентрация у новорожденных мала. В течение первого года жизни уровень IgE в сыворотке крови нарастает, достигая пика к 10 годам, а затем постепенно снижается. Помимо возраста, его уровень

◆ **Бокс 199.1.** Состояния, сопровождающиеся эозинофилией

Физиологические
- Недоношенность
- Перекармливание грудных детей
- Семейная эозинофилия

Инфекции
- Паразитарные (при тканевых гельминтозах — трихинеллезе, стронгилоидозе, пневмоцистозе, филяриатозе, цистицеркозе, кожном и висцеральном синдроме larva migrans, эхинококкозе)
- Бактериальные (бруцеллез, туляремия, фелиноз, хламидиоз)
- Грибковые (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидоз, аллергический бронхолегочный аспергиллез)
- Микобактериальные (туберкулез, проказа)
- Вирусные (гепатиты A, B, C, вирус Эпштейна–Барр)

Заболевания дыхательных путей
- Аллергические (ринит, бронхиальная астма)
- Синдром Леффлера
- Экзогенный альвеолит
- Эозинофильная пневмония
- Интерстициальная эозинофилия легких

Кожные болезни
- Диффузный нейродермит
- Пузырчатка
- Герпетиформный дерматит
- Эозинофильный пустулезный фолликулит у грудных детей
- Эпизодический отек Квинке и крапивница
- Диффузный эозинофильный фасциит
- Синдром Уэллса
- Болезнь Кимура

Онкологические заболевания
- Опухоли (легких, ЖКТ, матки)
- Болезнь Ходжкина
- Лейкоз
- Миелофиброз

Нарушения иммунитета
- Т-клеточные иммунодефициты
- Синдром гиперпродукции IgE (синдром Иова)
- СВО
- РТПХ
- Лекарственная болезнь
- После облучения
- После спленэктомии

Эндокринные нарушения
- После адреналэктомии
- Первичная надпочечниковая недостаточность
- Пангипопитуитаризм

Сердечно-сосудистые заболевания
- Эндокардит Леффлера
- Врожденные пороки сердца
- Аллергический васкулит кожи

Желудочно-кишечные расстройства
- Аллергия к белкам молока
- Болезнь Крона
- Эозинофильный эзофагит
- Эозинофильный гастроэнтерит

зависит от генетических факторов, расы, пола, некоторых заболеваний и воздействия табачного дыма и аллергенов. У больных с аллергией уровень IgE в сыворотке в сезон цветения и сразу после него возрастает в 2–4 раза, затем постепенно снижается, чтобы вновь возрасти в следующий сезон. При диффузном нейродермите его уровень обычно выше, чем при бронхиальной астме, а при астме — выше, чем при аллергическом рините. Однако эти показатели частично совпадают со значениями у лиц без аллергии и поэтому имеют малое диагностическое значение. Действительно, примерно у 50% больных с аллергическими заболеваниями общий уровень IgE находится в пределах нормальных колебаний. Тем не менее при подозрении на аллергический бронхолегочный аспергиллез следует определять этот показатель, и в тех случаях, когда общая концентрация IgE в сыворотке превышает 1000 нг/мл, диагноз можно считать доказанным. У таких больных целесообразно длительно следить за уровнем IgE, так как при адекватной терапии он может снижаться, но при обострениях вновь возрастать. Общее содержание IgE в крови повышено и при некоторых неаллергических заболеваниях (бокс 199.2).

Присутствие IgE, специфичного для данного аллергена, можно доказать с помощью кожных проб *in vivo*, а также путем определения уровня аллергенспецифического IgE в сыворотке *in vitro* (табл. 199.1). Чаще всего с этой целью проводят **радиоаллергосорбентный тест**. Небольшое количество сыворотки крови больного инкубируют с отдельными аллергенами на твердой фазе. После отмывания связанный с аллергеном IgE больного инкубируют с мечеными антителами к IgE человека, которые взаимодействуют с аллергенспецифическим IgE больного. Избыток меченых антител смывают и по радиоактивности определяют количество связанного аллергенспецифического IgE больного. Современные модификации этого теста сводятся к применению прочнее связывающей аллерген твердой фазы, замене радиоактивной метки в анти-IgE-антителах на ферментную и использованию калибровочной кривой, позволяющей выражать результаты количественно.

Основные преимущества таких тестов по сравнению с кожными пробами заключаются в их безопасности для больного и в том, что их результаты не зависят от патологических изменений кожи и лекарственных средств. В целом результаты, получаемые в обоих случаях, совпадают, но радиоаллергосорбентные тесты менее чувствительны. Поэтому при наличии в анамнезе реакций на пищевые аллергены, укусы насекомых, лекарственные средства или резину нужно проводить кожные пробы, даже при отрицательных результатах радиоаллергосорбентных тестов.

◆ **Бокс 199.2.** Неаллергические заболевания, сопровождающиеся повышением концентрации IgE в сыворотке крови

Паразитарные инфекции
- Аскаридоз
- Капилляриоз
- Эхинококкоз
- Фасциолез
- Филяриатоз
- Анкилостомоз
- Онхоцеркоз
- Парагонимоз
- Шистосомоз
- Стронгилоидоз
- Трихиноз
- Висцеральный синдром larva migrans

Прочие инфекции
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез
- Системный кандидоз
- Кокцидиоидоз
- Цитомегаловирусный мононуклеоз
- Инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна–Барр)
- Проказа

Иммунодефициты
- Синдром гиперпродукции IgE
- Избирательная недостаточность IgA
- Синдром Незелова
- Гипоплазия тимуса (аномалия Ди Джорджи)

Новообразования
- Болезнь Ходжкина
- IgE-миелома

Прочие патологические состояния
- Ожоги
- Муковисцидоз
- Хронический дерматит кончиков пальцев
- Стрептококковая узловатая эритема,
- Синдром Гийена–Барре
- Первичный легочный гемосидероз
- Лекарственный интерстициальный нефрит
- Болезнь Кавасаки
- Заболевания печени
- Буллезная пузырчатка
- Детский узелковый полиартериит
- Ревматоидный артрит

Таблица 199.1

Определение специфического IgE с помощью радиоаллергосорбентного теста* и кожных проб

Характеристика теста	Кожная проба	Радиоаллергосорбентный тест
Риск аллергической реакции	Да	Нет
Чувствительность**	Высокая	Менее высокая
Влияние антигистаминных средств	Да	Нет
Влияние кортикостероидов	Обычно нет	Нет
Влияние обширного дерматита или дермографизма	Да	Нет
Удобство для больного	Нет	Да
Широкий выбор антигенов	Да	Нет
Быстрое получение результатов	Да	Нет
Высокая стоимость	Нет	Да
Полуколичественные результаты	Нет	Да
Нестабильность аллергенов	Да	Нет
Очевидность результатов для больного	Да	Нет

* Радиосорбентный тест как пример других тестов *in vitro*.

** Более высокая чувствительность кожных проб делает их более надежными при выявлении аллергии, грозящей анафилактическим шоком (например, гиперчувствительности к пенициллину или ядам насекомых), когда требуется максимальная чувствительность.

Пробы *in vivo*. Основной метод *in vivo*-диагностики аллергических заболеваний — кожные пробы с аллергенами. В коже больного присутствуют тучные клетки, высокоаффинные рецепторы которых прочно связаны со специфичными к аллергену IgE-антителами. Внутрикожное введение небольшого количества аллергена, к которому сенсибилизированы больные, приводит к его перекрестному связыванию с аллергенспецифическими антителами на поверхности тучных клеток и активации последних. Активированные тучные клетки выделяют множество предсуществующих и заново синтезируемых медиаторов, действующих на окружающие ткани. Наибольшую роль среди медиаторов, вызывающих немедленную реакцию кожи, играет гистамин. На месте введения аллергена появляется участок гиперемии с волдырем в центре. Эта реакция развивается быстро, достигает максимума примерно через 20 мин, а еще через 20–30 мин исчезает. Однако у некоторых больных через 6–12 ч вновь возникает менее отграниченный отек на гиперемированном участке кожи. Эта *поздняя реакция* обычно исчезает через сутки. В биоптатах в местах поздней реакции обнаруживается воспалительный инфильтрат, содержащий Т-лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы. Аналогичная поздняя реакция, по-видимому, развивается после воздействия аллергена и в других органах (слизистой оболочки полости носа, легких).

У детей первую кожную пробу проводят с помощью скарификационной методики. Через нанесенную на кожу каплю аллергена тонкой иглой слегка царапают или покалывают кожу, что обеспечивает проникновение небольшого количества аллергена в эпидермис. При отрицательном результате такой пробы, но подозрительном анамнезе можно провести внутрикожную пробу. Иглой 26-го диаметра в кожу предплечья вводят 0,01–0,02 мл разведенного экстракта аллергена. Эта методика более чувствительна и позволяет использовать в 100–1000 раз меньшую концентрацию аллергена. Проводить внутрикожную пробу с пищевыми аллергенами не рекомендуется, так как это может вызвать анафилактический шок. При высокой концентрации экстракта (1:100) вместо аллергической реакции можно получить простое раздражение. Хотя скарификационная проба менее чувствительна, ее результаты лучше согласуются с симптомами естественного воздействия аллергена.

Помимо обычных домашних аллергенов часто используют набор аллергенов, характерных для данного географического региона. Однако число кожных проб следует ограничивать теми аллергенами, на которые указывает анамнез. Положительные и отрицательные результаты проб необходимо контролировать пробами с гистамином и физиологическим раствором. Проба с физиологическим раствором (отрицательный контроль) позволяет убедиться, что у больного отсутствует уртикарный дермографизм и что реакция не вызвана простым давлением на чересчур чувствительную кожу. Проба же с гистамином (положительный контроль) должна доказать чувствительность кожи к гистамину. Антигистаминные и адренергические средства (эфедрин и адреналин) подавляют кожные аллергические реакции, и их следует отменять за определенный срок до проведения проб. Длительный прием кортикостероидов также может сни-

жать реактивность кожи, так как при этом в ткани уменьшается количество тучных клеток и выделение ими медиаторов воспаления.

В ряде случаев в клинике используют провокационные пробы с целью выявления связи между воздействием аллергена и развитием симптомов заболевания, воздействуя аллергенами на кожу, конъюнктиву, слизистую оболочки полости носа или рта, ЖКТ или легкие. Реактивность бронхов проверяют, заставляя больного вдыхать экстракты аллергена в возрастающих концентрациях и следя за обструкцией дыхательных путей по клиническим признакам или по показателям легочной функции. Согласно большинству исследований, результаты такой пробы соответствуют данным, получаемым с помощью кожных проб и/или тестов *in vitro*. Риск тяжелого бронхоспазма, большие затраты времени, экономические соображения и необходимость присутствия опытного персонала ограничивают проведение провокационных проб научно-исследовательскими целями.

В настоящее время для оценки реактивности бронхов чаще всего используют провокационную **пробу с метахолином**, который вызывает резкое сужение бронхов у больных бронхиальной астмой, но не у здоровых людей. После исходной спирометрии начинают ингаляцию метахолина в возрастающих концентрациях, пока $ОФВ_1$ не упадет на 20%. В отсутствие реакции на максимальную концентрацию метахолина (25 мг/мл) проба считается отрицательной.

Пробы на пищевую аллергию проводят, чтобы выявить конкретные продукты, вызывающие симптомы заболевания, если они присутствуют в диете больного. Используют те пищевые продукты, которые вызывают подозрение при опросе или по результатам кожных проб и/или тестов *in vitro*. Пробы на пищевую аллергию можно проводить открытым, слепым, двойным слепым или двойным слепым и плацебо-контролируемым методом с постепенным (через определенные интервалы) увеличением количества подозреваемого продукта до возникновения симптомов или до полного насыщения. Из-за риска тяжелых осложнений такие пробы следует проводить лишь при наличии специального оборудования (в том числе для сердечно-легочной реанимации) и опытного персонала, умеющего справляться с анафилактическими реакциями.

Литература

Beltrani V. S. The clinical spectrum of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 587–96.

Chusid M. J. Eosinophilia in childhood. Immunol Allergy Clin North Am 1999; 19: 327–46.

Middleton E., Reed C. E., Ellis E. F. et al. (eds.) Allergy: Principles & Practice, 5th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.

Ownby D. R. Skin tests in comparison with other diagnostic methods. Immunol Allergy Clin North Am 2001; 21: 355–67.

Tripathi A., Patterson R. Clinical interpretation of skin test results. Immunol Allergy Clin North Am 2001; 21: 291–300.

Глава 200

Принципы лечения аллергических заболеваний

Дэн Аткинс (Dan Atkins), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

Основные принципы лечения аллергических заболеваний сводятся к устранению контакта с аллергенами и симптомов, возникающих при их остром или хроническом воздействии. У больных, резистентных к таким мерам, можно попытаться использовать методы десенсибилизации.

Оздоровление окружающей среды

Бо, льшую часть своего времени дети проводят в закрытых помещениях — дома, в школе, в детском саду или в гостях у друзей и родственников. Из-за дороговизны земли и коммуникаций дома сейчас располагают все теснее друг к другу, что приводит к уменьшению воздухообмена в них. В результате в жилых помещениях повышается влажность и возрастает концентрация аллергенов и раздражающих веществ. По данным эпидемиологических исследований, основные источники аллергенов — домашняя пыль, кошки и тараканы, но к ним относятся и другие домашние животные, насекомые и грибы, а также табачный дым.

Известно более 30 тыс. видов клещей, но **пылевыми клещами** обычно называют только *Derma-*

tophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae и *Euroglyphus maynei.* Они поглощают воздух и водяные пары через кожу и поэтому очень чувствительны к снижению влажности и перепадам температуры. Регулярная влажная и прохладная уборка продлевает их жизнь. При падении относительной влажности ниже 50% они погибают. Питаясь клеточным детритом животных и человека, они скапливаются в матрацах, постелях, коврах и драпировках. Такие клещи присутствуют также в муке и смесях для выпечки. Описаны случаи анафилаксии у людей, поевших вафли или блины из зараженной муки. Аллергены содержатся в основном в экскрементах клещей — остатках переваренной пищи и пищеварительных ферментах, заключенных в проницаемую оболочку. По размерам (10–40 мкм), количеству аллергенов и способности быстро высвобождать их при контакте с влажными слизистыми оболочками клещевые экскременты сходны с цветочной пыльцой. В новой мебели клещи сохраняются не менее 2 лет, а их аллергены в домашних условиях остаются стабильными до 4 лет. Обычно в воздухе помещений таких аллергенов мало, но при уборке пылесосом без пылесборника или встряхивании постели они попадают в воздух в большом количестве, хотя и быстро оседают. Контакт с аллергенами, вероятно, происходит во время сна на зараженной подушке или матраце, а также в дневное время, когда их концентрация в воздухе достаточно велика. Исследования показывают, что эти аллергены оказывают сенсибилизирующее действие уже при концентрации 2 мкг на 1 г домашней пыли, а симптомы заболевания возникают при их концентрации 10 мкг/г.

Количество аллергенов пылевых клещей можно значительно снизить, уделяя особое внимание чистоте спальни и постели, так как именно здесь ребенок проводит бо¸льшую часть времени. Подушки, перины и пружинные матрацы следует покрывать непроницаемыми для аллергенов покрывалами и еженедельно удалять с них пыль. Простыни и обивку матраца нужно еженедельно стирать в горячей (выше 45 °С) воде. Рекомендуется тщательно убирать комнату, протирать книги, чистить занавески и игрушки. Ковры и мягкую мебель нужно еженедельно чистить пылесосом с двойным пылесборником. Эффективность инсектицидов и денатурирующих средств сомнительна, а их применение не всегда возможно. Ковры из спальни лучше вообще убрать. Относительная влажность в доме должна быть ниже 50%, а кондиционер в летние месяцы должен работать в соответствующем режиме.

Во многих странах более 50% семей держат в доме животных, чаще всего кошек и собак, причем кошки считаются более частой причиной сенсибилизации детей, чем собаки. Основные источники аллергенов кошек, собак, лошадей и коров — их шерсть, перхоть и слюна; аллергены грызунов присутствуют главным образом в их моче. Содержащиеся в воздухе кошачьи аллергены по большей части представляют собой мельчайшие частички диаметром 7 мкм. До 30% воздушных кошачьих аллергенов имеют диаметр менее 5 мкм. Поэтому они не задерживаются в носу, а попадают в дыхательные пути. При хождении по ковру или сидении на мягкой мебели, при работе отопительных и вентиляционных систем эти частицы поднимаются в воздух и остаются в нем довольно долго. Главный кошачий аллерген, **Fel d 1**, представляет собой сильно заряженный белок, легко прилипающий к поверхностям стен, ковров и мягкой мебели. Кошки разносят его по общественным зданиям, включая школы, откуда он попадает и в дома, где кошек нет. В помещениях с кошками концентрация Fel d 1 колеблется от 8 мкг до 1,5 мг на 1 г пыли, а в квартирах без кошек — от 0,2 до 80 мкг/г. Сенсибилизация к кошачьим аллергенам происходит при их концентрации 1–8 мкг/г. Совсем избавиться от этих аллергенов практически невозможно.

Самый эффективный способ снижения их количества — удаление кошки из дома, хотя, если в доме остаются ковры и мягкая мебель, должно пройти более 6 мес., прежде чем уровень кошачьих аллергенов сравняется с таковым в доме, где никогда не было кошки. К сожалению, советы удалить кошку или держать ее вне дома часто игнорируют. Кошачьи аллергены легче клещевых и дольше остаются в воздухе. Снизить их содержание можно с помощью высокоэффективного воздухоочистителя. Другие способы включают регулярное мытье кошек и недопущение их в спальню. Кошку нельзя пускать и в другие помещения, в которых больной ребенок проводит много времени. Следует также регулярно убирать помещения пылесосом с высокоэффективным воздушным фильтром и двойным пылесборником. Аналогичные меры принимают для устранения аллергенов и других животных, хотя эффективность таких мер нуждается в подтверждении.

Еще одним источником домашних аллергенов могут быть насекомые, мыши и крысы. Важный фактор риска бронхиальной астмы у детей — тараканы. Установлено, что при высоком уровне тараканьих аллергенов в спальне вызывать врача и госпитализировать чувствительных к этим аллергенам детей приходится чаще, чем в случаях больных, у которых бронхиальная астма связана с другими аллергенами. Рекомендуется тщательно заделывать щели в полу и стенах, убирать остатки пищи, устранять неисправность кранов, чаще протирать кухонную мебель, использовать ловушки или химические средства против тараканов.

Необходимо снизить содержание в воздухе веществ, раздражающих дыхательные пути. Пассивное курение ухудшает течение бронхиальной астмы и аллергического ринита. Поэтому следует убедить родственников больного ребенка отказаться от курения и категорически запретить им курить в доме. Нельзя пользоваться дровяными печами и каминами, а также керосиновыми обогревателями.

Аллергены пыльцы и грибов присутствуют в основном вне дома, но в теплое время года их уровень возрастает и в помещениях. Зимой, когда содержание грибных аллергенов снаружи очень мало, в домах преобладают *Aspergillus* и *Penicillium*. Грибы часто растут в сырых подвалах, и любое повышение влажности в доме способствует их размножению. Поэтому относительная влажность в помещениях не должна превышать 50%, загрязненные ковры следует убрать, а любые увлажняемые поверхности в ванной и на кухне, а также мусорные ведра необходимо промывать детергентом или 5% хлорной известью. Сырые подвалы нужно осушить, исключив любую возможность скопления воды в доме и убрав из него все, на чем могут расти грибы. В летние месяцы, когда содержание аллергенов снаружи достигает своего пика, следует держать двери и окна закрытыми (фильтруя наружный воздух с помощью кондиционера), а белье сушить в сушильном аппарате, а не на веревке. В периоды высокой концентрации пыльцы в наружном воздухе нужно ограничить пребывание ребенка вне дома, в необходимых случаях использовать защитную маску. Больным нельзя разрешать подстригать траву или сгребать опавшие листья. После игр на улице следует тщательно мыть руки, чтобы не занести пыльцу в глаза и нос, а перед сном мыть голову, чтобы не пачкать постель. Днем кровать должна быть застлана покрывалом.

Фармакотерапия

Адренергические средства стимулируют поверхностные α- и β-адренорецепторы клеток в тканях-мишенях. Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Стимуляция α-адренорецепторов, как правило, активирует клетки, вызывая, в частности, сужение сосудов, тогда как стимуляция β-адренорецепторов сопровождается ингибиторными реакциями, например расширением бронхов. Среди α-адренорецепторов различают α_1- и α_2-рецепторы, причем у человека имеются три подтипа α_1- и три подтипа α_2-рецепторов; β-адренорецепторы также подразделяются на три подтипа — β_1, β_2 и β_3. Все эти рецепторы по-разному представлены в разных тканях. Физиологическая реакция ткани на адренергические средства зависит от преобладания в ней тех или иных подтипов адренорецепторов, их связывающей способности и количества. Препаратом выбора при анафилаксии является адреналин, поскольку он обладает и α- и β-адренергическими свойствами.

Эффективность α-адренергических средств при аллергическом рините обусловлена стимуляцией α_1-рецепторов посткапиллярных венул и α_2-рецепторов прекапиллярных артериол, что приводит к сужению сосудов, снимая отек слизистой оболочки и заложенность носа. К назначаемым внутрь противоотечным средствам относятся псевдоэфедрин, фенилэфрин и фенилпропаноламин. Их применяют отдельно или вместе с антигистаминными препаратами в жидкой и таблетированной форме, в том числе в виде депо-препаратов. Псевдоэфедрин и фенилпропаноламин всасываются быстро и полно, тогда как биодоступность фенилэфрина (наименее эффективного средства) составляет примерно 38%. Максимальная концентрация этих веществ в плазме достигается через 0,5–2 ч после их приема, но прямая корреляция противоотечного эффекта с их уровнем в плазме отсутствует. Псевдоэфедрин и фенилпропаноламин выводятся почками преимущественно в неизмененном виде. При артериальной гипертонии, ИБС, глаукоме и нарушениях обмена веществ (таких, как сахарный диабет и гипертиреоз) противоотечные средства применять нельзя. Побочные эффекты этих препаратов включают возбуждение, головную боль, сердцебиение, тахикардию, сердечные аритмии, повышение АД, тошноту, рвоту и задержку мочи.

Сосудосуживающие средства (фенилэфрин, оксиметазолин, нафтазолин, тетрагидрозолин и ксилометазолин) выпускаются и в виде спреев для местного применения. Однако эффект таких спреев неустойчив, и застойные явления в носу быстро возобновляются. В этих случаях на 2–3 дня следует отказаться от орошения носа.

При бронхиальной астме давно используют β-адреностимуляторы, обладающие мощным бронхорасширяющим действием. В настоящее время существуют средства, избирательно стимулирующие β_2-адренорецепторы. Они слабее расширяют бронхи и действуют преимущественно на сердце. Кроме того, они способствуют очищению бронхов от слизи, снижают проницаемость мелких сосудов, тормозят передачу импульсов по холинергическим нервам и уменьшают секрецию медиаторов воспаления тучными клетками, базофилами и эозинофилами. Эти средства можно принимать внутрь или вводить путем ингаляции или инъекций. Обычно предпочитают ингаляцию, поскольку при таком способе введения они действуют быстрее и вызывают меньше побочных действий. К побочным эффектам β_2-адреностимуляторов относятся тремор, сердцебиения, тахикардия, аритмии, возбуждение ЦНС, гипергликемия, гипокалиемия, гипомагниемия и преходящая гипоксия (вследствие усиления перфузии недостаточно вентилируемых участков легких).

Антихолинергические средства. Эти вещества ингибируют рефлексы, опосредуемые блуждающим нервом, препятствуя взаимодействию ацетилхолина с мускариновыми рецепторами. Чаще всего используют ипратропиума бромид — четвертичный амин, который плохо всасывается слизистыми оболочками и почти не проникает через гематоэнцефалический барьер. В качестве бронходилататора он действует медленнее ингаляционных β_2-адреностимуляторов и поэтому для неотложных ситуаций не пригоден. Ипратропиум вдыхают через ингалятор-дозатор (18 мкг за 1 вдох) или в виде 0,02% раствора через небулайзер (500 мкг/2,5 мл). Ингаляционные антихолинергические средства обладают очень слабыми побочными эффектами, но иногда вызывают кашель.

Аэрозоль ипратропиума (0,03–0,06%) уменьшает выделения из носа и при хроническом неаллергическом насморке, и при обычной простуде, а также при раздражении слизистой оболочки, в том числе холодным воздухом. Ипратропиум практически не влияет на такие симптомы аллергического ринита, как чиханье, заложенность носа или зуд, и поэтому в легких случаях его не применяют. При использовании аэрозоля иногда возникает ощущение сухости в носу и носовое кровотечение.

Антигистаминные средства. Гистамину и его эффектам принадлежит центральная роль в развитии симптомов аллергии. Поэтому для лечения аллергических заболеваний часто применяют антигистаминные средства. Действие гистамина опосредуется его взаимодействием с тремя рецепторами — H_1, H_2 и H_3. Наиболее значимые для аллергического воспаления эффекты гистамина (боль, зуд, вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладких мышц, образование слизи, а также стимуляция окончаний парасимпатических нервов и рефлексов) обусловлены его связыванием с H_1-рецепторами. Ген H_1-рецептора у человека локализован в дистальном отделе короткого плеча хромосомы 3. Антимускариновое действие некоторых H_1-блокаторов может объясняться 45%-й гомологией H_1-рецептора с мускариновым рецептором человека. H_1-блокаторы, связываясь с соответствующими рецепторами, обратимо препятствуют их активации и конкурентно ингибируют эффекты гистамина. Поэтому они более эффективны при профилактическом введении в таких дозах и с такими интервалами, которые обеспечивают постоянное насыщение рецепторов гистамина в тканях-мишенях.

Антагонисты H_1-рецепторов по своей структуре подразделяются на шесть классов (табл. 200.1). Кроме того, различают антагонисты I и II поколения. Первые липофильны, проникают через гематоэнцефалический барьер и влияют на ЦНС. Антагонисты II поколения в силу своих размеров, заряда и липофобности не проходят через гематоэнцефалический барьер и практически не действуют на ЦНС, поэтому их седативные эффекты выражены гораздо слабее. И те и другие препараты выпускаются для приема внутрь. Некоторые из препаратов I поколения продаются без рецепта. Единственный антигистаминный препарат, выпускаемый в форме аэрозоля для орошения слизистой оболочки полости носа, — азеластин. Он начинает действовать уже через 15–30 мин. Аэеластин всасывается в кровь, проникает через гематоэнцефалический барьер и может влиять на ЦНС. Поэтому у детей моложе 12 лет его не применяют.

Таблица 200.1

Классификация антигистаминных препаратов (H_1-антагонистов)

Класс	Примеры
Этилендиамины	
I поколение	Антазолин, пириламин, трипеленамин
Класс II. Этаноламины	
I поколение	Карбиноксамин, клемастин, дифенгидрамин
Класс III. Алкиламины	
I поколение	Бромфенирамин, хлорфенирамин, трипролидин
II поколение	Акривастин
Класс IV. Пиперазины	
I поколение	Циклизин, гидроксизин, меклизин
II поколение	Цетиризин
Класс V. Пиперидины	
I поколение	Азатадин, ципрогептадин
II поколение	Фексофенадин, лоратадин
Класс VI. Фенотиазины	
I поколение	Метдилазин, прометазин

Препараты для приема внутрь хорошо всасываются, и их уровень в крови достигает максимума примерно через 2 ч. В тканях обычно создается высокая их концентрация, чем, вероятно, и объясняется подавление образования волдырей и гиперемии, даже на фоне значительного снижения уровня этих соединений в сыворотке. Большинство антигистаминных средств разрушается печеночной ферментной системой цитохрома P450. Поэтому при болезнях печени или одновременном приеме ингибиторов этой системы (эритромицина и других макролидных антибиотиков, ципрофлоксацина, кетоконазола, итраконазола и таких антидепрессантов, как нефазодон и флувоксамин) H_1-блокаторы дольше задерживаются в организме. При распаде некоторых из них (например, гидроксизина и лоратадина) образуются биологически активные метаболиты. Выведение фексофенадина и цетиризина замедляется при нарушении функции почек; цетиризин дольше сохраняется в организме при дисфункции печени.

H_1-блокаторы весьма эффективны при сезонном и постоянном аллергическом риноконъюнктивите (см. гл. 201). Они облегчают симптомы насморка в большей степени, чем кромолин, но значительно менее эффективны, чем местно применяемые кортикостероиды. Смягчение симптомов аллергического ринита наблюдалось при комбинированном использовании H_1-блокаторов с противоотечными средствами или интраназальными стероидами. Существует множество таких комбинированных препаратов. H_1-блокаторы помогают также при острой и хронической крапивнице и отеке Квинке. Их положительный эффект при бронхиальной астме связан, вероятно, лишь с облегчением носового дыхания.

При аллергических заболеваниях у детей обычно используют H_1-блокаторы II поколения, поскольку они не менее эффективны, но практически лишены седативного и антихолинергического действия. Кроме того, большинство средств II поколения можно применять всего 1 раз в сутки. Однако продолжают использовать и препараты I поколения, так как они широко доступны и более дешевы. К наиболее частым побочным эффектам H_1-блокаторов I поколения относится атаксия и блокада холинергической системы. Последняя может проявляться сухостью слизистых оболочек полости рта и глаз, задержкой мочи, запором, возбуждением, раздражительностью, сердцебиениями и тахикардией. Удлинение интервала *Q–T* и желудочковая тахикардия (трепетание/мерцание) наблюдались и при применении двух препаратов II поколения, поэтому они сняты с продажи. Те же, которые используются в настоящее время, на сердце не действуют.

Хромоны. В лечении аллергических заболеваний используются два хромона — кромолин (динатриевая соль 1,3-*бис*(2-карбоксихромон-5-илокси)-2-гидроксипропана) и недокромил (пиранохинолиндикарбоновая кислота). При приеме внутрь всасывается не более 1% дозы этих веществ. В организме они не разрушаются и примерно в равных долях выводятся печенью и почками. Хромоны следует применять местно, нанося их на слизистую оболочку пораженного органа. Оба вещества блокируют дегрануляцию тучных клеток и выделение ими медиаторов воспаления. Они противодействуют активации эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток, а также ингибируют активность афферентных неадренергических нехолинергических нервных волокон С-типа. При активации тучных клеток оба вещества препятствуют накоплению в них свободного кальция и способствуют фосфорилированию белка, напоминающего моезин, который блокирует выделение медиаторов

воспаления. Однако механизм действия хромонов изучен недостаточно.

При профилактическом применении кромолин и недокромил блокируют как раннюю, так и позднюю фазу аллергических реакций. Они предотвращают гиперреактивность бронхов, вызываемую аллергенами, равно как и сезонное (неспецифическое) повышение чувствительности бронхов. При длительном применении оба вещества снижают реактивность бронхов. Они не расширяют дыхательные пути, но препятствуют их сужению под действием аллергенов, атмосферных и промышленных загрязнителей, при физической нагрузке, вдыхании холодного воздуха и т. д.

Кромолин и недокромил в качестве профилактических средств лучше всего действуют при легкой аллергической, или экзогенной, бронхиальной астме, но могут ослаблять симптомы и неаллергической, или эндогенной, бронхиальной астмы. Поскольку они не расширяют бронхи, при острых приступах астмы их не применяют. Недокромил действует сильнее кромолина. При бронхиальной астме кромолин используют в виде 1% раствора (20 мг/2 мл) для вдыхания через распылитель или ингалятор-дозатор (800 мкг за 1 вдох). Рекомендуемая доза: по 20 мг 2–4 раза в сутки через распылитель или по 1,6 мг 2–4 раза в сутки через ингалятор-дозатор. Кромолин помогает при аллергических рините и конъюнктивите. Препараты кромолина для носа или глаз продаются без рецепта. При аллергическом рините каждую ноздрю орошают аэрозолем 3–4 раза в сутки (5,2 мг кромолина при одном впрыскивании), а при аллергическом конъюнктивите закапывают в каждый глаз по 1 капле 4% раствора 4–6 раз в сутки. Недокромил выпускается в ингаляторах-дозаторах. При бронхиальной астме рекомендуется принимать по 3,5 мг (1,75 мг за 1 вдох) 2–4 раза в сутки. По рецепту можно получить и 2% раствор недокромила для лечения аллергического конъюнктивита (по 1–2 капли в каждый глаз 2 раза в сутки). Эти вещества безопасны даже при длительном применении. Иногда отмечается сенсибилизация к кромолину, у больных бронхиальной астмой он может вызывать сухость в глотке и кратковременный бронхоспазм. Что касается недокромила, то некоторым больным не нравится его вкус; в редких случаях он может вызывать кашель, насморк, болезненность в глотке, головную боль или тошноту.

Глюкокортикоиды обладают мощным противовоспалительным действием и поэтому широко применяются при аллергических заболеваниях. Многочисленные противовоспалительные эффекты этих соединений опосредуются их регулирующим действием на экспрессию специфических генов. Глюкокортикоиды ингибируют синтез различных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ГМ-КСФ) и хемокинов (ИЛ-8, белки RANTES, эотаксин, макрофагальный воспалительный белок 1α и белок-хемоаттрактант-1 моноцитов). Глюкокортикоиды влияют также на синтез NO-синтазы, фосфолипазы A_2, индуцируемой формы циклооксигеназы в эпителии дыхательных путей и на экспрессию ICAM-1 и VCAM-1. Введение глюкокортикоидов приводит к 1) перераспределению лейкоцитов и снижению их активности (тормозятся их миграция к очагам воспаления, реакция на митогены и реакции гиперчувствительности замедленного типа в коже); 2) подавлению секреции медиаторов воспаления (угнетаются синтез и секреция гистамина, синтез простагландинов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты); 3) усилению реакций на агенты, увеличивающие концентрацию цАМФ (простагландин E_2 и гистамин через H_2-рецептор); 4) усилению реакций на β-адреностимуляторы (увеличивается синтез β-адренорецепторов и доступность адреналина вследствие торможения его захвата тканями).

Глюкокортикоиды применяют местно в виде офтальмологических препаратов, аэрозолей для носа, паст и мазей, в ингаляторах-дозаторах и растворах для вдыхания через распылители. Эти вещества можно вводить также внутрь и парентерально. Применение и эффективность глюкокортикоидов, а также их побочные эффекты освещаются в последующих главах, где рассматриваются отдельные аллергические заболевания.

Модуляторы лейкотриенов. Клиническое действие таких агентов обусловлено либо угнетением продукции лейкотриенов, либо блокадой их связывания с рецепторами. Эти агенты обладают некоторыми противовоспалительными свойствами и вызывают расширение бронхов. Они не только ингибируют раннюю и позднюю аллергические реакции на вдыхаемые аллергены, но и снимают сужение бронхов, вызываемое физической нагрузкой, аспирином и холодным воздухом. Эти вещества применяются при лечении бронхиальной аст-

мы (см. гл. 202); в настоящее время исследуется их эффективность при аллергическом рините.

Теофиллин. В силу своего бронхорасширяющего действия теофиллин (1,3-диметилксантин) уже много лет применяется для лечения острой и хронической бронхиальной астмы. Среди предполагаемых механизмов его действия установлено только, что в клинически значимых концентрациях он неспецифически угнетает изоферменты фосфодиэстеразы и блокирует рецепторы аденозина. Бронхорасширяющий эффект теофиллина связан, вероятно, с угнетением фосфодиэстеразы, тогда как другие его свойства (повышение тонуса диафрагмы и ослабление действия аденозина на секрецию медиаторов воспаления тучными клетками) могут быть обусловлены блокадой рецепторов аденозина. Теофиллин ингибирует немедленную и позднюю фазы реакции легких на аллергены и в умеренной степени защищает бронхи. Описаны также отдельные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты этого вещества. Теофиллин отпускается по рецепту в виде как быстро всасывающихся, так и депо-препаратов. При острых и тяжелых приступах бронхиальной астмы его часто вводят внутривенно. Терапевтическое и токсическое действие теофиллина зависит от его концентрации в сыворотке крови. Частота токсических эффектов значительно возрастает, если его концентрация превышает 20 мкг/мл. На метаболизм теофиллина влияют многие состояния и лекарственные средства. Токсические эффекты колеблются от легкой тошноты, бессонницы, раздражительности, тремора и головной боли до сердечных аритмий и судорог. Передозировка теофиллина может привести к смерти. Поэтому нужно постоянно следить за его уровнем в крови. В связи с необходимостью постоянно контролировать концентрацию теофиллина и высоким риском его токсических эффектов и поскольку имеется много других эффективных средств, теофиллин в последние годы используют при бронхиальной астме гораздо реже (см. гл. 202).

Лодоксамида трометамин. Этот ингибитор дегрануляции тучных клеток устраняет симптомы аллергического поражения глаз более эффективно, чем кромолин (см. гл. 209). Его применяют у детей старше 2 лет при весенних кератоконъюнктивитах, конъюнктивитах и кератитах. В редких случаях он вызывает жжение и зуд.

Олопатадина гидрохлорид. Это вещество не только ингибирует дегрануляцию тучных клеток, но и блокирует H_1-рецепторы. При закапывании в глаза оно быстро устраняет признаки и симптомы аллергического конъюнктивита. Его применяют у детей старше 3 лет. Побочные эффекты включают головную боль (7% случаев), а также жжение и зуд (менее 5% случаев).

Новейшие средства. Выяснение механизмов воспаления послужило толчком к разработке и изучению ряда новых средств лечения аллергических заболеваний. Получены моноклональные антитела к IgE, которые связывают этот иммуноглобулин, препятствуя его взаимодействию с высокоаффинными рецепторами на поверхности тучных клеток. Парентеральное введение таких антител снижает концентрацию свободного IgE в сыворотке крови, ингибирует кожные аллергические реакции при пробах, подавляет раннюю и позднюю фазы аллергических реакций и уменьшает содержание эозинофилов в мокроте при бронхиальной астме. Клиническими испытаниями доказана эффективность анти-IgE-антител в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы. Тяжелые побочные эффекты не наблюдались. Анти-IgE-антитела могут оказаться эффективным средством лечения и других аллергических проявлений — анафилактического шока, диффузного нейродермита и пищевой аллергии. Поскольку эти средства довольно дороги, их следует применять только при неэффективности или непереносимости других препаратов, а также при наличии сразу нескольких аллергических заболеваний.

В настоящее время разрабатывается ряд новых подходов к угнетению эффектов провоспалительных цитокинов. Изучается действие рекомбинантных растворимых рецепторов, связывающих те или иные цитокины и препятствующие их взаимодействию с рецепторами на клеточной поверхности; проводятся изыскания антагонистов рецепторов цитокинов и гуманизированных моноклональных антител к цитокинам. Рекомбинантные растворимые рецепторы ИЛ-4 связывают и инактивируют его до того, как он свяжется со своими рецепторами на поверхности клеток. Первые испытания ингаляционного препарата растворимого рецептора ИЛ-4 у больных бронхиальной астмой средней тяжести дали обнадеживающие результаты. Разрабатываются препараты гуманизированных моно-

клональных антител к ИЛ-4, а также растворимого рецептора ИЛ-13 (цитокина, во многом сходного с ИЛ-4). При клинических испытаниях гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5 у больных бронхиальной астмой обнаружено снижение числа эозинофилов в крови и мокроте, но это не сопровождалось снижением реактивности к метахолину и угнетением ранней или поздней реакции на аллергены.

Исследуется возможность применения противовоспалительных цитокинов. К сожалению, первые испытания ИЛ-10 и интерферонов в лечении бронхиальной астмы не дали положительного результата. Введение ИЛ-12, хотя и уменьшало эозинофилию при действии аллергенов, но не блокировало раннюю и позднюю фазы аллергической реакции и не снижало реактивность бронхов. Кроме того, при применении ИЛ-12 часто возникали тяжелые побочные эффекты.

Разрабатываются также ингибиторы хемокинов, рецепторов молекул адгезии, фосфодиэстеразы-4 и триптазы. Все это наряду с дальнейшим выяснением молекулярных и клеточных взаимодействий при воспалении позволяет надеяться на появление новых подходов к лечению аллергических заболеваний.

Десенсибилизация

Этот метод лечения предполагает введение больному постепенно возрастающих доз аллергенов с целью ослабления или устранения клинических симптомов, возникающих при последующем естественном контакте с данными аллергенами. При правильном проведении десенсибилизация не только ослабляет или устраняет клинические симптомы, но и уменьшает продолжительность аллергического заболевания и препятствует его прогрессированию.

Механизмы. Десенсибилизация приводит к реципрокным изменениям в содержании аллергенспецифических IgE и IgG в крови. После первого введения аллергена концентрация специфического IgE в сыворотке возрастает, но в ходе лечения постепенно падает ниже исходного уровня. Уменьшается и степень обычного сезонного повышения концентрации IgE. Симптомы заболевания исчезают еще до снижения уровня этого иммуноглобулина. Уровень аллергенспецифического IgG в ходе такой терапии, напротив, увеличивается. Эти IgG-антитела называют блокирующими, поскольку, взаимодействуя с аллергеном, они препятствуют его связыванию со специфическим IgE. После десенсибилизации чувствительность к ядам насекомых у сенсибилизированных лиц снижается параллельно возрастанию уровня специфического IgG. В большинстве исследований с другими аллергенами также обнаружена связь между повышением уровня специфического IgG и ослаблением клинических симптомов, хотя последнее иногда наблюдалось и без возрастания уровня специфического IgG, и наоборот, при повышении его уровня симптомы сохранялись. Таким образом, снижение содержания специфического IgE и стимуляция продукции специфического IgG указывают на изменение иммунной реакции на аллергены, но не являются единственной причиной благоприятного эффекта десенсибилизации.

При десенсибилизации меняются и клеточные компоненты иммунной реакции. В тканях-мишенях снижается не только число тучных клеток и базофилов, но и их реакция (высвобождение медиаторов воспаления) на аллергены. И то, и другое приводит к уменьшению воспалительного инфильтрата и последующему угнетению поздней фазы аллергической реакции. Возрастает активность Т-супрессоров. Т-лимфоциты начинают продуцировать меньше ИЛ-4 и больше ИНФ-γ, ИЛ-2 и ИЛ-12. Снижается и продукция гистаминвысвобождающих факторов множеством других клеток — лимфоцитами, альвеолярными макрофагами, тромбоцитами и сосудистым эндотелием.

Показания и противопоказания. Метод десенсибилизации эффективен при сезонном или постоянном аллергическом риноконъюнктивите, экзогенной бронхиальной астме и повышенной чувствительности к ядам насекомых. При диффузном нейродермите, пищевой аллергии, аллергии на латекс и острой или хронической крапивнице эффективность этого метода не доказана, в таких случаях десенсибилизацию не проводят. Предварительно с помощью кожных проб или определения *in vitro* уровня специфического IgE следует убедиться в чувствительности больного к данному аллергену. Клиническая значимость аллергенов должна быть подтверждена данными анамнеза — возникновением симптомов при контактах с известными аллергенами или совпадением сроков появления симптомов с воздействием предполагаемых аллергенов (например, появление симптомов аллергического

ринита или конъюнктивита поздним летом и осенью у ребенка с резко положительной кожной пробой на пыльцу амброзии). Проведение дорогостоящей, трудоемкой и небезопасной десенсибилизационной иммунотерапии может быть оправдано лишь продолжительностью и тяжестью аллергического заболевания. Прежде всего необходимо убедиться в неэффективности обычных средств и методов (в том числе устранения аллергенов). При повышенной чувствительности к сезонным аллергенам до начала курса десенсибилизации за больными наблюдают на протяжении нескольких сезонов. Исключение делается лишь для больных с очень тяжелыми симптомами или побочными эффектами обычной терапии. Так, у ребенка с анафилактической реакцией на укус насекомых десенсибилизацию соответствующим аллергеном начинают сразу же после установления диагноза.

Необходимость десенсибилизации зависит также от показателей качества жизни больного, например количества пропущенных школьных уроков или обращений к врачу, возраста больного и т. п. За исключением укусов насекомых, имеется очень мало данных об эффективности иммунотерапии аллергических заболеваний у детей младше 5 лет. В настоящее время десенсибилизация не показана детям такого возраста из-за повышенного риска системных анафилактических реакций, лечение которых в этой возрастной группе требует особого опыта. Кроме того, дети не способны четко рассказать врачу о причине возникновения симптомов; у них может развиться эмоциональный стресс из-за частых уколов. Не менее важны финансовые соображения, готовность больного соблюдать режим частых инъекций на протяжении нескольких лет и наличие условий для проведения десенсибилизации.

Десенсибилизация противопоказана детям, получающим β-адреноблокаторы, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, экзогенном аллергическом пневмоните, тяжелых психических расстройствах и состояниях, повышающих чувствительность к аллергенам. Противопоказанием к началу десенсибилизации или увеличению доз аллергенов в ходе такого лечения является беременность, хотя обычные поддерживающие дозы можно продолжать вводить. Десенсибилизация противопоказана при нестабильном течении бронхиальной астмы, поскольку у этих больных повышен риск смертельного анафилактического шока. Иммунотерапия аллергенами не используется при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе или экзогенном аллергическом пневмоните, так как ее эффективность при этих заболеваниях ни разу не удалось показать. Детей, получающих β-адреноблокаторы, перед началом десенсибилизации следует переводить на другие препараты, так как β-адреноблокаторы усиливают аллергические реакции и снижают эффективность традиционной терапии. Введение аллергенов при аутоиммунных заболеваниях не рекомендуется, так как они могут непредсказуемо стимулировать иммунную систему и приводить к обострению патологического процесса.

Экстракты аллергенов. Активность водных экстрактов аллергенов зависит от многих факторов. Аллергены пыльцы амброзии и трав легче переходят в водный раствор, и поэтому их экстракты обычно более активны, чем экстракты других аллергенов (плесени, пыльцы деревьев и пылевых клещей). Экстракты грибных аллергенов имеют сложный состав, их активность менее постоянна. Хранить экстракты следует на холоде, так как многие аллергены, особенно пыльцы деревьев, амброзии и трав, при высокой температуре разрушаются. Разбавленные экстракты из-за оседания аллергенов на стенках стеклянных сосудов быстрее теряют свою активность, чем концентрированные. Во избежание этого к разбавленным экстрактам иногда добавляют сывороточный альбумин человека. Экстракты некоторых аллергенов (тараканов, пылевых клещей и грибов) содержат протеазы, разрушающие другие аллергены, поэтому их не рекомендуется смешивать с экстрактами аллергенов растительной пыльцы. По возможности следует пользоваться стандартизированными экстрактами, что обеспечивает постоянство дозировок и исключает колебания в содержании аллергенов в экстракте.

Введение экстрактов аллергенов. Десенсибилизацию проводят путем постепенного увеличения вводимой дозы экстракта аллергена, пока не будет достигнута оптимальная поддерживающая доза — 4–12 мкг каждого из основных аллергенов. Смесь экстрактов и схемы терапии составляют индивидуально для каждого больного, исходя из заранее известных данных о его чувствительности к тем или иным аллергенам. Чаще всего инъекции экстрактов проводят с 5–10-дневным интервалом в течение года. Наиболее чувствительным больным дозы увеличивают более постепенно. При повышении дозы

учитывают реакцию пациента на предыдущую инъекцию. Обычно до достижения поддерживающей дозы необходимо еженедельно вводить постепенно возрастающие дозы аллергенов в течение 5–6 мес., но при высокой чувствительности больного это занимает большее время. Аллергены ядов насекомых вводят по особым схемам. Убедившись в том, что поддерживающая доза аллергена не вызывает у больного негативных реакций, интервал между инъекциями увеличивают (от нескольких недель до месяца). Поскольку экстракты аллергенов постепенно теряют свою активность, первую поддерживающую дозу из свежего экстракта снижают на 25–75%, а затем еженедельно увеличивают ее, пока не будет достигнута обычная поддерживающая доза. Рекомендуемая продолжительность курса десенсибилизации составляет 3–5 лет. Десенсибилизация к ядам насекомых у больных с анафилактическим шоком в анамнезе требует большего времени. Если введение поддерживающей дозы экстракта в течение 1 года не улучшает состояния больных, продолжать инъекции не имеет смысла. Большинству больных курс десенсибилизации приносит длительное облегчение, но у некоторых симптомы постепенно возобновляются. В таких случаях можно провести повторный курс иммунотерапии.

Для более быстрого достижения поддерживающей дозы используют так называемую **стремительную схему десенсибилизации**: инъекции экстрактов проводят многократно в течение одного или нескольких дней. Анафилактические и выраженные местные реакции при этом возникают чаще, чем при обычной схеме десенсибилизации, и поэтому до начала курса больным нередко вводят противогистаминные средства и кортикостероиды. У детей риск анафилактических реакций особенно высок, что необходимо учитывать при выборе стремительной схемы десенсибилизации.

Хотя метод десенсибилизации считается безопасным, возможность развития анафилактических реакций у сенсибилизированных больных при введении им соответствующих аллергенов исключить нельзя. Поэтому инъекции следует проводить в медицинском учреждении под наблюдением врача при наличии оборудования и лекарственных препаратов, необходимых для лечения анафилактических реакций. Нельзя доверять это родственникам больного или необученному персоналу. Больной должен оставаться в кабинете врача не менее 20–30 мин после инъекции, поскольку большинство реакций на введение аллергена возникает именно в это время. Необходимо помнить, что в 1–2 случаях на миллион может развиться смертельный анафилактический шок. При ошибке в дозе и стремительной десенсибилизации риск анафилактических реакций возрастает. Особая осторожность требуется при введении экстрактов из нового пузырька. Негативные реакции чаще развиваются у больных с очень высокой чувствительностью к аллергену, нестабильным течением бронхиальной астмы или в период обострения аллергического ринита и бронхиальной астмы. Десенсибилизация противопоказана больным, получающим β-адреноблокаторы. Риск негативных реакций снижается при использовании стандартизированных экстрактов, выполнении инъекций только обученным персоналом, пристальном внимании к самой процедуре, стабильном состоянии больного перед инъекцией, наличии необходимого оборудования и лекарственных средств, наблюдении за больным в кабинете врача в течение 20–30 мин после каждой инъекции. Некоторым больным бронхиальной астмой перед инъекцией желательна пневмотахи- или спирометрия.

Предложены и другие формы десенсибилизации, при которых экстракты аллергенов через определенные промежутки времени распыляются в нос или рот, а также наносятся под язык. Однако эффективность таких способов требует проверки и подтверждения. Стремление снизить вероятность аллергических реакций, вызываемых водными экстрактами, привело к экстрагированию аллергенов пиридином с последующей их сорбцией на частицах гидроокиси алюминия или прямому осаждению белков из экстракта гидроокисью алюминия. Однако таким образом можно получить экстракты лишь небольшого числа аллергенов, и они не смешиваются с водными экстрактами. Поэтому их применение ограничено. Еще один способ снижения аллергенности при сохранении иммуногенности экстрактов заключается в их полимеризации с глутаровым альдегидом. Поддерживающей дозы таких экстрактов можно достичь уже за 2 мес.; при этом частота системных реакций заметно снижается. В США этот способ десенсибилизации пока не применяется.

Эффективность. Эффективность десенсибилизации в случаях сезонного или круглогодичного ринита и риноконъюнктивита доказана многими тщательно спланированными клиническими ис-

следованиями. При аллергическом рините десенсибилизация наиболее надежна при использовании аллергенов березы, сосны, злаков, амброзии и *Cladosporium*. Исследования других аллергенов, обычно используемых для иммунотерапии аллергического ринита, либо не проводились, либо результаты неубедительны. В большинстве контролируемых исследований по десенсибилизации при бронхиальной астме получены положительные результаты. Метаанализ результатов 20 таких исследований свидетельствует о высокой частоте положительного эффекта: смягчались симптомы, улучшалась функция легких, больные меньше нуждались в лекарственных средствах, снижалась реактивность бронхов. Наиболее убедительные результаты при бронхиальной астме получены при использовании экстрактов аллергенов березы, сосны, злаков, амброзии и пылевых клещей. Несколько менее достоверны доказательства эффективности десенсибилизации с использованием *Cladosporium, Alternaria* и кошачьих аллергенов. Как и следовало ожидать, во всех этих исследованиях после сенсибилизации обнаруживалось снижение уровня аллергенспецифического IgE и повышение концентрации специфического IgG. Уменьшение чувствительности к аллергенам показано при их введении в нос и бронхи. Кроме того, часто наблюдалось отсутствие или значительное ослабление поздней фазы реакции на аллергены. Рядом крупных исследований доказана также эффективность и безопасность десенсибилизации у больных с повышенной чувствительностью к ядам насекомых. Положительный эффект десенсибилизации при пищевой аллергии, диффузном нейродермите, крапивнице и аллергии к латексу остается недоказанным.

Литература

Agosti J. M., Sanes-Miller C. H. Novel therapeutic approaches for allergic rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 401–23.

Barnes P. J. Cytokine-directed therapies for asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 572–6.

Broide D. H. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S65–71.

Bush R. K. (ed.) Environmental Asthma. — New York: Marcel Dekker, 2001.

Busse W. W., Holgate S. T. (eds.) Asthma & Rhinitis, 2nd ed. — London: Blackwell Science, 2000.

Gentile D. A., Friday G. A., Skoner P. V. Management of allergic rhinitis: Antihistamines and decongestants. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 355–68.

Ledford D. K. Efficacy of immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 503–25.

Li J. T. Immunotherapy for allergic rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am 2000: 20: 383–400.

Middleton E., Reed C. E., Ellis E. F. et al. (eds.) Allergy: Principles and Practice, 5th ed. — St. Louis: W. B. Saunders, 1998.

Moss M. H., Bush R. K. Patient selection and administration of aeroallergen vaccines. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 533–52.

Patel N. J., Bush R. K. Role of environmental allergens in rhinitis. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 323–53.

Peat J. K., Dickerson J., Li J. Effect of damp and mould in the home on respiratory health: A review of the literature. Allergy 1998; 53: 120–8.

Platts-Mills T. A. E., Vervloet D., Thomas W. R. et al. Indoor allergens and asthma: Report of Third International Workshop. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: S2–S24.

Williams P. V. Treatment of rhinitis: Corticosteroids and cromolyn sodium. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 369–81.

Глава 201

Аллергический ринит

Генри Мильгром (Henry Milgrom), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

В развитых странах аллергическим ринитом страдают 20–40 % детей. За последние 40 лет заболеваемость аллергическим ринитом в промышленных регионах выросла в большей степени, чем в развивающихся странах и сельской местности. Диагноз, как правило, устанавливают у детей 6-летнего возраста, но аллергический ринит может поражать и грудных детей. Максимальная распространенность этого заболевания приходится на поздний детский возраст. Факторы риска аллергического ринита включают атопические заболевания в семейном анамнезе, уровень IgE в сыворотке крови выше 100 МЕ/мл у детей младше 6 лет и принадлежность к обеспеченным слоям населения. Более высокий риск характерен для детей, рано отнятых от груди или испытывающих сильное воздействие домашних аллергенов, а также для детей курящих матерей (особенно на первом году жизни ребенка).

Этиология. Развитие аллергического ринита зависит от двух факторов: сенсибилизация к аллергенам и их присутствие в окружающей среде. Аллергический ринит может быть сезонным или круглогодичным. Главной причиной и того и другого служат воздушные аллергены. *Сезонный аллергический ринит* протекает с характерными сезонными обострениями, тогда как симптомы *круглогодичного ринита* проявляются постоянно. Примерно 20% случаев приходится на сезонную форму аллергического ринита, 40% — на круглогодичную и 40% — на смешанную (постоянную с сезонными обострениями). В странах умеренного климата пыльца растений появляется в воздухе в определенное время: деревья цветут весной, травы — ранним летом, а амброзия зацветает в конце лета. Воздушные аллергены, оседающие в нижних отделах дыхательных путей, содержатся и в спорах плесневых грибов. В умеренном климате эти споры присутствуют в наружном воздухе только летом, но в жарких странах они сохраняются круглый год. С наступлением холодов симптомы сезонных аллергических заболеваний исчезают. Для установления причины сезонного аллергического ринита необходимо знать время года, в котором возникают симптомы, местные сроки опыления растений и споруляции плесени, а также специфичность IgE в крови больного. Круглогодичный аллергический ринит чаще всего связан с домашними аллергенами: пылевыми клещами, перхотью животных и плесенью. В США основную роль играют аллергены кошек и собак. Аллергены слюны и сальных желез животных могут оставаться в воздухе длительное время. Наиболее распространенный кошачий аллерген Fel d 1 обнаруживается и в помещениях, где нет кошек (например, в школах и больницах), попадая туда с одеждой посетителей.

Патогенез. У сенсибилизированных лиц контакт с аллергеном приводит к продукции IgE и инфильтрации слизистой оболочки полости носа воспалительными клетками. Различают *раннюю* и *позднюю фазы* аллергической реакции. Ранняя фаза обусловлена взаимодействием молекул IgE с поверхностью тучных клеток. Она характеризуется дегрануляцией тучных клеток и высвобождением готовых и новообразованных медиаторов воспаления — гистамина, простагландина E_2 и цистеинил-лейкотриенов. В слизистой оболочке полости носа поражаются секретирующие слизь железы, нервы, кровеносные сосуды и венозные синусы.

Реакции поздней фазы возникают через 4–8 ч после воздействия аллергена и сопровождаются инфильтрацией ткани-мишени Т-лимфоцитами, продуцирующими цитокины, а также эозинофилами. Последние секретируют медиаторы воспаления — главный основный белок, катионный белок и лейкотриены, которые повреждают эпителий, обусловливая клинические и гистологические проявления хронического аллергического заболевания. При повторном попадании аллергена в нос развивается быстрая и сильная реакция уже на меньшую его дозу.

Клинические проявления. На симптомы аллергического ринита часто не обращают внимания или принимают их за проявления инфекции. Дети старшего возраста могут высморкаться, но маленькие дети обычно лишь сопят и шмыгают носом. Зуд в носу заставляет детей гримасничать, чесать нос и засовывать в него разные предметы, что может вызвать кровотечение. Из-за постоянного вытирания носа снизу вверх ладонью или пальцами над кончиком носа часто образуется характерная *поперечная складка.*

В типичных случаях у больных периодически «закладывает» нос, нос чешется и «течет», возникает раздражение конъюнктивы глаз. Чем дольше действует аллерген, тем тяжелее симптомы. Могут теряться обоняние и вкус; иногда возникают головная боль, одышка и кашель. Заложенность носа особенно выражена по ночам, вследствие чего больной дышит ртом и храпит. Сон нарушается, и ребенок становится раздражительным.

Диагностика. Диагноз аллергического ринита требует выяснения анамнеза, осмотра и лабораторных исследований и устанавливается при наличии характерных симптомов и отсутствии инфекции верхних дыхательных путей или структурных аномалий в носу. Типичные симптомы аллергического ринита включают чиханье, выделения из носа, зуд и заложенность носа, а лабораторные анализы выявляют повышение уровня IgE, наличие специфических IgE-антител и положительные результаты кожных аллергических проб. Сходные симптомы спорадически возникают и при неаллергическом рините, причины которого часто остаются неясными. Эозинофильный неаллергический воспалительный ринит имеет те же проявления и поддается той же терапии, что и аллергический, но титр IgE-антител при этом не возрастает. Вазомоторный ринит характеризуется повышенной реактивностью сли-

зистой оболочки полости носа на физические воздействия. За аллергический ринит можно принять и другие неаллергические состояния, например: инфекционный ринит, структурные аномалии (полипы в носу и искривление носовой перегородки), медикаментозный ринит (вследствие чрезмерного применения местных сосудосуживающих средств), гормональный ринит (при беременности или гипотиреозе), новообразования, васкулиты и гранулематозные заболевания.

Физикальное обследование. При осмотре можно обнаружить нарушение строения лица, аномалии прикуса, постоянно открытый рот, темные *круги под глазами* и поперечную складку над кончиком носа. Часто наблюдается отек конъюнктивы с зудом, слезотечением и гиперемией. С помощью носового зеркала выявляют отек, рыхлость и синюшность слизистой оболочки, прозрачную слизь; дыхательные пути могут быть сужены отечными носовыми раковинами. Густые гнойные выделения из носа свидетельствуют об инфекции. Аллергическому риниту нередко сопутствуют синусит, средний серозный отит, экзема или бронхиальная астма.

Лабораторные исследования. Наличие аллергенспецифического IgE лучше всего выявляется с помощью пунктационных кожных проб. Этот метод экономичен, чувствителен и практически не вызывает у больного неприятных ощущений. У детей до 1 года реакции на сезонные аллергены часто отсутствуют. Положительные результаты кожных проб на воздушные сезонные аллергены обычно регистрируются лишь после контакта с ними в течение двух сезонов и более. Во избежание ложноотрицательных результатов накануне следует отменить монтелукаст (блокатор лейкотриеновых рецепторов), за 3–4 дня до анализа — седативные противогистаминные препараты и за 5–7 дней — противогистаминные средства без седативного действия. Иммунологический анализ IgE в крови является альтернативой кожным пробам для больных с уртикарным дермографизмом либо распространенным дерматитом или для больных, получающих препараты, препятствующие дегрануляции тучных клеток, а также при высоком риске анафилактических реакций или отказе от кожных проб. Наличие эозинофилов в мазке из носа подтверждает диагноз аллергического ринита, а присутствие нейтрофилов указывает на инфекционный ринит. Такие показатели, как эозинофилия в крови и общая концентрация IgE в сыворотке, относительно малочувствительны.

Лечение. Цель лечения — предотвратить или ослабить симптомы с помощью безопасных методов и средств. Желательно исключить контакт больного с соответствующими аллергенами (см. гл. 200). Наилучший способ уменьшения количества клещевых аллергенов — предохранение матрасов, подушек и ковров от пыли. Постельное белье и одеяла следует еженедельно стирать в горячей (выше 45 °C) воде. При аллергии на животных их нельзя держать в доме. Для защиты от пыльцы растений и плесневых спор детей стараются не выпускать из дому. Окна и двери держат закрытыми, пользуясь кондиционером. Микропористые фильтры задерживают споры плесеней.

При необходимости больным с легкими и непостоянными симптомами назначают противогистаминные средства внутрь. Они уменьшают чиханье и выделения из носа. Предпочитают средства II поколения, обладающие меньшим седативным эффектом. В настоящее время выпускаются четыре таких препарата: цетиризин (детям 2–5 лет их дают в дозе 2,5 мг внутрь 1 раз в сутки), лоратадин (детям 2–5 лет — 5 мг, старше 6 лет — 10 мг внутрь 1 раз в сутки), фексофенадин (детям 6–11 лет — по 30 мг, старше 12 лет — по 60 мг внутрь 2 раза в сутки или 180 мг однократно) и азеластин в виде аэрозоля для орошения носа (детям 5–11 лет по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 2 раза в день, а старше 12 лет — по 2 впрыскивания). Без рецепта отпускается псевдоэфедрин, который дают детям 2–6 лет по 15 мг, 6–12 лет по 30 мг, а детям старше 12 лет по 60 мг внутрь каждые 6 ч. При заложенности носа применяют сосудосуживающие средства внутрь (их прием может сопровождаться раздражительностью и бессонницей), а при выраженном насморке — ипратропиума бромид в виде аэрозоля для орошения носа (по 2 впрыскивания 0,03% раствора в каждую ноздрю 2 или 3 раза в день). Местные противоотечные препараты можно применять менее 5 дней и не чаще, чем 1 раз в месяц. Эффективен также отпускаемый без рецепта кромолин, но его приходится вводить каждые 4 ч. Умеренным действием обладают и модуляторы лейкотриенов.

При постоянных тяжелых симптомах приходится интраназально вводить кортикостероиды. Эти вещества снимают все проявления аллергического ринита с эозинофильным воспалением, но при гнойном рините или в отсутствие воспаления они

неэффективны. Применявшиеся ранее препараты (беклометазон, триамцинолон или флунизолид) всасываются как из ЖКТ, так и из дыхательных путей. Менее биодоступны, но зато более безопасны такие средства, как флутиказон (детям старше 4 лет — по 1–2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 раз в день), мометазон (детям 3–11 лет — по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 1 раз в день, а старше 11 лет — по 2 впрыскивания) и будесонид (детям старше 6 лет — по 1–2 впрыскивания в каждую ноздрю 1 раз в день).

При неэффективности кортикостероидной терапии необходимо проконсультироваться с аллергологом, который может предложить более активные меры по устранению аллергенов и/или десенсибилизацию. Последняя препятствует продукции IgE и блокирует реакции на аллергены.

Осложнения. Аллергический ринит часто осложняется хроническим синуситом, обычно связанным с гнойной инфекцией. Однако у некоторых больных при воспалении, приводящем к утолщению слизистой оболочки, непрозрачности синусов и образованию полипов в носу, возбудитель не высевается. Воспалительный процесс характеризуется выраженной эозинофилией. Причиной могут служить аллергены. При *аспириновой триаде* (бронхиальная астма, синусит с полипами носа, непереносимость аспирина) синусит плохо поддается лечению. Повторные эндоскопические резекции полипов с каждым разом дают все меньший эффект.

Примерно 60% больных с аллергическим ринитом страдают бронхиальной астмой (даже без признаков повышенной чувствительности бронхов). В этих случаях обострение аллергического ринита приводит к усилению бронхиальной астмы, а устранение воспалительных изменений в носу часто снимает и бронхоспазм. Внутренний насморк при аллергическом рините служит причиной постоянного или приступообразного кашля. К частым осложнениям относятся также закупорка слуховых труб и выделения из среднего уха. Хроническое аллергическое воспаление приводит к гипертрофии миндалин (с обструктивным апноэ во сне) или аденоидов, что может вызвать закупорку слуховых труб и серозный средний отит.

Дети с аллергическим ринитом страдают из-за своего внешнего вида; у некоторых нарушаются когнитивные функции. Тревожность, физические, социальные и эмоциональные проявления аллергического ринита снижают успеваемость детей и могут приводить к конфликтам в семье. Головная боль, нарушения сна и хроническая усталость ограничивают физическую активность ребенка и мешают ему посещать школу.

Литература

Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. L. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 5147–334.

Milgrom H. Attainments in atopy: Special aspects of allergy and IgE. Adv Pediatr 2002; 49: 273–97.

New perspectives on pediatric allergic rhinitis. Proceedings of a workshop. Barcelona, Spain. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 51–64.

Sly R. M. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 233–48.

Глава 202

Бронхиальная астма у детей

Эндрю Г. Лью (Andrew H. Liu), Джозеф Д. Спан (Joseph D. Spahn), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

Бронхиальная астма — хроническое воспаление дыхательных путей с приступами их обструкции и повышенной чувствительностью к раздражающим воздействиям. Характерные для бронхиальной астмы гистопатологические изменения включают повреждения эпителия дыхательных путей, субэпителиальные отложения коллагена с утолщением базальной мембраны и гипертрофию слизистых желез и гладких мышц. Именно эти изменения обусловливают хроническую форму патологического процесса.

Клинические проявления бронхиальной астмы возникают эпизодически. Сухой кашель, свистящие хрипы при выдохе, чувство тяжести в груди и одышка, как правило, провоцируются физическими усилиями и раздражением дыхательных путей (например, холодным и сухим воздухом, табачным дымом). Обычные вирусные инфекции или воздушные аллергены приводят к длительным обострениям бронхиальной астмы, продолжающимся несколько суток или недель. Обострения прояв-

ляются особенно сильно по ночам и могут сопровождаться резкой обструкцией дыхательных путей, одышкой и недостаточностью дыхания. В редких случаях возникают гипоксические судороги, которые могут закончиться смертью больного.

Современные подходы к терапии бронхиальной астмы предусматривают постоянный прием противовоспалительных средств, устранение провоцирующих воспаление факторов внешней среды и сопутствующих заболеваний. Ослабление воспалительного процесса уменьшает зависимость больного от быстродействующих медикаментозных препаратов (например, β-адреностимуляторов) и частоту приступов, хотя и не полностью исключает их. Быстрое введение глюкокортикоидов резко уменьшает тяжесть таких приступов. Таким образом, современные медикаментозные средства лечения бронхиальной астмы, за редкими исключениями, обеспечивают нормальную жизнь даже тяжело больному ребенку. При правильном лечении почти все дети, страдающие бронхиальной астмой, могут регулярно посещать школу, заниматься любым спортом, хорошо высыпаться, не испытывать побочных эффектов медикаментозных препаратов и легче переносить приступы.

Этиология

Точная причина бронхиальной астмы у детей неизвестна, но современные исследования указывают на роль взаимодействия генетических и средовых факторов в ее этиологии. О значении факторов внешней среды говорит тесная связь бронхиальной астмы с аллергическими заболеваниями. По-видимому, эти факторы определяют формирование астматического фенотипа иммунной системы у генетически предрасположенных лиц.

Генетика. Конкордантность по бронхиальной астме среди однояйцовых близнецов составляет 0,74, а среди двуяйцовых — 0,35. Столь высокие показатели свидетельствуют о роли генетических факторов в развитии этого заболевания. Бронхиальная астма сцеплена более чем с 22 локусами на 15 аутосомах. Хотя генетические ассоциации в разных группах больных иногда различаются, заболевание постоянно связано с локусами, содержащими проаллергические, провоспалительные гены (например, с генным кластером ИЛ-4 на хромосоме 5). Полиморфизм генов глюкокортикоидных, β-адренергических и лейкотриеновых рецепторов определяет разную чувствительность больных к соответствующим медикаментозным средствам. Генотипирование больных должно помочь оптимизировать лечение бронхиальной астмы.

Внешняя среда. Распространенные вирусные инфекции дыхательных путей могут приводить к поражению мелких бронхов. Так, у детей в первые 2 года жизни причиной тяжелого бронхиолита и/или пневмонии очень часто является респираторный синцитиальный вирус, который также может вызывать обострение бронхиальной астмы у больных любого возраста. Следует отметить, что иммунные признаки перенесенной вирусной инфекции имеются практически у всех детей 2-летнего возраста, однако симптомы бронхиолита выявляются только у 12–40% инфицированных. Это означает, что степень вирусного поражения дыхательных путей зависит от индивидуальных особенностей ребенка. Вирусные пневмонии или тяжелый бронхиолит являются факторами риска хронической астмы в детстве.

Обострение воспалительного процесса в дыхательных путях может быть связано и с другими воздействиями. Воздушные аллергены у сенсибилизированных лиц не только вызывают воспаление дыхательных путей, но и повышают их чувствительность к другим раздражителям. Круглогодичное воздействие аллергенов у больных бронхиальной астмой — основной фактор, определяющий тяжесть болезни. Следовательно, устранение аллергенов может привести к ликвидации симптомов бронхиальной астмы, а иногда и к ее излечению. Табачный дым, эндотоксин и загрязнители атмосферного воздуха (например, озон или двуокись серы) усиливают воспаление дыхательных путей и увеличивают тяжесть заболевания. Холодный сухой воздух и резкие запахи могут вызывать спазм воспаленных бронхов, но сами по себе не усиливают их воспаления или чувствительности к аллергенам.

Эпидемиология

Бронхиальная астма — это распространенное хроническое состояние, вносящее значительный вклад в общую заболеваемость детей. По данным Национального центра медицинский статистики США за 1998 г., диагноз бронхиальной астмы был установлен у 8,65 млн (12,1%) детей, причем у 3,8 млн (5,3%) приступы бронхиальной астмы регистриро-

вались в течение предшествующего года. В США бронхиальная астма — самая частая причина обращений за неотложной помощью (867 000 обращений за год), госпитализаций (166 000 случаев в год) и пропуска школьных занятий (10,1 млн дней в год). Хотя это заболевание у детей относительно редко приводит к смерти (0,3 случая на 100 000 населения в год), в 1998 г. от него в США погибло 164 ребенка. Своевременная диагностика и правильное лечение могли бы, очевидно, предотвратить многие из этих случаев.

Число госпитализаций и смертельных случаев среди детей-афроамериканцев более чем в 3 раза превосходит соответствующие показатели среди детей белой расы. Высокую вероятность тяжелых приступов бронхиальной астмы среди этнического меньшинства, проживающего в городских гетто США, связывают с комплексным воздействием биологических, средовых, экономических и психосоциальных факторов. Хотя распространенность бронхиальной астмы среди черного населения США, по данным за 1998 г., несколько выше (16,1%), чем среди белых (13,2%), этот показатель, по-видимому, мало зависит от этнической принадлежности или доходов семьи. Таким образом, если смертность от астмы связана с этими факторами, то сама по себе распространенность данной патологии определяется, в основном, городскими условиями жизни.

Несмотря на появление новых средств и значительное улучшение методов терапии бронхиальной астмы, частота этого заболевания среди детей повсеместно увеличивается. В США, например, за период с 1982 по 1994 г. заболеваемость детей бронхиальной астмой возросла на 72%. Согласно многочисленным исследованиям, проведенным в других странах, заболеваемость астмой возрастает на 50% каждые 10 лет. Однако распространенность бронхиальной астмы среди детей в разных регионах далеко неодинакова. Согласно данным крупного международного исследования астмы и аллергических заболеваний у детей, охватившего 56 стран, распространенность бронхиальной астмы в разных странах различается примерно в 20 раз (1,6–36,8%). Кроме того, выявлена корреляция этого показателя с частотой аллергического риноконъюнктивита и атопической экземы (коэффициенты корреляции соответственно 0,75 и 0,74; $p < 0{,}0001$). Бронхиальная астма и другие аллергические заболевания особенно часто выявляются у детей, проживающих в крупных современных городах. Среди детей, проживающих в сельской местности развивающихся стран (странах Африки, Китае, Индии), а также в сельскохозяйственных районах Германии, Австрии, Швейцарии, Финляндии и Квебека, все эти заболевания встречаются гораздо реже. Столь большие различия послужили толчком к изучению роли факторов окружающей среды и образа жизни в развитии этих болезней (см. гл. 198).

Примерно у 80% больных бронхиальная астма возникает до 6-летнего возраста. Однако в более старшем возрасте это заболевание сохраняется только у некоторых из тех, кто ранее страдал повторными приступами удушья. Ряд факторов риска перехода таких приступов в постоянную бронхиальную астму перечислен в боксе 202.1. Главный среди них — аллергия, которая в раннем детстве может проявляться симптомами диффузного нейродермита, аллергического ринита или пищевой аллергии.

◆ **Бокс 202.1.** Ранние факторы риска постоянной бронхиальной астмы

- Бронхиальная астма у родителей
- Аллергия
  - Диффузный нейродермит
  - Аллергический ринит
  - Пищевая аллергия
  - Сенсибилизация к воздушным аллергенам
  - Сенсибилизация к пищевым аллергенам
- Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей
  - Пневмония
  - Требующий госпитализации бронхиолит
- Экспираторная одышка в отсутствие простуды
- Мужской пол
- Низкая масса тела при рождении
- Курение в доме

Различают два основных вида детской бронхиальной астмы: 1) повторные приступы удушья в раннем детстве, связанные главным образом с обычными вирусными инфекциями дыхательных путей, и 2) связанная с аллергией хроническая бронхиальная астма, которая сохраняется в позднем детстве, а часто и в зрелом возрасте. Третий вид детской бронхиальной астмы характерен для девочек с ожирением и ранним началом полового развития (к 11-летнему возрасту). Четвертый вид (который часто не выделяют) наблюдается у детей, проживающих в окружении сельскохозяйственных животных. *Астматическая триада,*

характеризующаяся сочетанием бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и непереносимости аспирина и нестероидных противовоспалительных средств — НПВС (например, ибупрофена), редко наблюдается в детском возрасте. Среди этих различных видов детской астмы наиболее частым является тот, который обусловлен аллергией. Кроме того, сенсибилизация к аллергенам и их воздействие приводят к более тяжелому течению астмы.

Патогенез

В основе хронической бронхиальной астмы лежат постоянные воспаления и гиперчувствительность дыхательных путей.

Обструкция дыхательных путей. Непроходимость дыхательных путей при бронхиальной астме связана со многими патологическими процессами. Поток воздуха через мелкие бронхиолы регулируется окружающими их гладкими мышцами, и их сокращение препятствует прохождению воздуха. Воспалительный инфильтрат (в котором преобладают эозинофилы, но присутствуют также нейтрофилы, моноциты и лимфоциты) нарушает целость эпителия дыхательных путей и может приводить к его слущиванию в просвет бронхиол. Прохождение воздуха ограничивается также чрезмерным выделением слизи в просвет мельчайших бронхов и отеком окружающих их тканей.

Воспаление, гиперчувствительность и перестройка дыхательных путей. В тканях дыхательных путей при бронхиальной астме возрастает число тучных клеток, активированных эозинофилов и активированных Th-клеток (см. гл. 198). Воспалительный процесс возникает вследствие выделения Th-клетками проаллергических, провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и хемокинов (например, белков RANTES и эотаксина). Такие же цитокины и хемокины могут продуцироваться и другими клетками иммунной системы (цитоксическими Т-лимфоцитами, NK-клетками, эозинофилами, тучными клетками и базофилами). Воспаление дыхательных путей тесно связано с *гиперреактивностью* их гладких мышц по отношению к различным раздражителям — холодному и сухому воздуху, резким запахам и табачному дыму.

Обусловленная воспалением перестройка тканей дыхательных путей (утолщение базальной мембраны, отложение коллагена под эпителием, гипертрофия и гиперплазия гладких мышц и слизистых желез) становится необратимой. Эти изменения напоминают процесс репарации тканей при их постоянном раздражении. Именно поэтому считается, что постоянное воспаление и перестройка бронхиолярных структур лежат в основе хронического процесса, равно как и периодических приступов бронхиальной астмы.

Исследования с воздушными аллергенами выявляют две фазы в ходе приступа бронхиальной астмы: *раннюю* (в первые 15–30 мин), характеризующуюся бронхоспазмом, и *позднюю фазу* (через 4–12 ч после воздействия аллергенов), когда регистрируются воспаление, инфильтрация иммуноцитами, отек и избыточная продукция слизи. Поздняя фаза сопряжена также с гиперреактивностью дыхательных путей, которая может сохраняться на протяжении нескольких недель. Раннюю фазу можно предотвратить вдыханием расширяющих бронхи β-адреностимуляторов, тогда как поздние симптомы купируются противовоспалительными средствами (например, глюкокортикоидами), но не β-адреностимуляторами. Поэтому быстрое облегчение, наступающее после вызванного аллергенами приступа, не означает его прекращения; через несколько часов может развиться более тяжелая и длительная поздняя фаза.

Динамика тяжелых приступов бронхиальной астмы. Обструкция дыхательных путей во время приступа может становиться все более распространенной, приводя к угрожающей жизни дыхательной недостаточности. Приступы часто возникают по ночам (от полуночи до 8 часов утра), когда воспаление и гиперреактивность дыхательных путей достигают своего максимума. Тяжелые приступы могут сопровождаться ателектазом и попаданием воздуха в полость грудной клетки (пневмомедиастинум или пневмоторакс).

Следует помнить, что средства первой помощи (β-адреностимуляторы) усиливают кровоток в участках легких, куда не поступает кислород, в результате чего нарушается вентиляционно-перфузионное отношение и усиливается гипоксемия. Гипоксия поддерживает сужение бронхов, что еще больше ухудшает состояние больного. Тяжелые и прогрессирующие приступы бронхиальной астмы требуют госпитализации и быстрой ингаляции кислорода.

Клинические проявления и диагностика

Для диагностики бронхиальной астмы важнейшее значение имеет анамнез заболевания, так как астма — это, прежде всего, хроническая болезнь, чаще всего проявляющаяся периодами сухого кашля и/или экспираторной одышки. Дети старшего возраста и взрослые жалуются на одышку и чувство тяжести в груди, тогда как маленькие дети чаще отмечают лишь непостоянную и нелокализованную боль в груди. Характерно усиление дыхательных расстройств по ночам, особенно в периоды длительных обострений, связанных с инфекцией или вдыханием аллергенов. Другие симптомы бронхиальной астмы у детей не всегда привлекают внимание. К ним относятся снижение физической активности, постоянная усталость (вероятно, из-за нарушений сна) и отставание от сверстников в физических упражнениях и играх. Сведения об облегчении симптомов при использовании бронходилататоров подтверждают диагноз, тогда как отсутствие эффекта бронходилататоров и кортикостероидов заставляет искать другие заболевания.

Симптомы бронхиальной астмы, как правило, возникают в определенных условиях или после различных воздействий: при физическом напряжении и гипервентиляции (например, при смехе), дыхании холодным или сухим воздухом или присутствии в воздухе раздражающих веществ (бокс 202.2). Вирусное или аллергическое воспаление дыхательных путей увеличивает их чувствительность к раздражающим воздействиям. У взрослых лиц симптомы бронхиальной астмы могут провоцироваться различными условиями профессиональных занятий. Дети также могут подвергаться хроническому воздействию аналогичных факторов дома или в школе, поэтому и у них может иметь место «профессиональная» бронхиальная астма. Таким образом, для правильной диагностики и лечения этого заболевания необходимо оценивать среду пребывания детей (см. гл. 199).

Наличие в анамнезе других аллергических заболеваний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, диффузный нейродермит и пищевая аллергия), бронхиальная астма у родителей и/или возникновение симптомов в отсутствие простуды также подтверждают диагноз бронхиальной астмы. Поскольку симптомы этого заболевания сходны с различными состояниями (например, хроническим риносинуситом или гастроэзофагеальным рефлюксом), последние необходимо исключить уже на стадии сбора анамнеза.

◆ **Бокс 202.2.** Факторы, провоцирующие возникновение симптомов бронхиальной астмы

- Обычные вирусные инфекции дыхательных путей
- Воздушные аллергены у сенсибилизированных лиц
  - Шерсть и эпидермис животных
  - Домашние аллергены:
    - Пылевые клещи
    - Тараканы
    - Плесень
  - Сезонные воздушные аллергены:
    - Пыльца растений
    - Сезонные плесени
- Табачный дым
- Атмосферные загрязнения
  - Озон
  - Двуокись серы
  - Твердые вещества
  - Древесная или угольная зола
  - Эндотоксин, микотоксины
  - Пыль
- Резкие или вредные запахи, испарения
  - Духи, одеколон
  - Чистящие средства
- Профессиональные вредности
  - Сельскохозяйственные работы
  - Формальдегид, сосновый дым, красители
- Холодный и сухой воздух
- Физические нагрузки
- Крик, смех, гипервентиляция
- Сопутствующие заболевания
  - Насморк
  - Синусит
  - Гастроэзофагеальный рефлюкс

Во время обычных посещений врача симптомы бронхиальной астмы у ребенка, как правило, отсутствуют. В некоторых случаях имеет место постоянный сухой кашель. При аускультации хрипы в грудной клетке прослушиваются далеко не всегда. Однако при измененном перкуторном звуке аускультация обычно выявляет высокий полифоничный свист на выдохе, который иногда слышен и без стетоскопа. Эти звуки и одышку можно спровоцировать, предложив больному дышать глубже. Осмотр больного позволяет обнаружить как сопутствующие заболевания (например, аллергический риноконъюнктивит, риносинусит, диффузный ней-

родермит), так и признаки других имитирующих бронхиальную астму состояний (бокс 202.3).

При обострениях бронхиальной астмы обычно прослушиваются свистящие хрипы на выдохе и удлиненный выдох. Притупление перкуторного звука над отдельными участками легких (обычно над правой нижней долей сзади) указывает на недостаточную вентиляцию этих участков вследствие обструкции дыхательных путей. Иногда прослушиваются также влажные хрипы, обусловленные усиленной продукцией слизи и воспалительным экссудатом в дыхательных путях. Сочетание сегментарных хрипов с притуплением перкуторного звука говорит о возможном ателектазе, трудно отличимом от бронхопневмонии и осложняющим лечение бронхиальной астмы. При тяжелых приступах усиливается работа дыхательной мускулатуры, прослушиваются хрипы на вдохе и выдохе, наблюдается втяжение податливых участков грудной клетки, раздувание крыльев носа и участие в дыхании вспомогательных мышц.

Дифференциальная диагностика. Симптомы и признаки детской бронхиальной астмы сходны со многими патологическими состояниями дыхательных путей (см. бокс 202.3). К частым причинам хронического периодического кашля и/или хрипов относятся риносинусит и гастроэзофагеальный рефлюкс. Оба этих состояния диагностировать у детей довольно трудно. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей часто не имеет клинических проявлений, а дети с хроническим синуситом, как правило, не жалуются на болезненность синусов. Кроме того, оба этих состояния нередко сопутствуют бронхиальной астме.

Хронический кашель и хрипы у очень маленьких детей могут указывать на врожденные анатомические аномалии дыхательных путей, аспирацию инородных тел, повторную аспирацию молока, муковисцидоз или бронхолегочную дисплазию. У подростков хрипы в дневное время могут отражать дисфункцию голосовых связок, которые при вдохе, а иногда и при выдохе, смыкаются, что вызывает одышку, кашель, чувство нехватки воздуха. Нередко прослушиваются трахеальные хрипы и/или стридор. В большинстве таких случаев при графической записи обнаруживаются укороченные непостоянной формы кривые поток–объем, отличающиеся от характерных для бронхиальной астмы, при которой бронходилататоры ускоряют скорость потока. Однако дисфункция голосовых связок может иметь место одновременно с бронхиальной астмой. При ларингоскопии можно выявить парадоксальные движения анатомически

◆ **Бокс 202.3.** Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей

Поражение верхних дыхательных путей
- Аллергический ринит*
- Хронический насморк
- Синусит*
- Гипертрофия аденоидов или миндалин
- Инородное тело в носу

Поражение средних дыхательных путей
- Недоразвитие гортани, трахеи или бронхов (ларинго-, трахео- или бронхомаляция)*
- Ларингит, трахеит или бронхит (например, при коклюше)*
- Перегородка, киста или стеноз гортани
- Дисфункция голосовых связок*
- Парез голосовых связок
- Трахеопищеводный свищ
- Сдавление дыхательных путей сосудистым кольцом, связкой или опухолью
- Аспирация инородных тел*
- Хронический бронхит вследствие пассивного курения*
- Ингаляция токсических веществ

Поражение нижних дыхательных путей
- Бронхолегочная дисплазия или хроническая болезнь легких у недоношенных детей
- Вирусный бронхиолит*
- Гастроэзофагеальный рефлюкс*
- Бронхоэктазии:
  - Муковисцидоз
  - Иммунодефицит
  - Аллергические бронхолегочные микозы (например, аспергиллез)
  - Хроническая аспирация пищи
  - Первичная цилиарная дискинезия
- Облитерирующий бронхиолит
- Интерстициальный пневмонит
- Экзогенный аллергический альвеолит
- Легочная эозинофилия, васкулит Черджа–Стросс
- Гемосидероз легких
- Туберкулез
- Пневмония
- Отек легких (например, при застойной сердечной недостаточности)
- Медикаментозное лечение хронического кашля
- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы
- β-адреноблокаторы

* Состояния, наиболее часто имитирующие бронхиальную астму.

нормальных голосовых связок. Это состояние требует устранения причин раздражения голосовых связок (гастроэзофагеального рефлюкса с аспирацией, риносинусита и бронхиальной астмы) и успешно лечится логопедическими упражнениями. В острых случаях спазм голосовых связок и симптомы их дисфункции снимаются ингаляцией смеси гелия и кислорода (70%/30%).

Причиной хронического кашля и/или хриплого дыхания могут быть экзогенный аллергический альвеолит (например, у сельскохозяйственных рабочих или владельцев домашних птиц), паразитарные инфекции легких (например, у жителей сельских районов развивающихся стран) или туберкулез. У детей любого возраста бронхиальную астму иногда имитируют и такие состояния, как облитерирующий бронхиолит, интерстициальный пневмонит, первичная цилиарная дискинезия, нарушения гуморального иммунитета, аллергические бронхолегочные микозы, застойная сердечная недостаточность, объемные процессы внутри или снаружи гортани, трахеи или бронхов, а также кашель и/или хрипы, вызванные приемом определенных медикаментозных средств.

Лабораторные исследования

Диагноз бронхиальной астмы и ее обострений устанавливают путем исследования функции внешнего дыхания, в том числе с помощью провокационных проб.

Исследование функции внешнего дыхания. Для диагностики бронхиальной астмы, динамического наблюдения за больными и оценки эффективности терапии регистрируют показатели скорости выдоха. Такие исследования особенно полезны, когда у больного отсутствуют симптомы астмы и признаки затрудненного дыхания.

Скорость воздушного потока и объем легких регистрируют с помощью *спирометрии* во время форсированного выдоха. Спирометрия считается «золотым стандартом» оценки функции внешнего дыхания и рекомендована в США в качестве рутинного метода диагностики бронхиальной астмы и динамического наблюдения за ее течением. Ограничение скорости потока воздуха при бронхиальной астме обусловливает меньшие частичные объемы выдоха легких (рис. 202.1). Разработаны спирометрические нормативные величины $ОФВ_1$ для детей разного роста, пола и этнической принадлежности. Снижение $ОФВ_1$, выраженное в процентах от стандартного значения, является одним из четырех критериев тяжести бронхиальной астмы. Поскольку у больных легкие обычно раздуты, причем зачастую очень сильно, отношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ позволяет рассчитать их полный экспираторный объем. Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ меньше 0,8 обычно свидетельствует о значительном ограничении воздушного потока (бокс 202.4). Однако диагностировать бронхиальную астму только на основании снижения скорости воздушного потока нельзя, так как это характерно и для многих других патологических состояний. При бронхиальной астме вдыхание β-адреностимуляторов (например, сальбутамола через распылитель) сильнее расширяет бронхи, чем в отсутствие астмы; для астмы характерно возрастание $ОФВ_1$ более чем на 12%. Важно помнить, что диагностическое значение спирометрических данных зависит от способности больного к повторным полным и форсированным выдохам. Дети старше 6 лет обычно легко выполняют эту процедуру. Спирометрические данные имеют значение лишь при их воспроизводимости по ходу исследования. Если при трех последовательных попытках $ОФВ_1$ различается не более чем на 5%, то ориентируются на лучший из трех показателей.

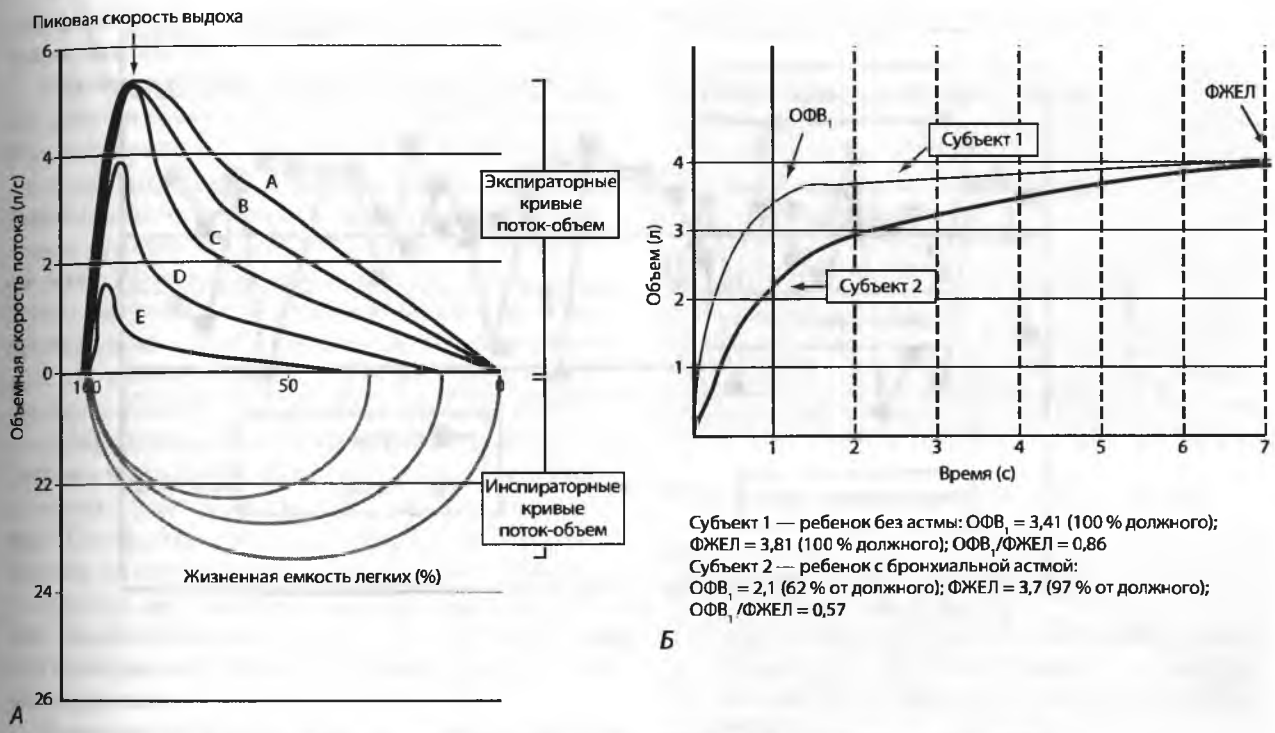
Для диагностики бронхиальной астмы и оптимизации ее лечения используют также *провокационные пробы с сужением бронхов*. Дыхательные пути у больных обладают повышенной чувствительностью и поэтому сильнее реагируют на вдыхание метахолина, гистамина и холодного или су-

◆ **Бокс 202.4.** Нарушения функции легких при бронхиальной астме

Спирометрия
- Ограничение потока воздуха
  - Снижение $ОФВ_1$ (% от должного)
  - Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 0,8
- Реакция на бронходилататоры (вдыхание β-адреностимуляторов)
  - Возрастание $ОФВ_1$ ≥ 12%*
- Реакция на физическую нагрузку
  - Снижение $ОФВ_1$ ≥ 15%*

Различия скорости потока в первую и вторую половину дня ≥ 20 %

* Основные диагностические критерии бронхиальной астмы.



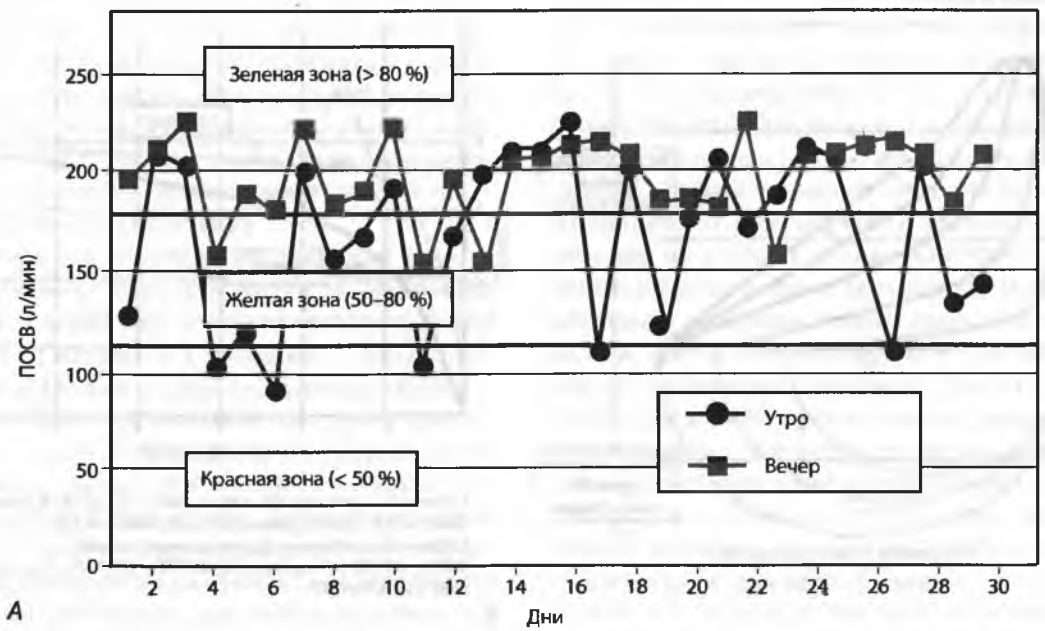
Субъект 1 — ребенок без астмы: $ОФВ_1$ = 3,41 (100 % должного); ФЖЕЛ = 3,81 (100 % должного); $ОФВ_1$/ФЖЕЛ = 0,86
Субъект 2 — ребенок с бронхиальной астмой:
$ОФВ_1$ = 2,1 (62 % от должного); ФЖЕЛ = 3,7 (97 % от должного);
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ = 0,57

Рис. 202.1. Спирометрия:

А — спирометрические кривые поток-объем: *А* — здоровый ребенок, *В–Е* — больные бронхиальной астмой с разной степенью снижения скорости выдоха (*В* — легкая степень, *Е* — тяжелая). Вогнутость экспираторных кривых нарастает соответственно тяжести болезни; *Б* — спирометрические кривые объем-время: *1* — здоровый ребенок, *2* — больной бронхиальной астмой. *$ОФВ_1$* — объем воздуха, выдохнутого за 1-ю секунду форсированного экспираторного усилия, а *ФЖЕЛ* — общий объем воздуха, выдохнутого при форсированном экспираторном усилии. Меньшие значения $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ у больного ребенка доказывают обструкцию дыхательных путей. Значение ФЖЕЛ у больного очень близко к стандартному

хого воздуха. Степень повышения чувствительности бронхов к этим раздражителям соответствует тяжести астмы и воспаления дыхательных путей. Проведение провокационных проб требует тщательного дозирования раздражителей и наблюдения за больными. Поэтому в практической работе такие пробы используют редко. *Проба с физической нагрузкой* (например, бег в течение 6–8 мин) выявляет *бронхиальную астму физического усилия*. Если у здоровых людей функциональный объем легких при нагрузке увеличивается, а $ОФВ_1$ слегка возрастает (на 5–10%), то для нелеченной бронхиальной астмы характерно уменьшение скорости воздушного потока: $ОФВ_1$ во время и после нагрузки, как правило, снижается больше чем на 15% (см. бокс 202.4). Бронхоспазм начинается обычно в первые 15 мин после интенсивной физической нагрузки и через 60 мин самопроизвольно исчезает. Исследования, проведенные в США среди детей школьного возраста, показывают, что проба с физической нагрузкой добавляет к числу больных бронхиальной астмой еще около 10% ранее недиагностированных. У больных группы высокого риска эта проба может вызвать тяжелый приступ астмы. Поэтому для такого исследования необходимо тщательно отбирать детей и быть заранее готовым к устранению приступа.

Существуют простые и недорогие приборы для определения *пиковой объемной скорости выдоха* (*ПОСВ*) на дому. Диагностическое значение этого показателя неабсолютно; в некоторых случаях снижение ПОСВ регистрируется лишь при резко выраженном бронхоспазме. Поэтому целесообразно определять ПОСВ утром и вечером (лучше 3 раза) в течение нескольких недель, чтобы освоить метод его регистрации, установить лучший личный показатель и выявить связь величин ПОСВ с клиническими симптомами (а в идеале — с показателями спирометрии). Для бронхиальной астмы характерны различия между утренними и вечерними вели-



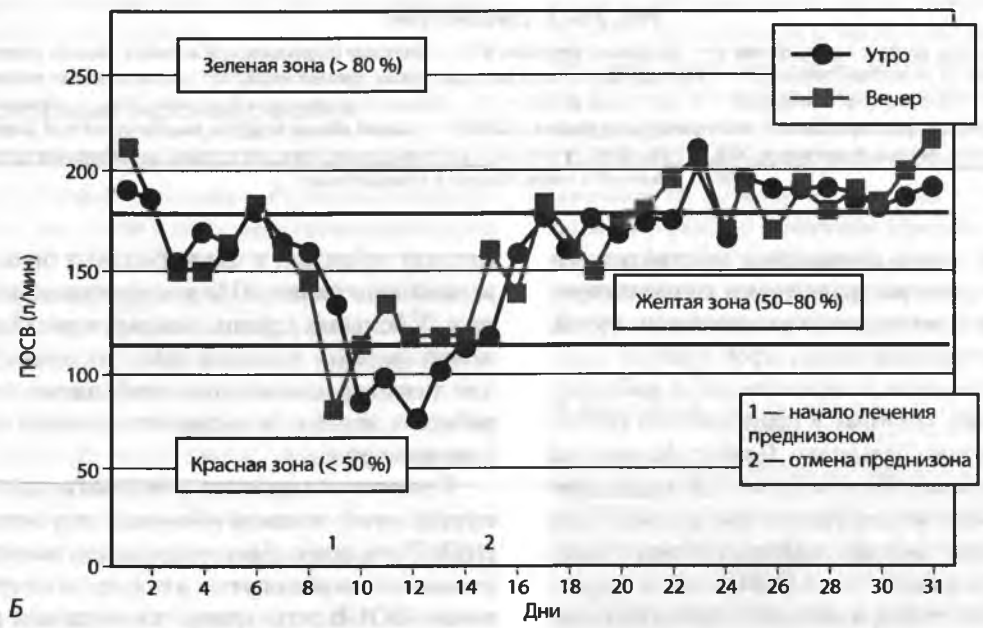


Рис. 202.2. Динамика пиковой объемной скорости выдоха:

А — у ребенка с бронхиальной астмой ПОСВ регистрировали 2 раза в день, утром и вечером, в течение 1 мес. Лучший личный показатель этого больного составил 220 л/мин. Поэтому величины ПОСВ 175–220 л/мин (> 80–100 % от лучшего) представляют *зеленую зону*, 110–175 л/мин (50–80 %) — *желтую*, а менее 110 л/мин (< 50 %) — *красную зону*. Вечерние показатели ПОСВ у этого больного почти всегда находятся в зеленой зоне, тогда как утренние часто попадают в желтую или красную зону. Таковы типичные суточные колебания ПОСВ при недостаточно компенсированной бронхиальной астме; *Б* — аналогичная регистрация ПОСВ у ребенка с бронхиальной астмой во время вирусной инфекции дыхательных путей. Вирусная инфекция ухудшила течение заболевания, и величины ПОСВ, исходно находившиеся в зеленой зоне, переместились в желтую зону, а затем и в красную. В этот момент начали 4-дневный курс лечения преднизоном, что привело к обратному сдвигу величин ПОСВ в зеленую зону

чинами ПОСВ, превышающие 20% (рис. 202.2; см. также бокс 202.4).

Рентгенография. При рентгенологическом исследовании грудной клетки (в передней прямой и боковой проекциях) у детей с бронхиальной астмой часто обнаруживают лишь легкие и неспецифические признаки гипервентиляции (например, уплощение куполов диафрагмы) и усиление легочного рисунка. Рентгенография помогает выявить изменения, характерные для состояний, имитирующих бронхиальную астму, как, например, аспирационную пневмонию или повышенную прозрачность легочных полей при облитерирующем бронхиолите, а также осложнения самой астмы, например ателектазы или пневмоторакс. Некоторые изменения в легких лучше видны при КТ высокого разрешения. Так, бронхоэктазы, характерные для муковисцидоза, аллергических бронхолегочных микозов (например, аспергиллеза), цилиарной дискинезии или иммунодефицитов, иногда трудно увидеть на рентгенограммах, но они отчетливо выявляются на сканограммах.

Кожные пробы помогают установить сенсибилизацию к воздушным аллергенам, что способствует лечению и прогнозированию течения бронхиальной астмы. В обширном исследовании, проведенном в США среди больных астмой детей в возрасте 5–12 лет, сенсибилизация к воздушным аллергенам была выявлена с помощью пунктационных кожных проб в 88% случаев.

Лечение

Задачи лечения бронхиальной астмы у детей перечислены в боксе 202.5. В совместной публикации ряда аллергологических и педиатрических институтов и организаций США, озаглавленной «*Pediatric Asthma: Promoting Best Practice*» («Бронхиальная астма у детей: улучшение практических мероприятий»), освещаются четыре компонента оптимальной терапии бронхиальной астмы (бокс 202.6).

Регулярная оценка и мониторинг. Для оптимизации лечения бронхиальной астмы следует регулярно, каждые 2–4 нед., посещать врача, пока не будет достигнута хорошая компенсация заболевания. Во избежание обострений болезни рекомендуется регулярно, 2–4 раза в год, проверять состояние больных. Качество поддерживающей терапии оценивают, выясняя: 1) частоту приступов бронхиальной астмы в дневные и ночные часы, а также при физических нагрузках; 2) частоту и эффективность использования быстродействующих β-адреностимуляторов; 3) число и тяжесть приступов бронхиальной астмы со времени последнего визита; 4) участие в школьных, спортивных и иных мероприятиях. Ежегодно рекомендуется проверять функцию легких (с помощью спирометрии); при

◆ **Бокс 202.5.** Задачи лечения бронхиальной астмы у детей

- Обеспечение нормальной активности
  - Регулярная посещаемость школы или детского сада
  - Полноценное участие в играх, занятиях физкультурой и спортом
- Обеспечение нормального сна
- Предотвращение хронических симптомов бронхиальной астмы
- Предотвращение тяжелых приступов бронхиальной астмы
- Поддержание нормальной функции легких
- Исключение побочных эффектов терапии

◆ **Бокс 202.6.** Четыре компонента оптимальной терапии бронхиальной астмы

- **Регулярная оценка и мониторинг**
  - Оценка состояния больного
    - Каждые 2–4 нед., пока не будет достигнута достаточная компенсация заболевания
    - 2–4 раза в год для проверки эффективности терапии
  - Мониторинг функции легких
- **Устранение факторов, утяжеляющих течение бронхиальной астмы**
  - Устранение или уменьшение действия неблагоприятных факторов внешней среды
  - Лечение сопутствующих заболеваний: ринита, синусита, гастроэзофагеального рефлюкса
- **Медикаментозное лечение бронхиальной астмы**
  - Замена быстродействующих средств на длительно действующие
  - Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести для проведения противовоспалительной терапии
  - Постепенное увеличение и снижение дозировок медикаментозных средств
  - Лечение обострений бронхиальной астмы
- **Обучение больных**
  - Ознакомление больного с планом лечения, состоящим из двух частей
    - Повседневные мероприятия
    - План действий в случае обострений

недостаточной компенсации бронхиальной астмы такие исследования проводят чаще. Мониторинг ПОСВ в домашних условиях особенно показан, если больной ребенок не предъявляет жалоб, при других причинах хронического кашля на фоне бронхиальной астмы, при умеренном или тяжелом течении астмы или при тяжелых ее приступах в анамнезе. С процедурой такого исследования легко справляются даже 4-летние дети. Использование графиков со «светофорными» зонами (исходя из лучшего личного показателя ПОСВ) может повысить интерес к исследованию (см. рис. 202.2). Попадание значений ПОСВ в зеленую зону (80–100% должной величины или лучшего личного показателя) говорит о достаточности поддерживающей терапии, желтая зона (50–80%) указывает на необходимость усиления терапии, тогда как красная зона (< 50%) свидетельствует о плохой компенсации заболевания и требует немедленного вмешательства. ПОСВ рекомендуется регистрировать каждый день, лучше по утрам.

Устранение факторов, утяжеляющих течение бронхиальной астмы. Обычно различают две группы факторов, которые могут усугубить заболевание и действие которых можно устранить или ослабить, — это факторы внешней среды и сопутствующие заболевания (бокс 202.7).

Устранение или ослабление действия неблагоприятных факторов окружающей среды. Бронхиальная астма у детей в большинстве случаев имеет аллергический компонент. Поэтому необходимо исследовать и свести к минимуму воздействие аллергенов. Некоторые исследования показали, что снижение действия аллергенов у сенсибилизированных больных ослабляет симптомы бронхиальной астмы, потребность в медикаментозных средствах и гиперчувствительность дыхательных путей.

Бронхиальная астма протекает особенно тяжело у детей, сенсибилизированных к домашним аллергенам, действующим круглый год. Источниками таких аллергенов являются шерсть, пух и перья животных и птиц, а также пылевые клещи, плесень и тараканы. Улучшение состояния больных может наблюдаться лишь через много дней или недель после устранения этих аллергенов. Усиливать проявления астмы могут табачный дым, древесная и угольная зола, пыль, резкие запахи и испарения. Самое меньшее, что необходимо сделать, это устранить такого рода факторы из дома и автомобиля.

◆ **Бокс 202.7.** Устранение факторов, утяжеляющих течение бронхиальной астмы

Устранение или ослабление действия неблагоприятных факторов внешней среды
- Запрет на курение дома или в автомобиле
- Устранение или уменьшение действия аллергенов на сенсибилизированных больных
  - Шерсть и эпидермис животных
    - Домашние животные (кошки, собаки, грызуны, птицы)
    - Мыши, крысы
  - Пылевые клещи
  - Тараканы
  - Плесень
- Прочие загрязнители атмосферного воздуха
  - Древесный или угольный дым
  - Сильные химические или парфюмерные запахи (например, чистящих средств)
  - Пыль

Лечение сопутствующих заболеваний
- Ринит
- Синусит
- Гастроэзофагеальный рефлюкс

Ежегодная вакцинация против гриппа (кроме больных с аллергией на куриные яйца)

Ухудшать состояние больных детей могут также условия пребывания в школе или детском саду. Вирусных инфекций дыхательных путей избежать крайне трудно. Поэтому всех детей с бронхиальной астмой (за исключением больных с аллергией на куриные яйца) рекомендуется ежегодно вакцинировать против гриппа.

Лечение сопутствующих заболеваний. Бронхиальной астме нередко сопутствуют ринит, синусит и гастроэзофагеальный рефлюкс, ухудшающие течение основного заболевания. Эти состояния часто служат причиной хронического кашля. Их излечение может ослабить проявления бронхиальной астмы и уменьшить ее тяжесть, вследствие чего для компенсации болезни потребуется меньше медикаментозных средств.

Частота гастроэзофагеального рефлюкса при бронхиальной астме достигает 64%. Он может ухудшать течение бронхиальной астмы, приводя к аспирации забрасываемого в пищевод желудочного содержимого (микро- и макроаспирация) и вызывая рефлекторный бронхоспазм. Гастроэзофагеальный рефлюкс следует подозревать у любого больного с упорной бронхиальной астмой, особенно в случаях появления симптомов во время еды

или сна (т. е. при горизонтальном положении тела). Диагноз гастроэзофагеального рефлюкса можно подтвердить, обнаружив заброс бария в пищевод при рентгенографии или определяя pH в пищеводе. Рентгенографические данные недостаточно специфичны и чувствительны, поэтому метод выбора — длительная регистрация pH в пищеводе. При выраженном рефлюксе рекомендуются специальные меры: принятие пищи не позднее, чем за 2 ч до сна, сон на высокой подушке (не менее 15 см) и прием антацидов: H_2-блокаторов (циметидин, ранитидин) либо ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопразол). Назначают также стимуляторы перистальтики, которые вводят в течение 6– 8 нед.

При бронхиальной астме на рентгенограммах часто обнаруживают признаки поражения синусов. В ряде публикаций сообщается о значительном улучшении состояния больных после выявления и излечения скрытых синуситов. «Золотой стандарт» диагностики синуситов — КТ. Носовые ходы промывают физиологическим раствором, назначают интраназально глюкокортикоиды и проводят 3-недельный курс антибиотиков.

Принципы фармакотерапии бронхиальной астмы. Согласно рекомендациям Национальной программы обучения и профилактики бронхиальной астмы (National Asthma Education and Prevention Program — NAEPP) США, до начала лечения определяют тяжесть заболевания по четырем параметрам: 1) частота приступов в дневное время; 2) частота приступов в ночное время; 3) степень обструкции дыхательных путей по данным спирометрии и/или 4) вариабельность ПОСВ (табл. 202.1). Различают легкую периодическую и постоянную бронхиальную астму, последнюю подразделяют на легкую, умеренной тяжести и тяжелую. Главной целью такой классификации является выявление всех больных с постоянной бронхиальной астмой и лечение их противовоспалительными средствами. При этом следует руководствоваться правилом «троек»: ежедневная поддерживающая терапия необходима, если симптомы бронхиальной астмы у ребенка требуют применения быстродействующих средств более 3 раз в неделю, если больной из-за астмы просыпается по ночам более 3 раз в месяц или если быстродействующие ингаляционные препараты приходится назначать больному более 3 раз в год. При легкой постоянной бронхиальной астме в качестве поддерживающих средств используют малые дозы ингаляционных глюкокортикоидов, модуляторов лейкотриенов или кромолина/недокромила. Альтернативой служат депо-препараты теофиллина. При постоянной астме умеренной тяжести рекомендуются средние дозы ингаляционных глюкокортикоидов или малые их дозы в сочетании с ингаляционными длительно действующими β-адреностимуляторами (ДДБС) либо модуляторами лейкотриенов. Альтернативой опять-таки служат депо-препараты теофиллина или ДДБС для приема внутрь. Больные с тяжелой формой постоянной астмы должны получать высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов, длительно действующие бронходилататоры и, при необходимости, пероральные глюкокортикоиды. Единственная форма бронхиальной астмы, при которой повседневная поддерживающая терапия не показана, — это легкая периодическая астма. Таким больным быстродействующие ингаляционные β-адреностимуляторы рекомендуются только для снятия приступа или предотвращения бронхоспазма при физическом напряжении. Быстродействующие β-адреностимуляторы применяются для снятия приступа при бронхиальной астме любой степени тяжести.

Принцип постепенности в лечении. Постепенность в лечении бронхиальной астмы, согласно рекомендациям NAEPP, означает использование максимальных доз поддерживающей терапии для достижения быстрой компенсации заболевания, после чего интенсивность терапии постапно ослабляют вплоть до ее полной отмены.

Метод ингаляции. Дозу препарата, выделяемую при каждом нажатии на ингалятор-дозатор, следует медленно, в течение 5 с вдохнуть, а затем задержать дыхание на 5–10 с. После этого можно сразу же проводить повторную ингаляцию. Во всех случаях используется простой и недорогой **дозатор**, который позволяет: 1) облегчить саму процедуру ингаляции, что особенно важно для маленьких детей; 2) обеспечить попадание препарата в нижние дыхательные пути, что увеличивает его эффективность; 3) снизить риск системного воздействия глюкокортикоидов (т. е. их побочных эффектов). После ингаляции рекомендуется прополоскать рот, чтобы смыть попавшие на слизистую оболочку глюкокортикоиды.

Комбинированная фармакотерапия. У большинства детей для хорошей компенсации бронхиальной астмы достаточно одного поддерживающего

Таблица 202.1

Принцип постепенности в лечении бронхиальной астмы: классификация по степени тяжести и применяемые средства*

Степень тяжести	Число дней с симптомами	Число ночей с симптомами	Функция легких	Длительное применение поддерживающих средств	Быстродействующие средства	Обучение
Этап 1 Легкая периодическая	< 3 в неделю	< 3 в месяц	$ОФВ_1$ или ПОСВ ≥ 80 % должных величин; диапазон ПОСВ < 20 %	Ежедневное применение не требуется	По необходимости и перед физической нагрузкой быстродействующие β-адреностимуляторы. Их применение ≥ 3 раз в неделю может указывать на необходимость перехода на длительную поддерживающую терапию	Сведения о бронхиальной астме, применение ингалятора-дозатора, сведения о роли медикаментозных средств, составление плана действий, борьба с вредными факторами внешней среды
Этап 2 Легкая постоянная	≥ 3 в неделю	3–4 в месяц	$ОФВ_1$ или ПОСВ ≥ 80 % должных величин; диапазон ПОСВ 20–30 %	Противовоспалительные средства: либо низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов, кромолин, недокромил, либо модуляторы лейкотриенов. Альтернатива: депо-препараты теофиллина	По необходимости и перед физической нагрузкой быстродействующие β-адреностимуляторы. Их ежедневное применение или увеличение доз может указывать на необходимость дополнительной длительной поддерживающей терапии	Этап 1 плюс самонаблюдение, групповое обучение, проверка и коррекция плана самолечения
Этап 3 Умеренная постоянная	Ежедневные симптомы, ежедневное применение быстродействующих β-адреномиметиков	> 1 в неделю	$ОФВ_1$ или ПОСВ > 60 и ≤ 80 % должных величин; диапазон ПОСВ > 30 %	Противовоспалительные средства: ингаляционные глюкокортикоиды (средние дозы) или ингаляционные глюкокортикоиды (низкие дозы) в сочетании либо с ДДБС, либо модуляторами лейкотриенов. Альтернатива: депо-препараты теофиллина или таблетки ДДБС	По необходимости и перед физической нагрузкой быстродействующие β-адреномиметики. Их применение более 3 раз в неделю может указывать на необходимость перехода на длительную поддерживающую терапию	Этап 1 плюс самонаблюдение, групповое обучение, проверка и коррекция плана самолечения
Этап 4 Тяжелая постоянная	Постоянные симптомы, ограниченная физическая активность, частые приступы	Часто	$ОФВ_1$ или ПОСВ ≤ 60 % должных величин; диапазон ПОСВ > 30 %	Противовоспалительные средства: ингаляционные глюкокортикоиды (высокие дозы) и длительно действующие бронходилататоры: ДДБС, модуляторы лейкотриенов, депо-препараты теофиллина и/или таблетки ДДБС. Необходим прием глюкокортикоидов внутрь	По необходимости и перед физической нагрузкой быстродействующие β-адреностимуляторы. Их применение более 3 раз в неделю может указывать на необходимость перехода на длительную поддерживающую терапию	Этап 2 и 3 плюс индивидуальное обучение и консультирование

* Исходя из клинической картины до начала лечения; степень тяжести определяют по наиболее тяжелым проявлениям; жирным шрифтом указаны предпочтительные средства; *постоянная бронхиальная астма любой степени тяжести требует длительной поддерживающей терапии противовоспалительными средствами.*

National Asthma Education & Prevention Program: Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1997; с изменениями.

средства. В тех случаях, когда ингаляционная глюкокортикоидная терапия в низких или умеренных дозах не устраняет симптомы заболевания, большего эффекта можно достичь не удвоением ее доз, а добавлением к прежней дозе ДДБС или модуляторов лейкотриенов. Это позволяет компенсировать проявления заболевания, улучшить функцию легких и в то же время избежать риска системных эффектов глюкокортикоидов.

Соблюдение режима терапии. Бронхиальная астма — заболевание хроническое, которое лучше всего компенсируется ежедневным применением медикаментозных средств. Однако такой режим терапии не всегда соблюдается. В специальных исследованиях показано, что больные дети недостаточно используют обычную ингаляционную глюкокортикоидную терапию на протяжении большей части суток (60%). В наименьшей степени (< 15% времени) она используется теми, кому для снятия приступа требуется прием глюкокортикоидов внутрь. Показано также, что режим ингаляционной терапии хуже соблюдается при необходимости частых (3–4 раза в сутки) ингаляций. Поэтому режим лечения следует подбирать с таким расчетом, чтобы частота использования медикаментозных средств не превышала 1–2 раз в сутки.

Средства быстрого облегчения. Применяемые при астме медикаментозные средства делятся на быстро- («аварийные») и длительно действующие (поддерживающие) (табл. 202.2). Быстродействующие (ингаляционные β_2-адреностимуляторы, ингаляционные М-холиноблокаторы и короткий курс глюкокортикоидов внутрь) используются для снятия острых приступов бронхоспазма.

Быстродействующие β_2-адреностимуляторы. В силу быстрого начала, эффективности и продолжительности (4–6 ч) действия эти ингаляционные препараты (сальбутамол, левалбутерол, тербуталин, пирбутерол) служат средствами выбора при остром бронхоспазме («аварийные» средства) и для предотвращения приступов, связанных с физическими усилиями. Они расслабляют гладкие мышцы дыхательных путей, уменьшают сосудистую проницаемость (т. е. снимают отек) и улучшают защитную функцию эпителия бронхов. Имеются сообщения о связи между чрезмерным применением β_2-адреностимуляторов и частотой смертельных или очень тяжелых приступов бронхиальной астмы. Поэтому такими средствами не следует пользоваться слишком часто. Использование более 1 баллончика в месяц (200 вдохов в месяц) свидетельствует о плохой компенсации заболевания и необходимости начать или усилить поддерживающую терапию.

Таблица 202.2

Группы применяемых при бронхиальной астме медикаментозных средств

Группа	Примеры
Быстродействующие («аварийные»)	Быстродействующие ингаляционные β-адреностимуляторы: Сальбутамол (вентолин, провентил) Левалбутерол (ксопенекс) Тербуталин (бретайр) Пирбутерол (максайр) Метапротеренол (алупент) Ингаляционные М-холиноблокаторы: Ипратропиум (атровент) Атропин Короткий курс глюкокортикоидов для системного применения: Преднизон (дельтазон) Метилпреднизолон (медрол) Метилпреднизолона сукцинат натрия (солу-медрол)
Длительно действующие (поддерживающие)	НПВС: Кромолин (интал) Недокромил (тилад) Ингаляционные глюкокортикоиды: Беклометазон (ванцерил, бекловент, квар) Флунизолид (аэробид) Будесонид (плюмикорт) Флутиказон (фловент) Триамцинолон (азмакорт) Мометазон (асманекс) Депо-препараты теофиллина (слобид, теодур, унифил) Ингаляционные ДДБС: Сальметерол (серевент) Формотерол (форадил) Модуляторы лейкотриенов: Монтелукаст (сингулайр) Зафирлукаст (акколат) Зилеутон (зифло) Глюкокортикоиды для приема внутрь (преднизон, метилпреднизолон)

М-холиноблокаторы. В качестве бронходилататоров эти вещества (например, ипратропиума бромид) гораздо менее эффективны, чем β_2-адреностимуляторы. Вдыхание ипратропиума рекомендуется главным образом при острых приступах тяжелой бронхиальной астмы. Использование этого вещества в сочетании с сальбутамолом значительно улучшает функцию легких и снижает необходимость госпитализации детей, обратившихся за

неотложной помощью. Ипратропиума бромид — препарат выбора среди М-холиноблокаторов, поскольку он оказывает более слабое действие на ЦНС и выпускается как в ингаляторах-дозаторах, так и в растворе для распыления. Хотя этот препарат широко применяют при острых приступах у детей любого возраста, в США он разрешен только детям старше 12 лет.

Системная глюкокортикоидная терапия. При обострениях умеренной или тяжелой бронхиальной астмы рекомендуется проводить короткие курсы системного введения глюкокортикоидов. Это ускоряет выход ребенка из приступа и предотвращает возобновление симптомов. Эффективны как однократное введение глюкокортикоидов в пунктах скорой помощи, так и короткие курсы их внутривенного или перорального введения, проводимые в клинике. При этом прием глюкокортикоидов внутрь не менее эффективен, чем их внутривенное введение. Последний способ применяется в основном у детей с гипоксемией, которые не могут отказаться от дыхания кислородом. В клинических условиях детям рекомендуется вводить метилпреднизолон по 1 мг/кг каждые 6 ч в течение 2 сут, постепенно снижая дозу до 1–2 мг/сут за 2 раза (максимум 60 мг/сут), пока ПОСВ не достигнет 70% должной величины или лучшего личного показателя. В амбулаторных условиях при обострениях бронхиальной астмы рекомендуется применять преднизон или метилпреднизолон 1–2 раза в сутки в общей дозе 1–2 мг/кг/сут на протяжении 3–10 дней.

Длительная компенсация (поддерживающие средства). Легкую или умеренной тяжести постоянную бронхиальную астму следует лечить длительно действующими поддерживающими средствами, к которым относятся НПВС, ингаляционные глюкокортикоиды, депо-препараты теофиллина, длительно действующие β_2-адреностимуляторы и модуляторы лейкотриенов.

НПВС. Кромолин и недокромил угнетают проявления ранней и поздней фаз аллергической астматической реакции и могут снимать бронхоспазм, вызванный физическим усилием. Оба препарата принадлежат к средствам первой линии защиты детей с легкой постоянной бронхиальной астмой. Они практически лишены побочных эффектов, но их нужно вводить не менее 2–4 раз в сутки, и по эффективности они уступают веществам двух других главных групп поддерживающих средств — ингаляционным глюкокортикоидам и модуляторам лейкотриенов. Поэтому в настоящее время их относят к альтернативным средствам. Кромолин и недокромил снимают бронхоспазм, вызванный физическими усилиями, и их можно использовать вместо β-адреностимуляторов, особенно если последние вызывают побочные эффекты (например, тремор или тахикардию), а также в сочетании с ними, если связанные с физическими усилиями бронхоспазмы не снимаются одними только быстродействующими β-адреностимуляторами.

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды выпускаются в формах, пригодных для ингаляции, приема внутрь и парентерального введения. Они представляют собой наиболее активные и эффективные средства лечения как острых (при системном введении), так и хронических (при местном применении) проявлений бронхиальной астмы.

Ингаляционная глюкокортикоидная терапия. Разработка ингаляционных устройств, обеспечивающих поступление глюкокортикоидов в дыхательные пути, сделала этот метод основным в лечении постоянной бронхиальной астмы (см. табл. 202.1). Ингаляционная глюкокортикоидная терапия ослабляет симптомы астмы, улучшает функцию легких и снижает раздражимость бронхов. Кроме того, при легкой бронхиальной астме или заболевании умеренной тяжести у детей такая терапия снижает потребность в быстродействующих β_2-адреностимуляторах и преднизоне, а также почти вдвое уменьшает число врачебных вызовов и госпитализаций. Как показывают крупные эпидемиологические исследования, низкодозовая ингаляционная глюкокортикоидная терапия уменьшает и частоту смертельных приступов бронхиальной астмы. Ингаляционная глюкокортикоидная терапия отвечает всем целям лечения астмы и поэтому является «золотым стандартом».

Согласно рекомендациям NAEPP, низкодозовую ингаляционную глюкокортикоидную терапию следует проводить во всех случаях постоянной бронхиальной астмы. Однако ее необходимость при заболевании легкой степени у детей вызывает сомнения. Сторонники ее использования у всех больных с постоянной астмой обосновывают свое мнение тем, что она уменьшает воспаление дыхательных путей, снижает чувствительность бронхов и уменьшает связанные с астмой заболеваемость и смертность. Противники же подчеркивают небезопасность такого метода лечения и предлагают

Таблица 202.3

Суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов*

Глюкокортикоид	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон 42,84 мкг/вдох (наполнитель 40 мкг/вдох)	84–336 мкг (2–8 вдохов при 42 мкг/вдох или 1–4 вдоха при 84 мкг/вдох)	336–672 мкг (8–16 вдохов при 42 мкг/вдох или 4–8 вдохов при 84 мкг/вдох)	> 672 мкг (> 16 вдохов при 42 мкг/вдох или > 8 вдохов при 84 мкг/вдох)
Будесонид Через ингалятор — 200 мкг Через распылитель — флаконы по 250, 500 мкг	200–400 мкг (1–2 ингаляции) 500 мкг в сутки	400–800 мкг (2–4 ингаляции) 1000 мкг	> 800 мкг (> 4 ингаляций) 2000 мкг
Флунизолид 250 мкг/вдох (ингалятор-дозатор)	500–750 мкг (2–3 вдоха)	1000–1250 мкг (4–5 вдохов)	> 1250 мкг (> 5 вдохов)
Флутиказон 44, 110, 220 мкг/вдох (ингалятор-дозатор)	88–176 мкг (2–4 вдоха при 44 мкг/вдох)	176–440 мкг (4–10 вдохов при 44мкг/вдох, или 2–4 вдоха при 110 мкг/вдох, или 1–2 вдоха при 220 мкг/вдох)	> 440 мкг (> 4 вдохов при 110 мкг/вдох или > 2 вдохов при 220 мкг/вдох)
Триамцинолон 100 мкг/вдох (ингалятор-дозатор с разделителем)	400–800 мкг (4–8 вдохов)	800–1200 мкг (8–12 вдохов)	> 1200 мкг (> 12 вдохов)

* Сравнительные суточные дозы для детей ≤ 12 лет.

National Asthma Education & Prevention Program Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002; с изменениями.

ограничить его использование только случаями постоянной астмы умеренной тяжести или тяжелой. В некоторых исследованиях показано, что чем позже начинают ингаляционную глюкокортикоидную терапию, тем слабее ее лечебный эффект. Это лишь подчеркивает тот факт, что бронхиальная астма — прогрессирующее заболевание, требующее применения противовоспалительных средств, которые предотвратили бы перестройку дыхательных путей и снижение их чувствительности к терапевтическим воздействиям.

В настоящее время FDA США одобрено применение пяти ингаляционных глюкокортикоидных препаратов (табл. 202.3). Существуют ингаляторы-дозаторы глюкокортикоидов (не содержащие веществ, разрушающих озоновый слой), порошкообразные препараты для вдыхания, а также растворы, используемые с распылителем. Все они эффективны при бронхиальной астме. Препараты II поколения — флутиказон пропионат, мометазон фуроат и (в меньшей степени) будесонид — обладают бо, льшим местным и меньшим системным свойством, чем другие ингаляционные глюкокортикоиды, что повышает их терапевтический эффект. Это связано с их быстрым разрушением уже при первом пассаже через печень. Рекомендуется начинать с высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов, постепенно снижая их по мере купирования симптомов заболевания. Многократно показано, что после достижения компенсации бронхиальной астмы достаточно применять лишь часть начальной дозы этих препаратов. Дозы ингаляционных глюкокортикоидов должны быть достаточно высокими, чтобы предотвращать симптомы астмы, и в то же время достаточно низкими, чтобы не возникали побочные системные эффекты (см. табл. 202.3). Применять эти препараты можно всего 1–2 раза в сутки.

К длительной ингаляционной глюкокортикоидной терапии у детей относятся с опасением, прежде всего из-за ее возможных побочных эффектов. Однако при использовании рекомендованных доз клинически значимые побочные эффекты такой терапии наблюдаются крайне редко (бокс 202.8). Риск их возникновения зависит от дозы и частоты вдыхания глюкокортикоидов и возрастает при частом (например, 4 раза в сутки) применении высоких доз (1000 мкг/сут).

Чаще всего при ингаляционной глюкокортикоидной терапии развиваются местные побочные эффекты — кандидозный стоматит и дисфония (охриплость голоса). Причиной кандидозного

◆ **Бокс 202.8.** Неблагоприятные системные эффекты хронического применения глюкокортикоидов

Метаболические/эндокринные
- Гипокалиемия
- Гипергликемия
- Гиперлипидемия
- Угнетение функции коры надпочечников
- Задержка роста
- Задержка полового развития
- Прибавка массы тела
- Кушингоидный облик (ожирение туловища и исхудание конечностей)
- Сахарный диабет

Влияние на костную и мышечную систему
- Остеопороз/компрессионные переломы позвонков
- Асептический некроз костей (бедренных, плечевых, коленных)
- Миопатия (острая и хроническая форма)

Дерматологические
- Истончение кожи, фиолетовые стрии на животе
- Повышенная ранимость кожи
- Угревая сыпь
- Гирсутизм

Офтальмологические
- Катаракты
- Глаукома

Иммунные
- Снижение уровня IgG
- Исчезновение гиперчувствительности замедленного типа
- Возрастание риска оппортунистических инфекций, обострение скрытого туберкулеза, тяжелое течение ветряной оспы

Гематологические
- Лимфопения
- Нейтропения

Сердечно-сосудистые
- Артериальная гипертония
- Атеросклероз

Психоневрологические
- Перепады настроения
- Синдром отмены стероидов
- Идиопатическая внутричерепная гипертензия
- Психоз

стоматита считают местную иммуносупрессию, а дисфонии — миопатию голосовых связок. Эти эффекты дозозависимы и наиболее часто возникают при высокодозовой ингаляционной и/или пероральной глюкокортикоидной терапии. Их частоту можно свести к минимуму путем использования специальных приспособлений для вдыхания (дозаторов), которые резко снижают отложение вдыхаемых веществ на слизистой оболочке полости рта и глотки. После ингаляции любого глюкокортикоида рекомендуется тщательно прополаскивать рот.

Особые опасения вызывает возможная задержка роста детей при хроническом использовании ингаляционной глюкокортикоидной терапии. Однако нередко забывают, что при недостаточном лечении бронхиальная астма может сама по себе замедлять рост ребенка. По данным исследования, проведенного в рамках Программы лечения бронхиальной астмы у детей (Childhood Asthma Management Program), за 4,3 года дети с астмой легкой или умеренной степени, получавшие будесонид в дозе 400 мкг/сут, выросли в среднем на 22,7 см, тогда как получавшие плацебо выросли на 23,8 см, причем эта разница в 1,1 см приходилась главным образом на первый год терапии. Иными словами, задержка роста оказалась преходящим и не прогрессирующим феноменом. По данным другого исследования, окончательный рост у больных астмой, более 9 лет получавших ингаляции будесонида (400 мкг/сут), не отличался от ожидаемого. Здесь также отмечалась преходящая задержка роста на первом году терапии. Таким образом, судя по результатам этих двух длительных исследований, ингаляционная глюкокортикоидная терапия оказывает лишь слабое и транзиторное влияние на развитие скелета и практически на сказывается на окончательном росте.

Не было обнаружено влияния такой терапии и на минеральную плотность костей. Хотя на основании проведенных исследований нельзя исключить возможность развития остеопороза в зрелом возрасте (после 30-летней ингаляционной глюкокортикоидной терапии), следует помнить, что улучшение состояния больных должно со временем уменьшать потребность в глюкокортикоидах. Подводя итог, можно заключить, что имеющиеся данные не подтверждают опасений относительно неблагоприятного влияния длительной ингаляционной глюкокортикоидной терапии на окончательный рост и минеральную плотность костной ткани у больных бронхиальной астмой. Вместе с тем эти данные касаются лишь использования будесонида в дозе 400 мкг/сут, эффекты более высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов могут оказаться более опасными.

Системная глюкокортикоидная терапия. В большинстве случаев достаточна ингаляционная глюкокортикоидная терапия. Нередко она позволяет

обходиться без приема глюкокортикоидов внутрь даже при тяжелом заболевании. Пероральную глюкокортикоидную терапию в настоящее время используют лишь при обострениях бронхиальной астмы и в тех редких случаях, когда приступы не удается купировать другими средствами. У таких больных необходимо принимать все меры к устранению сопутствующих заболеваний с тем, чтобы вводимые внутрь дозы глюкокортикоидов не превышали 20 мг и принимались по схеме через день. Прием бо, льших доз чреват многими неблагоприятными последствиями (см. бокс 202.8), и следует пытаться постепенно уменьшать вводимые дозы, тщательно следя за состоянием больного и функцией его легких.

Преднизон, преднизолон и метилпреднизолон при введении внутрь всасываются быстро и практически полностью, достигая максимальной концентрации в плазме через 1–2 ч. Преднизон сам по себе неактивен и превращается в активный преднизолон при первом пассаже через печень. Глюкокортикоиды разрушаются в печени, и на скорость их метаболизма влияют лекарственные взаимодействия и многие заболевания. Противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) ускоряют распад преднизолона, метилпреднизолона и дексаметазона (в наибольшей степени меняется метаболизм метилпреднизолона). Рифампицин также увеличивает клиренс глюкокортикоидов, что может ослабить их терапевтический эффект. Другие вещества, например кетоконазол и пероральные контрацептивы, значительно замедляют метаболизм глюкокортикоидов. Аналогичным действием в отношении метилпреднизолона обладают и макролиды (эритромицин, кларитромицин).

У детей, нуждающихся в хроническом приеме глюкокортикоидов внутрь, со временем могут развиться многие патологические состояния (см. бокс 202.8), связанные с нарушением практически всех органов и систем. Побочные эффекты такой терапии, как, например, нарушения обмена веществ, могут проявляться быстро или развиваться незаметно в течение нескольких месяцев и лет (например, задержка роста, остеопороз, катаракты). Большинство таких реакций зависит от продолжительности лечения и кумулятивных доз глюкокортикоидов.

Теофиллин. У детей теофиллин применяется редко, так как может оказывать токсическое действие. Длительное его применение ослабляет симптомы астмы, но дополнительно приходится использовать β-адреностимуляторы. Теофиллин позволяет несколько снизить дозы принимаемых внутрь глюкокортикоидов. Терапевтический диапазон теофиллина довольно узок. Поэтому необходимо постоянно следить за его концентрацией в крови, особенно при вирусных заболеваниях с лихорадкой или приеме средств, замедляющих его клиренс (макролиды, циметидин, противогрибковые препараты, пероральные контрацептивы и ципрофлоксацин). Повышение уровня теофиллина в крови сопровождается головной болью, рвотой, нарушением ритма сердца и судорогами. Передозировка теофиллина может оказаться смертельной.

Длительно действующие ингаляционные β-адреностимуляторы. В качестве поддерживающих средств при бронхиальной астме применяют ингаляционные ДДБС — сальметерол и формотерол. Ни один из этих препаратов не предназначен для «аварийных» случаев (например, для снятия острого бронхоспазма) и не может использоваться в виде монотерапии. Сальметерол начинает действовать не сразу; его максимальный бронхорасширяющий эффект наступает примерно через 1 ч после вдыхания. Формотерол действует быстрее — через 5–10 мин. Эффект обоих веществ сохраняется не менее 12 ч. Поэтому они хорошо подходят для больных с ночными проявлениями бронхиальной астмы, а также для тех, которые для снятия приступов физического усилия вынуждены часто дышать быстродействующими β-адреностимуляторами. ДДБС обычно служат дополнением к ингаляционной глюкокортикоидной терапии, если с ее помощью не удается полностью компенсировать заболевание. Показано, что такая комбинирования терапия дает лучший эффект, чем удвоение доз ингаляционных глюкокортикоидов. Таким образом, ДДБС усиливают действие последних. FDA разрешает применение сальметерола и формотерола у детей старше 4 и 6 лет соответственно.

Модуляторы лейкотриенов. Лейкотриены — активные медиаторы воспаления; они вызывают бронхоспазм, усиливают секрецию слизи и отек дыхательных путей. Различают две группы модуляторов лейкотриенов. Одни из них ингибируют синтез этих соединений, другие — блокируют их рецепторы. Единственный из существующих в настоящее время ингибиторов синтеза лейкотриенов, зилеутон, не рекомендован к применению у детей младше 12 лет. Этот препарат нужно использовать 4 раза в сутки; у 2–4% больных он повышает актив-

ность печеночных ферментов и ускоряет клиренс лекарственных средств через систему цитохрома P450. Поэтому его редко назначают детям.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов обладают бронхорасширяющим и противовоспалительным свойствами и снимают бронхоспазм, вызываемый физическим усилием, аспирином и аллергенами. Для применения у детей FDA одобрены два таких препарата: зафирлукаст и монтелукаст. Оба они облегчают симптомы бронхиальной астмы, уменьшают потребность в дополнительном использовании β-адреностимуляторов и улучшают функцию легких. Монтелукаст вводят 1 раз в день (10 мг — детям старше 15 лет, 5 мг — детям 6–14 лет и 4 мг — детям 2–5 лет). Зафирлукаст рекомендован к применению у детей 7 лет и старше (по 10 мг 2 раза в день детям 7–11 лет и по 20 мг 2 раза в день детям старше 12 лет). При бронхиальной астме среднетяжелого течения блокаторы лейкотриеновых рецепторов менее эффективны, чем ингаляционные глюкокортикоиды. Последние улучшают исходные показатели легочной функции на 10–15%, тогда как блокаторы лейкотриеновых рецепторов — лишь на 5–7,5%. Эти вещества, по-видимому, лишены побочных эффектов, хотя недавно у взрослых больных с глюкокортикоидзависимой бронхиальной астмой, получающих зафирлукаст, наблюдалось развитие синдрома Черджа—Строс с легочными инфильтратами, эозинофилией и кардиомиопатией. Не исключено, что у этих больных исходно имелся имитирующий бронхиальную астму эозинофильный васкулит, который проявился на фоне уменьшения доз глюкокортикоидов.

Терапия обострений бронхиальной астмы. Обострения бронхиальной астмы — это острое или подострое нарастание экспираторной одышки. Важно оценить тяжесть бронхиальной астмы по частоте и степени предшествующих обострений и выявить больных с повышенным риском угрожающих жизни приступов. О тяжести заболевания можно судить по числу обращений за неотложной помощью, госпитализаций и курсов системного использования глюкокортикоидов. Предшествующие обострения, приводящие к респираторному дистресс-синдрому, гипоксии или дыхательной недостаточности, по-видимому, являются наиболее надежным прогностическим фактором в отношении будущих угрожающих жизни приступов. Известны также биологические, средовые, экономические и психосоциальные факторы, которые увеличивают связанные с бронхиальной астмой заболеваемость и смертность (бокс 202.9).

◆ **Бокс 202.9.** Факторы риска заболеваемости и смертности при бронхиальной астме

Биологические
- Предшествующие обострения тяжелой бронхиальной астмы
- Выраженная обструкция дыхательных путей
- Быстро возникающие приступы в анамнезе
- Выраженная гиперчувствительность дыхательных путей
- Возрастающие и резкие колебания величин ПОСВ
- Снижение чувствительности к лечебным препаратам и ощущения удушья
- Низкая эффективность системной глюкокортикоидной терапии
- Мужской пол
- Низкая масса тела при рождении
- Принадлежность к не белой (особенно — черной) расе

Внешняя среда
- Воздействие аллергенов
- Пассивное курение
- Загрязнения атмосферного воздуха
- Проживание в городах

Экономические и психосоциальные
- Бедность
- Скученность
- Возраст матери менее 20 лет
- Образование матери ниже среднего
- Недостаточное медицинское обслуживание
  - Территориальная недоступность
  - Финансовая недоступность
  - Наличие только пунктов скорой помощи
  - Пренебрежение хроническими симптомами
  - Позднее принятие мер при обострениях
  - Невозможность лечения обострений в клинике
- Психические заболевания родителей
- Плохие отношения в семье
- Злоупотребление алкоголем или наркотиками

Лечение обострений бронхиальной астмы в домашних условиях. Все больные должны иметь письменные инструкции, помогающие оценивать степень компенсации заболевания и тяжесть его обострений. Своевременное распознавание симптомов и немедленное применение нужных средств часто предотвращает дальнейшее ухудшение состояния больного. В одном из исследований показано, что наличие в семье письменных инструкций снижает риск смертельных приступов бронхиальной

астмы на 70%. Клинические признаки и симптомы, характерные для острых приступов, включают кашель, одышку, хрипы, чувство тяжести в груди, дыхание с вовлечением вспомогательных мышц и втяжение податливых участков грудной клетки. В таких случаях рекомендуется сразу же использовать средства неотложной помощи (например, вдыхать быстродействующие β-адреностимуляторы до 3 раз на протяжении 1 ч). При хорошей реакции симптомы исчезают уже в течение 1 ч и не возобновляются в последующие 4 ч; ПОСВ увеличивается до 80% от должной величины или лучшего личного показателя. В дальнейшем следует связаться с врачом, особенно если в течение следующих 1–2 сут бронходилататоры приходится использовать повторно. При недостаточной реакции ребенка на «аварийные» средства (т. е. при сохранении симптомов или ПОСВ на уровне 60–80% должной величины или лучшего личного показателя) в дополнение к ингаляционным β-адреностимуляторам проводят короткий курс пероральной глюкокортикоидной терапии (например, преднизон 1–2 мг/кг/сут на протяжении 4 дней). Дальнейшие инструкции получают от врача. При сохранении симптомов респираторного дистресс-синдрома, отсутствии улучшения или ухудшении состояния больного после принятия экстренных мер или угрозе смертельного приступа следует немедленно обращаться за медицинской помощью. Дома у больного должны быть все медикаментозные средства (ингаляционные быстродействующие β-адреностимуляторы, глюкокортикоиды для приема внутрь) и приспособления, применяемые при обострениях.

Лечение обострений бронхиальной астмы в отделениях неотложной помощи. Основные задачи лечения бронхиальной астмы в отделениях неотложной помощи — устранение гипоксемии, быстрое снятие бронхоспазма и предотвращение нарастания или возобновления симптомов. Лечение зависит от тяжести состояния больного при поступлении, реакции на начальную терапию и наличия факторов риска смертельного приступа. Тщательно оценивают состояние больного, дают дышать кислородом, каждые 20 мин проводят ингаляцию β-адреностимуляторов и в случае необходимости внутрь или внутривенно вводят глюкокортикоиды (2 мг/кг/сут). В отсутствие достаточной реакции на β-адреностимуляторы можно добавить ипратропиум. В тяжелых случаях адреналин или другие β-адреностимуляторы вводят подкожно. После купирования симптомов и улучшения состояния, при превышении ПОСВ 70% должной величины или лучшего личного показателя и насыщении артериальной крови кислородом более 92% при дыхании обычным воздухом в течение 4 ч больного можно отпустить домой. При этом рекомендуют продолжать ингаляции β-адреностимуляторов каждые 3–4 ч и принимать глюкокортикоиды внутрь в течение 3–7 дней.

Лечение обострений бронхиальной астмы в клинике. Больных с тяжелыми или среднетяжелыми обострениями, когда в течение 1–2 ч не удается добиться облегчения состояния, а ПОСВ остается ниже 70% или насыщение крови кислородом не достигает 90–92%, следует госпитализировать. Показаниями для госпитализации служат также длительные приступы, отсутствие пунктов скорой помощи, тяжелые домашние условия или трудности доставки больного в клинику при возможных обострениях в будущем. В случаях неэффективности терапии, сохранении тяжелого респираторного дистресс-синдрома или угрозе остановки дыхания больных нужно помещать в отделения интенсивной терапии.

В клинике назначают дополнительное дыхание кислородом, частые ингаляции β-адреностимуляторов и системную глюкокортикоидную терапию. Необходимость дыхания кислородом объясняется тем, что у многих детей с обострением бронхиальной астмы развивается гипоксемия, особенно в ночные часы. Быстродействующие β-адреностимуляторы вводят часто, а иногда и непрерывно. Для уменьшения системных эффектов этих веществ вместо их внутривенного введения используют вдыхание через распылитель. Побочные эффекты частого введения β-адреностимуляторов включают тремор, раздражительность, тахикардию и гипокалиемию, поэтому в таких случаях необходим постоянный мониторинг сердечной деятельности. Поскольку частое введение β-адреностимуляторов может быть причиной неравномерности вентиляционно-перфузионного отношения и нарастания гипоксемии, во время дыхания кислородом необходима оксиметрия. В добавление к сальбутамолу нередко назначают ипратропиум (каждые 6 ч), хотя целесообразность этого у госпитализированных детей, получающих интенсивную терапию ингаляционными β-адреностимуляторами и глюкортикоидами, остается недоказанной. При постоянной тя-

желой одышке и высокой потребности в кислороде часто приходится использовать инфузионную терапию. Однако астматический статус сопровождается повышенной секрецией АДГ, и поэтому такую терапию следует проводить с осторожностью.

Несмотря на все эти меры, состояние некоторых детей остается угрожающим и может возникнуть необходимость в интубации и ИВЛ, которые увеличивают вероятность осложнений астматического приступа. Поэтому следует всячески стремиться к снятию бронхоспазма и предотвращению развития дыхательной недостаточности. Иногда при тяжелом астматическом статусе помогает дополнительное внутривенное введение β-адреностимуляторов, теофиллина и сульфата магния, а также дыхание гелиоксом (смесью кислорода и гелия).

Внутривенное введение теофиллина. Результаты ряда современных исследований не подтверждают эффективности внутривенного введения теофиллина госпитализированным детям, получающим ингаляции β-адреностимуляторов и системную глюкокортикоидную терапию. Тем не менее при угрожающих жизни приступах бронхиальной астмы теофиллин может оказаться полезным. Недавно показано, что внутривенное введение теофиллина детям с острой и тяжелой бронхиальной астмой (средний показатель $ОФВ_1$ 37% от исходного) быстро и на долгое время увеличивает насыщение крови кислородом, улучшает легочную функцию и уменьшает потребность больных во внутривенном введении сальбутамола. Более того, интубация оказалась необходимой только больным, получавшим плацебо вместо теофиллина. Таким образом, если интенсивная терапия сальбутамолом, ипратропиумом и глюкокортикоидами не помогает, следует вводить теофиллин. Учитывая тяжелые последствия передозировки теофиллина, необходимо применять его в дозах, соответствующих возрасту и массе тела ребенка, и тщательно следить за его концентрацией в крови.

Гелиокс. В нескольких небольших исследованиях было показано, что ингаляция гелиокса (смесь гелия и кислорода 70:30) снимает острые симптомы тяжелой бронхиальной астмы. Поскольку удельный вес гелиокса примерно в 3 раза меньше таковой комнатного воздуха, сопротивление бронхов дыханию может быть меньше. Клиническое улучшение наступает в течение 20 мин даже у больных, уже получающих ингаляцию β-адреностимуляторов и внутривенную глюкокортикоидную терапию. Таким образом, ингаляция гелиокса в начале астматического статуса помогает выиграть время, пока не начнут действовать β-адреностимуляторы и глюкокортикоиды, расширяющие дыхательные пути. В тяжелых случаях, когда необходима высокая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, его может заменить гелиокс.

Внутривенное введение магния сульфата. Поскольку магния сульфат расширяет гладкие мышцы, его многократно пытались использовать при острых приступах бронхиальной астмы, однако эффективность его остается недоказанной. По данным небольшого исследования, внутривенное введение магния сульфата (25 мг/кг, максимальная доза 2 г) детям, поступившим в пункт неотложной помощи с острыми приступами астмы, улучшает функцию легких и уменьшает необходимость госпитализации. Во время и в течение 90 мин после введения магния сульфата нужно каждые 10–15 мин измерять АД, поскольку это вещество обладает гипотензивным действием. До и через 30 мин после инфузии следует определять также уровень магния в крови.

Искусственная вентиляция легких. В редких случаях приступы тяжелой бронхиальной астмы у детей сопровождаются дыхательной недостаточностью, требующей интубации и ИВЛ. При этом необходимо тщательно подбирать давление, чтобы оно, с одной стороны, было достаточным для преодоления сопротивления бронхов, а с другой — уменьшало гипервентиляцию и не вызывало перерастяжения легких и баротравмы (пневмоторакса или пневмомедиастинума). Больных с риском дыхательной недостаточности следует заранее помещать в палаты интенсивной терапии. Плановая интубация трахеи подготовленных больных (седативные средства и миорелаксанты) безопаснее срочной. В задачи ИВЛ входит достаточная оксигенация крови на фоне легкой или умеренной гиперкапнии (Pco_2 40–60 мм рт. ст.), препятствующей баротравме. Это достигается с помощью респираторов с переключением по объему, обеспечивающих короткий вдох и удлиненный выдох, дыхательный объем 10–15 мл/кг, частоту дыхания 8–15 в минуту и пиковое давление меньше 60 см H_2O без положительного давления в конце выдоха. Удалять слизистые пробки путем постукивания по груди или бронхоальвеолярного лаважа не рекомендуется, так как это может усиливать бронхоспазм. С дыхательной недостаточностью, развившейся

при остром приступе, обычно удается справиться быстро (от нескольких часов до 2 сут), тогда как при постепенном нарастании тяжести приступа ИВЛ должна продолжаться дни и недели. Это может привести к атрофии мышц, которая в сочетании с миопатией, вызываемой кортикостероидами, требует длительной реабилитации.

В медицинских центрах фатальные исходы приступов, даже в самых тяжелых случаях, довольно редки. Чаще всего смерть наступает в домашних условиях из-за запаздывания медицинской помощи. Это подчеркивает необходимость как можно более раннего принятия необходимых мер, предотвращающих развитие тяжелых приступов.

Лечение бронхиальной астмы у грудных и маленьких детей. Бронхиальная астма развивается далеко не у каждого ребенка, у которого обнаруживаются хрипы или экспираторная одышка. Тем не менее обычные неотложные или поддерживающие средства могут облегчить состояние ребенка при повторении таких приступов. Затрудненное дыхание или удушье, обычно вследствие вирусной инфекции дыхательных путей, устраняются вдыханием сальбутамола через распылитель и кратковременным приемом глюкокортикоидов внутрь.

У маленьких детей применяются поддерживающие препараты трех групп: кромолин, будесонид и монтелукаст. Все эти соединения можно использовать через распылитель. Кромолин широко используется у грудных и маленьких детей, так как он практически лишен побочных эффектов, но, к сожалению, недостаточно активен. Для достижения нужного результата его приходится применять по 4 раза в сутки в течение нескольких недель. Будесонид разрешен к применению у годовалых детей. Его безопасность и эффективность доказана многочисленными исследованиями. Этот препарат выпускается в двух концентрациях (по 0,25 и 0,50 мг в ампуле) и в зависимости от тяжести заболевания применяется всего 1 или 2 раза в сутки. Монтелукаст используют у детей, начиная с 2-летнего возраста, в дозе 4 мг 1 раз в день. Будесонид и монтелукаст действуют сильнее, чем кромолин. Распыляемый будесонид применяют у маленьких детей с тяжелыми или среднетяжелыми симптомами постоянной бронхиальной астмы, а также у тех, кто плохо поддается терапии кромолином или монтелукастом. Удобнее использовать препараты для приема внутрь (например, монтелукаст 1 раз в день).

Аэрозольная терапия грудных детей сопряжена со значительными трудностями. Преимущественно носовое дыхание, низкий дыхательный объем и высокая частота дыхания — все это затрудняет попадание лекарственных веществ в нижние дыхательные пути. В настоящее время для ингаляции в этой возрастной группе используют распылители или ингаляторы-дозаторы с разделительной камерой и маской. Для ингаляции кромолина и быстродействующих β-адреностимуляторов в высоких дозах рекомендуется применять распылители, а для ингаляции глюкокортикоидов можно использовать и ингаляторы-дозаторы с разделительной камерой и маской, хотя это и не лучший способ.

У грудных и маленьких детей цель ингаляционной терапии лучше всего достигается с помощью распылителей. Главное преимущество такого способа — возможность свободного дыхания ребенка. Эффективность распыления сальбутамола и будесонида при острых и повторных приступах затрудненного дыхания у грудных детей продемонстрирована во многих исследованиях. Недостатками такого способа являются высокая стоимость распылителей, необходимость в источнике тока, длительность процедуры (около 5 мин) и возможность микробного загрязнения.

Эффективность введения быстродействующих β-адреностимуляторов с помощью ингаляторов-дозаторов и путем распыления практически одинакова. Исследования с меченым сальбутамолом, вводимым посредством ингалятора-дозатора с разделительной камерой и маской детям моложе 5 лет, показали, что в нижние дыхательные пути поступает менее 2% дозы препарата. При повторных приступах удушья эффективно введение флутиказона с помощью ингалятора-дозатора и маски.

Обучение. Обучение является важной частью помощи детям с бронхиальной астмой. От него зависит соблюдение оптимального режима терапии и общий успех лечения на дому (см. ниже). Обучение делает больных и членов их семей партнерами врача в лечении этого тяжелого заболевания. Уже при первых посещениях лечебного учреждения нужно ознакомить ребенка и родителей с основами патогенеза бронхиальной астмы, что помогает им осознать необходимость соблюдения рекомендаций, имеющих целью уменьшение воспаления дыхательных путей. Врач должен в ясной и доходчивой форме объяснить, в чем заключается оптимальная компенсация бронхиальной астмы

(см. бокс 202.5). Понимание роли противовоспалительных средств в достижении компенсации заболевания и предупреждение об их возможных неблагоприятных эффектах могут воспрепятствовать быстрому отказу от применения таких средств и способствовать принятию мер по оздоровлению окружающей среды.

Основные элементы обучения при посещении лечебного учреждения по поводу бронхиальной астмы:

- Ознакомить с целями и задачами лечения бронхиальной астмы.
- Рассказать об основных механизмах развития бронхиальной астмы, в том числе об особенностях дыхательных путей больного бронхиальной астмой, связи между воспалением, раздражимостью и сужением бронхов, а также о лекарственных препаратах для долговременной компенсации бронхиальной астмы и быстрого облегчения ее симптомов.
- Привлечь внимание к возможным неблагоприятным эффектам медикаментозного лечения бронхиальной астмы.
- Рассказать и показать, как проводить ингаляцию с помощью ингалятора-дозатора с разделительной камерой и как измерять пиковую объемную скорость выдоха; проверить, освоил ли больной эти методики.
- Научить распознавать и избегать действия факторов, утяжеляющих течение бронхиальной астмы (факторы окружающей среды и сопутствующие заболевания).
- Составить письменный план лечения бронхиальной астмы из двух частей: план повседневного лечения и план действий на случай обострений.
- Подчеркнуть необходимость регулярных посещений врача: 2 раза в год (при недостаточной компенсации — чаще) с ежегодной проверкой функции легких.

Больных бронхиальной астмой и их семьи следует снабдить письменными рекомендациями, включающими:

1) *план повседневного лечения*, предусматривающий регулярное использование медикаментозных средств и другие меры компенсации заболевания;
2) *план действий на случай обострения бронхиальной астмы* с указанием, какие лекарственные препараты принимать, когда посещать врача и/или обращаться за срочной медицинской помощью.

Регулярные посещения врача способствуют поддержанию хорошей компенсации бронхиальной астмы. Во время таких визитов не только оценивается тяжесть заболевания, но и проверяется соблюдение врачебных рекомендаций, особенно в отношении ежедневного использования прописанных поддерживающих средств. Одновременно оценивается эффективность различных медикаментозных препаратов и способы их ингаляции. Проверяется умение пользоваться такими способами и правильность определения ПОСВ. При необходимости вносятся коррективы в план лечения.

Направление на консультацию. Больных рекомендуется направлять на консультацию к специалистам-аллергологам или пульмонологам, которые проверяют функцию легких и сенсибилизацию к тем или иным аллергенам, выполняют риноларингоскопию или бронхоскопию (с помощью гибких световодов) и провокационные пробы с аллергенами, оценивают условия жизни больного и дают рекомендации по их изменению, а также подробно инструктируют больных и их родителей. При заболеваниях верхних дыхательных путей может потребоваться консультация отоларинголога, а при чрезмерной тревоге — психолога.

Профилактика

Меры профилактики бронхиальной астмы лишь начинают разрабатываться. Учитывая роль хронического воспаления дыхательных путей в их патологической перестройке, ранняя противовоспалительная терапия у маленьких детей с повторными нарушениями дыхания или при наличии постоянных факторов риска может приостановить развитие заболевания. Предотвратить развитие бронхиальной астмы могут, по-видимому, и ранние иммуномодулирующие воздействия. «Гигиеническая гипотеза» исходит из того, что ранний контакт с микробами предохраняет иммунную систему от сенсибилизации аллергенами и развития аллергического воспаления. Следовательно, такой контакт снижает вероятность диффузного нейродермита у грудных детей, а также бронхиальной астмы и гиперчувствительности бронхов в более позднем возрасте. Если это действительно так, то открываются новые пути профилактики бронхиальной астмы.

Современные данные свидетельствуют о профилактическом значении и общих оздоровительных мер — исключении воздействия табачного

дыма (начиная с пренатального периода), позднего отъема от груди (не раньше 4 мес.), активного образа жизни и здоровой диеты. Считается, что иммунизация не увеличивает риск развития бронхиальной астмы. Поэтому детям, больным астмой, можно делать все обычные прививки, в том числе против ветряной оспы, а также проводить ежегодную вакцинацию против гриппа.

Литература

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology: Pediatric Asthma: Promoting Best Practice. AAAAI, Milwaukee, WI, 1999. P. 1–139. (www.aaaai.org)

Beasley R., Crane J., Lai C. K. et al. Prevalence and etiology of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 5466–72.

Busse W. W., Lemanske R. F. Jr. Asthma. N Engl J Med 200l; 344: 150–62.

Childhood Asthma Management Program Research Group: Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1054–63.

Martinez F. D., Wright A. L., Taussig L. M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133–8.

Milgrom H., Taussig L. M. Keeping children with exercise-induced asthma active. Pediatrics 1999; 104: e38.

National Institutes of Health, National Heart, Lung & Blood Institute. National Asthma Education & Prevention Program: Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Washington DC, 1997. P. 1–86; and Update on Selected Topics 2002. Washington, DC, 2002. P. 1–6. (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma)

Szefler S. J., Leung D. Y. M. (eds.) Severe Asthma: A Multidisciplinary Approach. 2nd ed. In: Lung Biology in Health and Disease Series / C. Lenfant (series ed.). — New York: Marcel Dekker, 2001. — P. 1–635.

Глава 203

Диффузный нейродермит (атопическая экзема)

Дональд Й. М. Льюн
(Donald Y. M. Leung)

Диффузный (атопический) нейродермит — кожное заболевание, сопровождающееся очень сильным зудом. Оно встречается более чем у 10% детей и часто связано с повышенным уровнем IgE в сыворотке крови. Почти в 80% случаев ему сопутствуют аллергический ринит и/или бронхиальная астма.

Патогенез

В патогенезе диффузного нейродермита взаимодействуют генетические, средовые и иммунные факторы. Современные методы терапии этого заболевания основаны на понимании механизмов его развития.

Системная иммунная реакция. У большинства больных обнаруживается эозинофилия и повышенный уровень IgE в крови. Продукция ИФН-γ (ингибитора функции Th2-клеток) Т-лимфоцитами периферической крови снижается, причем тем больше, чем выше концентрация IgE в сыворотке. Эозинофилия и повышенный уровень IgE связаны с увеличением числа аллергенспецифических Т-лимфоцитов, выделяющих ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13.

Иммунопатология кожи. Кожа больных *вне очагов поражения* характеризуется умеренной гиперплазией эпидермиса и наличием редких Т-клеточных инфильтратов вокруг сосудов. В свежих очагах поражения находят *спонгиоз* — выраженный межклеточный отек эпидермиса. На поверхности дендритных АПК кожи (клеток Лангерганса) в очагах поражения и, в меньшей степени, вне их присутствуют молекулы IgE. Несущие этот иммуноглобулин клетки Лангерганса играют, по-видимому, важную роль в представлении кожных аллергенов Th2-клеткам (см. гл. 198). Вокруг венул локализованы крупные Т-клеточные инфильтраты, иногда содержащие моноциты/макрофаги. Число тучных клеток, находящихся на разных стадиях дегрануляции, остается нормальным.

Для хронических лихенизированных очагов поражения характерны гиперплазия эпидермиса с межсосочковыми клиньями, гиперкератоз и незначительный спонгиоз. В эпидермисе присутствуют в основном IgE-несущие клетки Лангерганса, а в дерме — макрофаги. Количество тучных клеток и эозинофилов увеличено. Считается, что эозинофилы поддерживают аллергическое воспаление, секретируя цитокины и медиаторы, и повреждают ткань, выделяя активные радикалы кислорода и токсические белки своих гранул.

Иммунная реакция кожи. Как в непораженной коже, так и в свежих очагах поражения присутствует больше клеток, экспрессирующих ИЛ-4 и ИЛ-13, чем в коже здоровых людей. В то же

время число клеток, продуцирующих ИФН-γ или ИЛ-12, невелико. В хронических очагах поражения по сравнению со свежими обнаруживается гораздо меньше клеток, секретирующих ИЛ-4 и ИЛ-13, но больше тех, которые выделяют ИЛ-5, ГМ-КСФ, ИЛ-12 и ИФН-γ. Таким образом, на фоне эозинофильной и макрофагальной инфильтрации в свежих Т-лимфоцитарных инфильтратах преобладает экспрессия ИЛ-4 и ИЛ-13, а в очагах хронического воспаления — экспрессия ИЛ-5, ГМ-КСФ, ИЛ-12 и ИФН-γ. Усиленная секреция ИЛ-12 представляет особый интерес, поскольку этот цитокин играет ключевую роль в развитии Th1-клеток и его секреция эозинофилами и/или макрофагами в очагах хронического воспаления может способствовать образованию Th1- или Th0-клеток.

Генетика. Диффузный нейродермит — это семейное заболевание со значительным вкладом материнских генов. Идентифицированные гены-кандидаты этой патологии предполагают общность ее генетической основы с другими аллергическими заболеваниями. Особое внимание привлекает роль сегмента q31–33 хромосомы 5, поскольку здесь сконцентрировано семейство генов цитокинов: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ГМ-КСФ, которые экспрессируются Th2-клетками. Установлена ассоциация Т-аллеля (полиморфизм -590 C/T в промоторной области гена ИЛ-4) с диффузным нейродермитом. Поскольку Т-аллель обладает большей промоторной активностью, чем С-аллель, эти данные свидетельствуют о том, что предрасположенность к диффузному нейродермиту связана с усиленной транскрипцией гена ИЛ-4. Кроме того, с диффузным нейродермитом ассоциирована активирующая мутация гена α-субъединицы рецептора ИЛ-4. При этом заболевании найдены также функциональная мутация в промоторной области С-С хемокина RANTES и вариант кодирующего участка гена ИЛ-13.

Локусы предрасположенности к диффузному нейродермиту выявлены и при исследовании генома. Показано сцепление заболевания с сегментом q21 хромосомы 3, где расположены гены костимуляторных молекул CD80 и CD86, участвующих в активации Т-лимфоцитов, а также с сегментами 1q21 и 17q25, ассоциированными с псориазом. Таким образом, на предрасположенность к диффузному нейродермиту влияют и гены, контролирующие кожные реакции независимо от аллергических механизмов.

Клинические проявления

Примерно в 50% случаев диффузный нейродермит развивается на первом году жизни, и еще у 30% больных диагностируется в возрасте 1–5 лет. Кардинальные проявления диффузного нейродермита — сильный зуд и повышенная чувствительность кожи. Зуд обычно усиливается по ночам. Расчесы и царапины способствуют появлению экзематозных высыпаний на коже. Пищевые и воздушные аллергены, бактериальные инфекции, пониженная влажность, чрезмерная потливость и разного рода раздражители (шерсть, акриловая ткань, мыло и детергенты) могут усиливать зуд и расчесывание.

Характер кожных реакций. Свежие высыпания на коже при диффузном нейродермите представляют собой сильно зудящие эритематозные папулы с экскориациями и серозным экссудатом. Для подострого заболевания характерны эритематозные шелушащиеся папулы с экскориациями, а для хронического — лихенизация (утолщения кожи с усиленным поверхностным рисунком) и фиброзные папулы (узловатая почесуха). При хроническом диффузном нейродермите одновременно могут проявляться все три вида кожной реакции.

Распределение очагов и характер кожных реакций зависят от возраста больного и активности болезни. Для грудных детей, как правило, характерен острый диффузный нейродермит, распространяющийся на лицо, голову и разгибательные поверхности рук и ног. Области тела, закрытые пеленками, обычно не страдают. В более позднем возрасте развивается хронический диффузный нейродермит с лихенизацией и высыпаниями на сгибах конечностей. С возрастом часто возникает ремиссия заболевания, но кожа остается очень чувствительной к экзогенным раздражителям.

Диагностика

Диффузный нейродермит диагностируют на основании его основных клинических проявлений (бокс 203.1) — зуда и периодических экзематозных высыпаний с типичной морфологией и распределением. Такие признаки, как бронхиальная астма и сезонный аллергический ринит в семейном анамнезе, повышенный уровень IgE в сыворотке и реакция немедленного типа при кожных пробах, отмечаются не всегда.

◆ **Бокс 203.1.** Клинические проявления диффузного нейродермита

Основные
- Зуд
- У маленьких детей — экзематозная сыпь на лице и разгибательных поверхностях конечностей
- У подростков — экзематозная сыпь на сгибах конечностей
- Хронический или рецидивирующий дерматит
- Аллергические заболевания в анамнезе (в том числе и семейном)

Сопутствующие
- Ксероз
- Кожные инфекции
- Неспецифический дерматит кистей или стоп
- Ихтиоз, глубокие ладонные линии, фолликулярный кератоз
- Экзема сосков
- Белый медленно исчезающий дермографизм
- Передние субкапсулярные катаракты, кератоконус
- Повышенный уровень IgE в сыворотке крови
- Положительная реакция немедленного типа при кожных пробах
- Начало заболевания в раннем возрасте
- Линии Денни (складки кожи под нижними веками)
- Гиперемия или бледность лица
- Зависимость от действия факторов внешней среды или эмоционального состояния

Дифференциальная диагностика. Проявления диффузного нейродермита сходны с симптомами и признаками многих воспалительных и злокачественных заболеваний кожи, иммунодефицитов, генетических расстройств, инфекций и инвазий. Отставание в развитии на первом году жизни, понос, генерализованная шелушащаяся сыпь и повторные кожные и/или системные инфекции у детей могут указывать на синдром тяжелого комбинированного иммунодефицита (см. п. 184.1). Требует исключения и гистиоцитоз X (см. т. 4, гл. 600). СВО (см. п. 184.2) представляет собой сцепленное с Х-хромосомой рецессивное заболевание. Он проявляется тромбоцитопенией, нарушением иммунитета и рецидивами тяжелых бактериальных инфекций, сопровождающихся сыпью, практически неотличимой от диффузного нейродермита. Синдром гиперпродукции IgE (см. п. 184.2) характеризуется значительным повышением уровня этого иммуноглобулина в сыворотке крови, повторными бактериальными инфекциями, хроническим дерматитом и стойким дерматомикозом.

У подростков, которые не страдали в детстве экземой или бронхиальной астмой и в семейном анамнезе которых отсутствуют аллергические заболевания, может быть аллергический контактный дерматит. Контакт с аллергенами следует подозревать у любого пациента, у которого атопический дерматит не поддается соответствующему лечению, поскольку в состав препаратов для наружного применения часто входят эфиры параоксибензойной кислоты и ланолин. Имеются сообщения о развитии аллергического хронического дерматита и при местном применении кортикостероидов. Экзематозный дерматит наблюдался у ВИЧ-инфицированных лиц и у больных чесоткой. За диффузный нейродермит можно принять также псориаз, ихтиозы и себорейный дерматит.

Лечение

Заболевание требует систематического и разностороннего лечения, которое включает увлажнение кожи, использование наружных средств, выявление и устранение провоцирующих факторов, а в ряде случаев — системную терапию.

Наружные средства. Для облегчения симптомов обычно используют наружные средства, главным образом увлажнение кожи.

Увлажнение кожи. Нарушение барьерной функции кожи способствует развитию *ксероза* (патологической сухости кожи), особенно в зимнее время. Помогают теплые ванночки (не менее 20 мин) с последующими повязками, пропитанными смягчающими средствами, чтобы удержать влагу. Применяют различные кремы и мази на гидрофильной основе. Однако мазь может закупоривать протоки потовых желез и вызывать фолликулит. В таких случаях следует использовать менее вязкие средства.

Увлажнение кожи с помощью ванночек или влажных повязок увеличивает ее проницаемость для глюкокортикоидов. Повязки мешают расчесывать кожу и тем самым ускоряют заживление ранок. Однако сами по себе, без смягчающих средств они могут усиливать высыхание и растрескивание кожи. Возможны также мацерация кожи и вторичное ее инфицирование. Поэтому увлажняющая терапия требует тщательного врачебного наблюдения.

Местная глюкокортикоидная терапия. Местное применение глюкокортикоидов состав-

ляет основу противовоспалительной терапии при диффузном нейродермите. Однако необходимо учитывать возможные неблагоприятные последствия такой терапии. Глюкокортикоиды для местного применения подразделяются на семь классов соответственно их сосудосуживающей активности. Высокоактивные глюкокортикоиды нельзя наносить на межпальцевые промежутки; ими смазывают лишь туловище и конечности и используют очень короткое время. Задача заключается в увлажнении кожи с помощью смягчающих средств; малоактивные глюкокортикоиды должны лишь поддерживать эффект увлажнения. При хроническом диффузном нейродермите мази с глюкокортикоидами средней активности более длительно можно применять на туловище и конечностях.

Мази больше закупоривают поры, но и всасываются быстрее, чем жидкие кремы. Побочные эффекты глюкокортикоидов могут быть как местными, так и системными. Последние обусловлены угнетением ГГНС. К местным побочным эффектам относятся полосы растяжения (стрии) и атрофия кожи. Системные эффекты зависят от активности глюкокортикоидных препаратов, мест их нанесения на кожу, степени закупорки пор, размера покрываемой поверхности и длительности использования. Риск подавления функции надпочечников при местном применении таких препаратов наиболее высок у грудных и маленьких детей с тяжелым диффузным нейродермитом, требующим интенсивной терапии.

Местное применение иммуномодуляторов. В лечении диффузного нейродермита с успехом применяется мазь с такролимусом — ингибитором кальциневрина. Такролимус взаимодействует со специфическим связывающим белком и препятствует активации Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса, тучных клеток и кератиноцитов. Мазь с такролимусом уже через несколько дней значительно ослабляет зуд и воспаление. Безопасность и эффективность этого средства доказана многими исследованиями. Действительно, длительное использование мази с такролимусом уменьшает колонизацию кожи *S. aureus*. В отличие от мазей с кортикостероидами, мазь с такролимусом не вызывает атрофии кожи и ее можно наносить на лицо и веки. FDA разрешает периодическое длительное применение 0,03% мази с такролимусом при диффузном нейродермите у детей в возрасте 2–15 лет. Больные старше 16 лет могут использовать и 0,1% мазь.

Для местного применения и приема внутрь предложены соединения аскомицина, который связывает макрофилин 12 и тем самым препятствует действию кальциневрина. Подобно такролимусу, эти вещества ингибируют продукцию цитокинов Th1- и Th2-клетками и с успехом используются в лечении диффузного нейродермита.

Препараты дегтя. Препараты дегтя при нанесении на кожу ослабляют зуд и воспаление. Однако они действуют слабее глюкокортикоидов и иммуномодуляторов. Их применяют с целью уменьшения местной глюкокортикоидной терапии. Шампуни с препаратами дегтя особенно полезны при поражении кожи головы. Следует помнить, однако, что препараты дегтя могут раздражать кожу, повышать ее светочувствительность и вызывать фолликулит.

Фототерапия. В качестве дополнительного средства можно использовать УФ-облучение: широкополосный ультрафиолет В, широкополосный ультрафиолет А, узкополосный ультрафиолет В (с длиной волны 311 нм), ультрафиолет А-1 (340–400 нм) и комбинацию А/В. Ультрафиолет А с псораленом (PUVA) или без него действует, вероятно, на клетки Лангерганса и эозинофилы в эпидермальном слое, а ультрафиолет В блокирует антигенпредставляющую функцию клеток Лангерганса и продукцию цитокинов кератиноцитами. PUVA-терапия показана при тяжелом нейродермите, захватывающем большие поверхности тела. Побочные эффекты фототерапии (гиперемия, зуд и пигментация) кратковременны, однако УФ-облучение может повышать риск злокачественных новообразований кожи.

Выявление и устранение провоцирующих факторов. Провоцирующие факторы необходимо устранять не только в остром периоде заболевания, но и после ликвидации симптомов во избежание рецидивов.

Раздражающие факторы. У больных с диффузным нейродермитом повышена чувствительность кожи к раздражающим факторам, которые провоцируют приступы зуда. К таким факторам относятся мыло или детергенты, различные химические соединения, дым, грубое белье и резкие перепады температуры и влажности. Используемое мыло должно обладать нейтральным pH и минимальными обезжиривающими свойствами. Новое белье следует предварительно стирать, чтобы уменьшить содержание в нем формальдегида

и других химических веществ. Остатки стирального порошка на белье также могут оказывать раздражающее действие. Поэтому при стирке нужно пользоваться жидкими, а не порошкообразными детергентами и дважды полоскать белье.

Никоим образом не следует ограничивать физическую активность ребенка. Однако ребенку лучше заниматься плаванием, чем теми видами спорта, которые усиливают потоотделение, предполагают ношение тяжелой одежды и т. п. Сразу после посещения бассейна необходимо смыть с тела остатки хлора и смазать кожу увлажняющим кремом. Хотя УФ-облучение в некоторых случаях полезно, открытого солнца все же следует избегать.

Пищевые аллергены. Пищевые аллергены могут провоцировать появление сыпи у детей с диффузным нейродермитом (см. гл. 210). Пищевая аллергия обнаруживается примерно в 40% случаев тяжелого и среднетяжелого диффузного нейродермита у грудных детей. В одних случаях пищевые аллергены вызывают экзематозный дерматит, в других — уртикарный васкулит, контактную крапивницу, одышку или заложенность носа. Чем тяжелее симптомы диффузного нейродермита и меньше возраст больных, тем вероятнее наличие пищевой аллергии. Исключение пищевых аллергенов из рациона питания может значительно облегчать состояние больных, но требует большой разъяснительной работы, поскольку большинство аллергенов (яйца, молоко, пшеница, соя и арахис) входят в состав многих продуктов питания и полностью отказаться от них крайне трудно.

Природу аллергенов можно выяснить при тщательном опросе больных и членов их семьи, а также с помощью пунктационных кожных проб или исследований *in vitro*. Отрицательные результаты кожных проб или анализов сыворотки на аллерген-специфические IgE с высокой вероятностью позволяют исключить тот или иной пищевой продукт из числа возможных носителей аллергенов. Положительные же результаты таких исследований часто не совпадают с клиникой заболевания, и их следует подтверждать провокационными пробами с приемом определенных пищевых продуктов или исключением их из диеты. Исключать из диеты большое число продуктов (вплоть до использования неполноценных диет) приходится редко, так как в большинстве случаев, даже при положительных результатах многих кожных проб, провокационные пробы выявляют реакцию больных не более чем на три вида продуктов.

Воздушные аллергены. У старших детей к обострениям диффузного нейродермита может приводить попадание в нос или на кожу воздушных аллергенов — грибов, пуха животных, пыльцы растений. В этих случаях устранение таких аллергенов (особенно пылевых клещей) улучшает состояние больных. При аллергии к пылевым клещам необходимо тщательно прикрывать подушки, одеяла и матрацы от пыли, еженедельно стирать постельное белье в горячей воде, убрать из спальни ковры и с помощью кондиционера поддерживать минимальную влажность в доме.

Инфекции. У больных с диффузным нейродермитом повышена восприимчивость к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям кожи. При заражении *S. aureus* помогают антибиотики. Обычно используют эритромицин и более новые макролиды — азитромицин и кларитромицин. Однако штаммы *S. aureus*, устойчивые к макролидам, требуют применения резистентных к пенициллиназе пенициллинов (диклоксациллина) или цефалоспоринов I поколения (цефалексина). При импетиго местно применяют мупироцин (мазь), но при обширном инфицировании кожи антибиотики лучше вводить системно. Недавно показано, что колонизации кожи *S. aureus* способствует воспаление, опосредованное ИЛ-4. Поэтому, чтобы не повторять курсы антибиотиков, которые способствуют появлению устойчивых штаммов *S. aureus*, их применение следует сочетать с противовоспалительной терапией.

Заражение *S. aureus* можно спутать с инфекцией ВПГ, который способен провоцировать рецидивы дерматита. Для простого герпеса характерны пятнистые эрозии, везикулы и/или инфицированные ранки, не исчезающие после приема антибиотиков. Эту инфекцию диагностируют по присутствию гигантских многоядерных клеток и внутриядерных включений (при окраске по Гимзе и по методу Тцанка) в соскобах пораженной кожи или с помощью культивирования вируса. При подозрении на ВПГ следует на время отказаться от местного применения глюкокортикоидов. Особое значение в таких случаях приобретает противовирусная терапия, поскольку диссеминация вируса может угрожать жизни больного.

Кожные инфекции способствуют обострению диффузного нейродермита. При дерматомикозе

или появлении у больного IgE-антител к *Malassezia furfur* (раньше называемой *Pityrosporum ovale*) можно попытаться использовать местные или системные противогрибковые средства.

Системная терапия. В системной терапии диффузного нейродермита применяются антигистаминные средства, глюкокортикоиды, циклоспорин и интерфероны.

Антигистаминные средства. При приеме внутрь эти вещества блокируют H_1-рецепторы в коже и тем самым ослабляют вызываемый гистамином зуд. Однако гистамин — это только один из многих вызывающих зуд медиаторов воспаления, и поэтому системная терапия H_1-блокаторами облегчает состояние больных лишь в слабой степени. Поскольку зуд обычно усиливается по ночам, лучше применять перед сном H_1-блокаторы, обладающие снотворным свойством (например, гидроксизин или дифенгидрамин). Трициклический антидепрессант доксепина гидрохлорид одновременно блокирует H_1- и H_2-рецепторы. Если ночной зуд сохраняется, можно на короткое время назначить седативные средства. Испытания новых антигистаминных препаратов дали неоднозначные результаты в отношении облегчающего зуд действия у больных с диффузным нейродермитом, но у небольшой группы больных с сопутствующей крапивницей эти препараты могут оказаться полезными.

Глюкокортикоиды. Системная глюкокортикоидная терапия при диффузном нейродермите показана лишь в редких случаях. Резкое улучшение состояния больных, наблюдающееся при этом, сменяется обострением заболевания после отмены глюкокортикоидов. При обострениях глюкокортикоиды можно принимать внутрь лишь в течение короткого времени, постепенно уменьшая их дозы. Одновременно усиливают местную терапию, используя мази с глюкокортикоидами и частые ванночки с последующими влажными обертываниями.

Циклоспорин — мощный иммунодепрессант, угнетающий транскрипцию цитокиновых генов в Т-лимфоцитах. Он связывается внутриклеточным белком циклофилином, и этот комплекс ингибирует кальциневрин, необходимый для включения транскрипции цитокиновых генов. По данным многих исследований, кратковременное введение циклоспорина улучшает состояние детей с тяжелым диффузным нейродермитом, устойчивым к другим видам терапии. Положительный эффект наблюдался при введении этого вещества в дозе 5 мг/кг/сут в течение как короткого, так и длительного (до 1 года) времени. Наибольшие опасения вызывает побочное действие циклоспорина на почки и АД.

Интерфероны. ИФН-γ подавляет образование IgE, а также пролиферацию и функцию Th2-клеток. Показано, что введение рекомбинантного ИФН-γ больным с диффузным нейродермитом улучшает их состояние, при этом снижается число эозинофилов в крови. В начале лечения могут возникать симптомы гриппа.

Осложнения

Диффузному нейродермиту сопутствуют частые вирусные инфекции кожи. Наиболее тяжелая среди них — **острый оспенновидный пустулез (синдром Капоши)**, или **герпетиформная экзема**, которая вызывается ВПГ и может поражать больных любого возраста. Инкубационный период после попадания вируса на больную кожу длится 5–12 дней. Затем появляются множественные зудящие везикулы и пустулы. Кратерообразные (с пупковидным вдавлением) везикулы сливаются, кровоточат и покрываются корочкой. Нередко происходит заражение вирусами, вызывающими появление бородавок и контагиозного моллюска. Больные диффузным нейродермитом восприимчивы к **вакцинальной экземе** — тяжелой инфекции кожи, вызываемой вирусом натуральной оспы, которая внешне напоминает герпетиформную экзему и возникает после оспопрививания или контактов с вакцинированными людьми. Этот вирус может служить биологическим оружием в руках террористов (см. т. 1, гл. 69).

У больных диффузным нейродермитом кожа чаще, чем обычно, инфицирована грибом *Trichophyton rubrum*. Особое внимание привлекает *M. furfur* — дрожжевой гриб, активно метаболизирующий жиры, который присутствует в пораженных себореей участках кожи. У больных с дерматитом головы и шеи выявляются IgE-антитела к *M. furfur*. В таких случаях ослабления симптомов диффузного нейродермита можно достичь с помощью противогрибковых средств.

Более чем в 90% случаев из пораженных участков кожи больных высевается *S. aureus*. На эту инфекцию, требующую применения антибиотиков, указывает появление желтоватых струпьев, фолликулита, импетиго и пиодермии. Регионарные

лимфатические узлы обычно увеличены. О роли *S. aureus* при тяжелом диффузном нейродермите свидетельствует тот факт, что введение антистафилококковых антител (в сочетании с местной глюкокортикоидной терапией) облегчает состояние больных, даже в отсутствие явной инфекции.

При обширных поражениях кожи у больных может развиться эритродермия с генерализованной гиперемией, мокнущими, шелушащимися и покрытыми корками язвами, а также общими токсическими симптомами — лимфаденопатией и лихорадкой. Причиной ее обычно служат токсины *S. aureus* и ВПГ или недостаточное лечение. В некоторых случаях эритродермия провоцируется отменой системной глюкокортикоидной терапии.

Дерматит век и хронический блефарит могут приводить к рубцеванию роговицы и нарушению зрения. Двусторонний атопический кератоконъюнктивит вызывает зуд, жжение, слезотечение и обильные слизистые выделения из глаз. Сезонный конъюнктивит сопровождается гипертрофией сосочков верхнего века. Обычно он наблюдается у маленьких детей в весеннее время года. Постоянное трение глаз может приводить к образованию кератоконуса (конического выбухания центра роговицы). Катаракта может быть как первичным проявлением диффузного нейродермита, так и следствием чрезмерного применения глюкокортикоидов, особенно вокруг глаз.

Прогноз и профилактика

Диффузный нейродермит обычно протекает тяжелее и дольше у маленьких детей. С возрастом периоды ремиссии учащаются. В 40–60% случаев, особенно при легком заболевании, к 5-летнему возрасту наблюдается самопроизвольное излечение. Раньше считалось, что примерно у 84% больных проявления диффузного нейродермита исчезают к подростковому возрасту. Согласно более поздним данным, это наблюдается только у 20% больных, хотя у 65% заболевание становится менее тяжелым. Кроме того, более чем у 50% подростков с излеченным легким диффузным нейродермитом в зрелом возрасте возникают рецидивы дерматита. Обычно он проявляется на руках, особенно при частом их увлажнении. Плохими прогностическими факторами служат обширные поражения кожи, сопутствующие аллергический ринит и бронхиальная астма, диффузный нейродермит в анамнезе родителей или сибсов, начало заболевания в раннем возрасте, особенно у единственного ребенка, и очень высокий уровень IgE в сыворотке крови.

Помимо адекватной терапии, важнейшая мера предупреждения рецидивов диффузного нейродермита — выявление и устранение факторов, способствующих обострению заболевания.

Литература

Bieber T., Leung D. Y. M. (eds.). Atopic Dermatitis. — New York: Marcel Dekker, 2002. — P. 1–616.

Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000; 4: 1–191.

Leung D. Y. M. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 860–76.

Luger T., Van Leent E. J., Graeber M. et al. SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. Br J Dermatol 2001; 144: 788–94.

Paller A., Eichenfield L. F., Leung D. Y. M. et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001; 44: S47–57.

Глава 204

Крапивница и отек Квинке

Дональд Й. М. Льюн
(Donald Y. M. Leung)

В тот или иной период жизни крапивницей и отеком Квинке страдает 20% населения. Эти состояния классифицируют по их продолжительности. Если сыпь сохраняется менее 6 нед., говорят об острой крапивнице; если же повторные высыпания на коже продолжаются более длительное время, то заболевание считается хроническим. Такое деление имеет смысл, поскольку эти состояния имеют разные причины и механизмы, а также требуют разного лечения.

Этиология и патогенез

В основе *острых крапивницы и отека Квинке* часто лежат аллергические, опосредованные IgE реакции (табл. 204.1). Эта форма заболевания исчезает са-

мопроизвольно и связана с активацией аллергеном тучных клеток кожи. Дегрануляция последних сопровождается выделением гистамина, лейкотриенов, ферментов триптазы и химазы, цитокинов и хемокинов. К попадающим в кровь аллергенам, которые могут вызывать генерализованную крапивницу, принадлежат пищевые продукты, лекарственные средства (особенно антибиотики) и яды жалящих насекомых. При локальном контакте аллергена с кожей сыпь появляется только в данном месте. Например, контактную крапивницу могут вызывать латексные перчатки. Иногда причиной острой крапивницы служат рентгеноконтрастные вещества, вирусы, включая вирус гепатита В и вирус Эпштейна–Барр, опиаты и НПВС.

Хроническую рецидивирующую крапивницу и отек Квинке диагностируют в тех случаях, когда сыпь и отек сохраняются более 6 нед., но чаще они длятся более 12 нед. Предварительно необходимо убедиться, что длительные высыпания не связаны с физическими факторами и не отражают острое состояние, обусловленное повторными контактами с провоцирующими агентами.

Крапивницу можно классифицировать также по скорости появления сыпи и времени ее сохранения. В одних случаях сыпь появляется только на 1–2 ч, что характерно для кратковременного воздействия физических факторов. При этом происходит быстрая дегрануляция тучных клеток, а клеточные инфильтраты в биоптатах кожи практически отсутствуют. Вторая форма крапивницы характеризуется выраженной клеточной инфильтрацией, а отдельные высыпания могут сохраняться до 36 ч. Это наблюдается при аллергических реакциях на пищевые или лекарственные вещества, позднем уртикарном дермографизме и хронической крапивнице. Сывороточная болезнь может проявляться реакциями на лекарственные вещества, а при биопсии находят воспаление мелких сосудов кожи. Подобным же образом проявляется крапивница при системной красной волчанке или других васкулитах.

Нетипичная сыпь должна наводить на мысль о системных заболеваниях. Если сыпь не бледнеет или сопровождается кровоизлияниями в кожу, следует предполагать уртикарный васкулит.

Таблица 204.1

Диагностика крапивницы/отека Квинке

Возможные состояния	Диагностические исследования
Аллергическая реакция на пищевые продукты или лекарственные вещества	Устранение возможного провоцирующего агента, кожные пробы и провокационные пробы с определенными пищевыми продуктами
Реакция на воздушные аллергены	Кожные пробы, радиоаллергосорбентный тест
Инфекции	Посевы или серологические пробы
Диффузные болезни соединительной ткани и аллергические васкулиты	Биопсия кожи, CH_{50}, С4, С3, фактор В, иммунофлюоресцентное окрашивание ткани, антинуклеарные антитела, криоглобулины
Злокачественные заболевания с отеком Квинке	Определения CH_{50}, C1q, С4, ингибитора С1
Холодовая крапивница	Провокационная проба с куском льда
Солнечная крапивница	Пробы с воздействием света разной длины волны, определение протопорфирина в эритроцитах, прото- и копропорфирина в кале
Дермографизм	Провести по коже узким предметом (кончиком ножа, ногтем)
Уртикарный дермографизм	В течение некоторого времени надавливать на кожу с определенной силой
Вибрационный отек Квинке	Вибрационная проба в течение 4 мин
Аквагенная крапивница	Провокационная проба с водой разной температуры
Пигментная крапивница	Биопсия кожи, проба на дермографизм
Наследственный отек Квинке	Определение уровня и функции С4, С2, CH_{50} и ингибитора С1
Семейная холодовая крапивница	Провокационные температурные пробы, лейкоцитарная формула, СОЭ, биопсия кожи
Недостаточность ингибитора С3b	Определение С3, фактора В, инактиватора С3b
Хроническая идиопатическая крапивница	Биопсия кожи, иммунофлюоресценция (отрицательный результат), аутологичный кожный тест

Крапивница, обусловленная физическими факторами. В основе такой крапивницы и/или отека Квинке лежит воздействие на кожу факторов внешней среды: температуры, давления, вибрации, света и т. п. (см. табл. 204.1).

Холодовая крапивница. Эта форма характеризуется быстрым появлением зуда, гиперемии, сыпи и/или отека Квинке после воздействия холода. Реакция ограничена охлажденными участками тела. Однако при охлаждении всего тела, как во время плавания, может выделяться большое количество вазоактивных веществ, вызывающих падение АД. Если своевременно не принять нужные меры, это может привести к летальному исходу. Диагноз подтверждается провокационной пробой: появлением свежих высыпаний при прикладывании к коже кусочка льда на 10–15 мин. Реакция возникает после согревания охлажденной кожи. При холодовой крапивнице в крови могут присутствовать *криопротеины* — холодовые агглютинины, криоглобулины, криофибриноген и антитела Доната–Ландштейнера, характерные для вторичного сифилиса (при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии). Именно эти белки определяют, по-видимому, чувствительность к холоду, поскольку они способны активировать комплемент. При отсутствии криоглобулинов в плазме говорят об *идиопатической холодовой крапивнице*. В некоторых случаях охлаждение вызывает иммунную реакцию, опосредованную взаимодействием IgE с тучными клетками, которые при согревании выделяют в кровь соответствующие медиаторы. Холодовая крапивница наблюдалась и при вирусных инфекциях.

Холинергическая крапивница. Эта форма крапивницы характеризуется появлением на коже мелких волдырей в окружении гиперемии при физической нагрузке, купании в горячих ваннах или обильном потоотделении. Через 30–60 мин после охлаждения сыпь обычно исчезает. Иногда возникают общие симптомы активации холинергических нервов: слезотечение, одышка, саливация и обморок. Они связаны со стимуляцией парасимпатических волокон в составе симпатических нервов, иннервирующих мышцы и потовые железы. Во время приступов холинергической крапивницы в крови возрастает содержание гистамина.

Дермографизм. Сохранение следов «надписей» на коже, называемое *дермографизмом*, может быть как изолированным признаком, так и проявлением хронической, холинергической или холодовой крапивницы. Дермографизм выявляют путем нанесения на кожу штриха каким-либо предметом или ногтем. При этом возникает местная рефлекторная вазоконстрикция, вслед за чем появляются зуд и волдыри в виде полосы, окаймленной ярко-красным пояском. Примерно в 50% случаев в механизме такой реакции участвует IgE.

Уртикарный дермографизм. Эта форма крапивницы отличается от других тем, что давление на кожу вызывает ее стойкое покраснение и отек лишь через 4–6 ч. В некоторых случаях отек образуется на внешне нормальной коже (т. е. в отсутствие сыпи), так что правильнее говорить об **отеке Квинке**. У других больных появляется сыпь без отека. При крапивнице вокруг кожных сосудов обнаруживаются инфильтраты из мононуклеаров; отек сходен с таковым при хронической идиопатической крапивнице. Симптомы развиваются при ношении тесной одежды, после ходьбы отекают стопы, а после длительного сидения — ягодицы. Обычно это состояние сопутствует хронической идиопатической крапивнице. Диагноз подтверждают с помощью провокационной пробы — давления, приложенного перпендикулярно к поверхности кожи.

Солнечная крапивница — редкое заболевание, при котором сыпь появляется через 1–3 мин после воздействия солнечного света. В типичных случаях на открытых участках тела в первые 30 с возникает зуд, а затем отек, окруженный зоной выраженной гиперемии (аксон-рефлекс). Через 1–3 ч после перехода в тень все эти симптомы обычно исчезают. При воздействии солнечного света на большие участки тела могут возникать системные проявления: падение АД и одышка. В зависимости от длины волны света и роли IgE различают шесть видов солнечной крапивницы. С этим состоянием можно спутать редкий врожденный дефект обмена веществ — эритропоэтическую протопорфирию, при которой зуд и ожог кожи возникают сразу же после воздействия солнечного света. Для эритропоэтической протопорфирии характерна флюоресценция эритроцитов в УФ-свете.

Аквагенная крапивница. При аквагенной крапивнице небольшие волдыри появляются на коже при контакте с водой независимо от ее температуры, что отличает это состояние от холодовой или холинергической формы заболевания. Аквагенную крапивницу выявляют путем наложения на кожу

влажного компресса. Диагноз требует исключения этиологической роли любых других физических факторов.

Хроническая идиопатическая крапивница и отек Квинке. При этом распространенном состоянии неизвестной этиологии обычно не находят каких-либо изменений в лейкоцитарной формуле и СОЭ. Отсутствуют и признаки системных заболеваний. Хроническая крапивница, по-видимому, не имеет аллергической природы. От кожных реакций на аллергены и от крапивницы, вызываемой физическими факторами, она отличается наличием клеточных инфильтратов преимущественно вокруг мелких венул. На коже обнаруживаются плотные высыпания с приподнятыми краями, иногда резко различающиеся по форме и размерам, но обычно округлые.

В биоптатах пораженной кожи вокруг сосудов находят инфильтраты из мононуклеаров без признаков некротического васкулита. Однако в основе крапивницы могут лежать многие гистопатологические процессы. Например, крапивница и отек Квинке наблюдаются при гипокомплементемии и кожном васкулите, а в биоптатах кожи больных с крапивницей, артралгией, миалгией и повышенной СОЭ (как проявлениями некротизирующего воспаления венул) обнаруживается фибриноидный некроз с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией. Иногда сыпь клинически неотличима от той, которая характерна для более типичных случаев (без васкулита).

Больные с хронической крапивницей часто страдают лимфоцитарным тиреоидитом, при котором в сыворотке крови присутствуют антитела к тиреоглобулину и микросомальному антигену (йодидпероксидазе). Нарушение функции щитовидной железы (повышение или снижение уровня тироксина или ТТГ) обнаруживается примерно в 20% случаев. Хотя у некоторых больных заместительная гормональная терапия сопровождается исчезновением сыпи, у многих этого не происходит. Поэтому крапивница и хронический лимфоцитарный тиреоидит считаются связанными, но независимыми аутоиммунными заболеваниями.

У 35–40% больных с хронической крапивницей наблюдается положительный результат в *аутологичном кожном тесте*: при внутрикожной инъекции собственной сыворотки возникает крупный волдырь и воспалительная реакция. У таких больных часто присутствуют IgG-антитела к α-субъединице рецептора IgE, которые перекрестно связываются с этой субъединицей, вызывая дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Еще у 5–10% больных с хронической крапивницей выявляются антитела не к рецептору IgE, а к самому IgE. Однако IgG-аутоантитела вызывают активацию тучных клеток в коже, как правило, через активацию классического пути комплемента с вовлечением C3a и C5a, которые представляют собой хемоаттрактанты для воспалительных клеток и могут стимулировать дегрануляцию тучных клеток.

Диагностика

Кожные пробы с аллергенами помогают выявить случаи острой крапивницы, особенно если это подтверждается данными анамнеза. Самые частые причины острой крапивницы — пищевые продукты и лекарственные вещества. Нередко крапивнице сопутствует дермографизм, который может обусловить ложноположительные результаты кожных проб. Без анамнестических указаний на роль каких-либо продуктов питания пробное исключение их из диеты, как правило, бесполезно. Диагноз устанавливают на основании клинических данных, и врач должен помнить о существовании различных форм крапивницы.

При хронической крапивнице экзогенные причины обнаруживаются редко, что отражает ее аутоиммунную природу. Это состояние следует отличать от кожного или системного мастоцитоза, реакций с участием системы комплемента, злокачественных новообразований, смешанных заболеваний соединительной ткани и буллезных процессов (например, буллезного пемфигоида). Дифференциально-диагностическое значение имеют лишь немногие лабораторные показатели, в том числе данные общего клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, СОЭ, результаты анализа мочи, наличие антитиреоидных аутоантител и активность печеночных ферментов. При лихорадке, артралгии или повышении СОЭ необходимы дальнейшие исследования, поскольку в таких случаях высока вероятность системных заболеваний (злокачественных опухолей или васкулита). Проводят рентгенографию грудной клетки, биопсию кожи и исследование системы комплемента (см. табл. 204.1). У некоторых больных с крапивницей обнаруживается недостаточность инактиватора C3 (фактора I). Самая тяжелая форма семейного отека

Квинке — наследственное угрожающее жизни заболевание, в основе которого лежит недостаточная активность ингибитора С1 (см. п. 192.3). У больных с эозинофилией исследуют кал на яйца глист и паразиты, поскольку крапивница может быть связана с глистной инвазией. У взрослых и детей описан синдром эпизодического отека Квинке и/или крапивницы с лихорадкой и эозинофилией. В отличие от других гиперэозинофильных синдромов, это заболевание протекает доброкачественно.

При сыпи, сохраняющей свою локализацию более 24 ч, и появлении пигментированных или фиолетовых элементов рекомендуется биопсия кожи, позволяющая диагностировать **уртикарный васкулит**. На эту патологию указывают также болезненность высыпаний, неэффективность антигистаминных средств, повышение СОЭ и признаки системного заболевания (лихорадка и артралгия). Уртикарным васкулитом могут проявляться и диффузные болезни соединительной ткани, например СКВ. В кожных биоптатах при уртикарном васкулите обычно обнаруживается отек эндотелия посткапиллярных венул с некрозом сосудистой стенки и нейтрофильными инфильтратами вокруг них, диапедезом эритроцитов и отложениями фибрина и иммунных комплексов.

У любого больного с хронической крапивницей следует предполагать причинную роль физических факторов (см. табл. 204.1). У маленьких детей конечности часто поражаются папулезной крапивницей: на месте укусов насекомых сначала появляются волдыри, которые превращаются в плотные зудящие папулы. Для мастоцитоза характерна гиперплазия тучных клеток в костном мозге, печени, селезенке, лимфатических узлах и коже. При этом часто возникают симптомы активации тучных клеток: зуд, внезапное покраснение кожи, крапивница, боль в животе, тошнота и рвота. Наиболее частое кожное проявление мастоцитоза — пигментная крапивница, которая может быть и отдельным кожным заболеванием. Для нее характерны мелкие желто- и красно-коричневые пятна или папулы, после растирания которых образуются зудящие волдыри (**симптом Унны**). Диагноз подтверждается определением большого числа тучных клеток в биоптатах кожи.

Анафилактические реакции на физическую нагрузку проявляются разными сочетаниями зуда, сыпи, отека Квинке, одышки, ларингоспазма и падения АД (см. гл. 205). Холинергическую крапивницу дифференцируют по положительным результатам тепловых проб и редким случаям анафилактического шока. Крапивницу и отек Квинке может спровоцировать употребление различных пищевых аллергенов (креветок, сельдерея, пшеничных изделий) в сочетании с физической нагрузкой после еды. В этих случаях пищевые аллергены и физические нагрузки порознь могут и не вызывать таких реакций.

Синдром Макла–Уэльса — редкое доминантно наследуемое состояние, обычно проявляющееся в подростковом возрасте. Характерны повторяющиеся эпизоды крапивницы, артрита и боли в руках и ногах, а также прогрессирующая нейросенсорная глухота, лихорадка, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия и амилоидоз почек. Больные погибают от генерализованного амилоидоза.

Лечение

Острая крапивница заканчивается самопроизвольно и практически не требует терапии, за исключением H_1-блокаторов. Чаще всего применяются обладающие седативными свойствами гидроксизин и дифенгидрамин. Иногда предпочитают лоратадин, фексофенадин и цетиризин, которые не вызывают сонливости. Острую тяжелую крапивницу и отек Квинке быстро снимает введение адреналина в разведении 1:1000 (0,01 мл/кг, максимум — 0,3 мл). Кортикостероиды назначают кратковременно и лишь при очень тяжелых приступах крапивницы и отека Квинке.

Крапивница, провоцируемая физическими факторами, обычно проходит после их устранения и приема H_1-блокаторов. Исключение составляет поздний уртикарный дермографизм, который часто требует приема кортикостероидов. При холодовой крапивнице средством выбора является ципрогептадин, назначаемый в дробных дозах. При дермографизме применяют H_1-блокаторы, в тяжелых случаях требуются высокие дозы этих препаратов. Прежде всего необходимо ослабить зуд, чтобы предотвратить расчесывание кожи. При солнечной крапивнице помогают только солнцезащитные средства.

В тех случаях, когда хроническую крапивницу не удается купировать одними H_1-блокаторами, их применяют в сочетании с H_2-блокаторами. Способностью одновременно блокировать H_1- и H_2-рецепторы гистамина обладает доксепин. Средства, бло-

кирующие только H_2-рецепторы, могут обострять течение заболевания. Основную роль в возникновении симптомов крапивницы и дегрануляции тучных клеток играет клеточная инфильтрация, поддерживающая воспалительный процесс. После достижения максимальной блокады H_1- и H_2-рецепторов наиболее эффективное лечение заключается в приеме кортикостероидов по схеме через день. Обычно начинают с приема по утрам (через день) 20 мг преднизона. Каждые 3 нед. дозу снижают на 2,5–5 мг в зависимости от реакции больного. Задача заключается в медленном постепенном уменьшении доз вплоть до полной отмены кортикостероидов. Можно использовать также антилейкотриеновые средства в сочетании с H_1-блокатоорами. В некоторых случаях хронической крапивницы помогают малые дозы циклоспорина, но в больших дозах этот препарат оказывает токсическое действие на почки. Изменения рациона обычно не дают положительного эффекта. Однако при стойком течении болезни следует отказаться от приема салицилатов и алкоголя, которые способствуют обострению симптомов. Лечение аутоиммунной хронической крапивницы, не поддающейся медикаментозной терапии, включает внутривенное введение иммуноглобулина, плазмаферез или то и другое вместе. При синдроме уртикарного васкулита с гипокомплементемией, при котором в крови больного присутствуют аутоантитела к C1q, эффективен гидроксихлорохин.

Литература

Grattan C., Powell S., Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol 2001; 144: 708–14.

Greaves M. Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 664–72.

Joint Task Force on Practice Parameters: The diagnosis and management of urticaria: A practice parameter: I. Acute urticaria/angioedema. II. Chronic urticaria/angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 521–44.

Kozel M. M., Mekkes J. R., Bossuyt P. M. et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 387–91.

Leung D. Y. M., Cruz P., Kaplan A. P. Allergic skin diseases and contact dermatitis. In: Clinical Immunology. 2nd ed. / R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer et al. (eds.) — St. Louis: Mosby-Year Book, 2001. — P. 51.1–51.19.

Глава 205
Анафилактический шок

Хью А. Сэмпсон (Hugh A. Sampson), Дональд Й. М. Лыон (Donald Y. M. Leung)

Анафилактический шок — это клиническое состояние, обусловленное внезапным выбросом биологически активных соединений из тучных клеток и базофилов, приводящее к острым симптомам со стороны кожи (крапивница, отек Квинке, гиперемия), дыхательной (бронхоспазм, отек гортани), сердечно-сосудистой (падение АД, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда) и пищеварительной (тошнота, схваткообразная боль в животе, рвота, понос) систем. Ежегодная частота анафилактического шока в США составляет 30 случаев на 100 000 населения (81 000 случаев в год). В Австралии при опросе родителей выяснилось, что по меньшей мере однократно анафилактический шок переносят 0,59% детей в возрасте 3–17 лет.

Этиология. В условиях клиники анафилактический шок у детей чаще всего связан с аллергией на лекарственные средства или латекс, тогда как вне больницы наиболее частой его причиной является аллергия на пищевые продукты. В США, Италии и Южной Австралии на долю пищевого анафилактического шока приходится почти 50% всех случаев (табл. 205.1).

Таблица 205.1

Причины анафилактических реакций у детей

В условиях клиники	Латекс Антибиотики (особенно при внутривенном введении) Иммуноглобулин для внутривенного введения Рентгеноконтрастные вещества
Вне клиники	Пищевые продукты (орехи, креветки, молоко, куриные яйца) Укусы насекомых (пчелы, муравьи) Пероральные лекарственные средства (пенициллины) Физическая нагрузка (в том числе после еды) Идиопатический анафилактический шок

В развитых странах основной его причиной становится арахис, потребление изделий из которого служит причиной большинства смертельных или очень тяжелых случаев. В клинических условиях именно латекс чаще всего вызывает анафилак-

тический шок у многократно оперируемых детей (например, по поводу расщелины позвоночника и урологических расстройств). Это побуждает многие клиники отказаться от использования изделий из латекса. У больных с аллергией к латексу клинические реакции могут вызывать и гомологичные белки, присутствующие в бананах, киви, авокадо, каштанах и т. п.

Патогенез. Смертельный анафилактический шок проявляется главным образом резкой одышкой, отеком легких, альвеолярным кровотечением, застоем крови во внутренних органах, отеком гортани, а также крапивницей и отеком Квинке. Острое падение АД относят на счет расширения сосудов и/или нарушений ритма сердца.

В основе большинства случаев анафилактического шока лежит активация тучных клеток и базофилов аллергенспецифическим IgE. Как и при всех реакциях с участием IgE, вначале необходим контакт с аллергеном, приводящий к выработке аллергенспецифических IgE-антител. Во многих случаях родители и сам больной не догадываются о первопричине заболевания, которой может быть пищевой аллерген, передающийся с материнским молоком. При повторной встрече с аллергеном тучные клетки и базофилы, а возможно, и макрофаги выделяют различные медиаторы (например, гистамин, триптазу) и цитокины, вызывающие аллергические реакции в том или ином либо сразу во всех органах-мишенях. В основе клинических проявлений анафилактического шока могут лежать механизмы и не связанные с IgE. Такие *анафилактоидные реакции* обусловлены непосредственной активацией тучных клеток лекарственными средствами и физическими факторами (морфин, холод, физическая нагрузка), нарушением метаболизма лейкотриенов (аспирин и другие НПВС), образованием иммунных комплексов с активацией комплемента (препараты крови) и, возможно, прямой активацией комплемента (рентгеноконтрастные вещества, диализные мембраны).

Клинические проявления и диагностика. В силу острых и тяжелых клинических проявлений анафилактического шока его диагностика обычно не представляет трудностей. Срок возникновения симптомов не всегда одинаков. При приеме аллергенов внутрь (пищевые продукты, медикаментозные средства) симптомы появляются обычно со стороны ЖКТ и позднее (через несколько минут или даже через 2 ч) и чаще, чем при попадании аллергенов непосредственно в кровь (яды насекомых, внутривенно вводимые медикаментозные средства). Вначале больной может испытывать зуд во рту и на лице, ощущение жара, слабость и страх. Затем развиваются гиперемия кожи, крапивница и отек Квинке, боль при глотании, сухой отрывистый и глубокий кашель, охриплость, зуд вокруг глаз, заложенность носа, чиханье, одышка и хрипы в легких. При приеме аллергенов внутрь часто возникают тошнота, схваткообразная боль в животе и рвота. У женщин нередко происходят сокращения матки, проявляющиеся болью в пояснице. Тяжелые случаи сопровождаются головокружением и потерей сознания. Характерен отек гортани, суживающий ее просвет. Кожные симптомы возникают не всегда, и у больных бронхиальной астмой анафилактический шок может начаться с резкого бронхоспазма.

При внезапном падении АД с потерей сознания в отсутствие кожных симптомов следует исключить вазовагальный обморок, острый инфаркт миокарда, аспирацию инородного тела, эмболию легочной артерии, а также эпилептический припадок. Отек гортани, особенно при боли в животе, указывает на наследственный отек Квинке (см. п. 192.3).

Лабораторные исследования. При лабораторном исследовании можно обнаружить IgE-антитела к подозреваемому аллергену, но этого не всегда достаточно для окончательного диагноза. Гистамин в плазме нестабилен, его уровень возрастает лишь на короткое время и трудно измерим в клинических условиях. Содержание более стабильной β-триптазы в плазме остается повышенным в течение нескольких часов, но при анафилактических реакциях на пищевые аллергены ее уровень обычно не возрастает.

Лечение. Анафилактический шок требует интенсивного лечения (бокс 205.1), включая *внутримышечное* введение адреналина, внутримышечное или внутривенное введение H_1- и H_2-блокаторов, кислород, инфузионную терапию, ингаляционные β-адреностимуляторы и кортикостероиды. Иногда анафилактический шок протекает двухфазно, т. е. после кажущегося улучшения состояния больного симптомы возобновляются. Механизм этого феномена неясен, но он чаще наблюдается при позднем начале лечения и более тяжелых проявлениях. От введения кортикостероидов в начале лечения это не зависит. Более чем в 90% случаев вторая фаза

наступает в первые 4 ч, поэтому раньше этого времени больного нельзя переводить из отделения неотложной терапии.

◆ **Бокс 205.1.** Лечение анафилактического шока

При возникновении
Лечение в зависимости от тяжести симптомов
На дому
Введение адреналина (в зависимости от анамнеза и симптомов)
Прием жидкого дифенгидрамина (1 мг/кг, до 75 мг)
Срочная госпитализация
Первая помощь
Кислород и устранение бронхоспазма
В клинике
Адреналин внутримышечно (при выраженной гипотензии — внутривенно)
Инфузионная терапия (внутривенно)
H_1-блокаторы (дифенгидрамин) — внутрь, внутримышечно или внутривенно
Кортикостероиды — преднизон внутрь (1–2 мг/кг, до 75 мг) или метилпреднизолон внутривенно (1–2 мг/кг, до 125 мг)
Сальбутамол через распылитель
H_2-блокаторы (ранитидин) — внутрь или внутривенно
После исчезновения симптомов
H_1-блокаторы — цетиризин, фексофенадин или лоратадин в течение 3 дней
Кортикостероиды — преднизон внутрь по 1 мг/кг (до 75 мг) ежедневно в течение 3 дней
Профилактика
Катамнестические наблюдения для выявления этиологического фактора
Иммунотерапия при аллергии на яды насекомых
Назначение адреналина (ЭпиПен) и H_1-блокаторов
Обучение больных
Устранение провоцирующих факторов
Распознавание ранних признаков анафилактического шока
Раннее лечение

Профилактика. Больные с анафилактическими реакциями на пищевые продукты должны избегать употребления возможных аллергенов, внимательно читая этикетки на упаковках и выбирая безопасные продукты. Необходимо научить больных распознавать ранние симптомы анафилатического шока и пользоваться средствами первой помощи. Любой ребенок с пищевой аллергией и приступами бронхиальной астмы или тяжелых анафилактических реакций в анамнезе должен иметь при себе ЭпиПен, жидкий дифенгидрамин и письменный план неотложных действий на случай попадания аллергенов в пищу. Соответствующие инструкции можно получить в Интернете (www.foodallergy.org). При аллергии на куриные яйца следует проверить, можно ли вводить больному вакцины против гриппа или желтой лихорадки, так как в них содержится яичный белок. Детям с анафилактическими реакциями на укусы насекомых необходима иммунотерапия (десенсибилизация), которая эффективна более чем в 90% случаев. При анафилактических реакциях, вызываемых физической нагрузкой после еды, детям следует запретить физические упражнения в течение 2–3 ч после приема провоцирующих приступ пищевых продуктов. Как и при анафилактических реакциях только на физическую нагрузку, такие дети не должны играть в одиночестве; их следует научить распознавать ранние признаки анафилактического шока (ощущение жара и зуд кожи лица), сразу же прекращать подвижные игры и обращаться за немедленной помощью.

Реакции на медикаментозные средства можно свести к минимуму, заменяя инъекции необходимых препаратов их приемом внутрь. В тех случаях, когда такие реакции могли быть связаны с введением рентгеноконтрастных веществ, следует применять новые гипоосмолярные средства. При необходимости повторных операций у детей нужно пользоваться перчатками без аллергенов и порошков.

Литература

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Position Statement: Anaphylaxis in schools and other childcare settings. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 173–6.

American Academy of Pediatrics Position Statement: Guidelines for emergency medical care in school. Pediatrics 2001; 107: 435–6.

Bock S. A., Munoz-Furlong A., Sampson H. A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 191–3.

Lee J. M., Greenes D. S. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. Pediatrics 2000; 106: 762–6.

Novembre E., Cianferoni A., Bernardini R. et al. Anaphylaxis in children: Clinical and allergologic features. Pediatrics 1998; 101: E8.

Sampson H. A., Mendelson L., Rosen J. P. Fatal and near-fatal food-induced anaphylaxis in children. N Engl J Med 1992; 327: 380–4.

Sicherer S. H., Foreman J. A., Noone S. A. Use assessment of sell-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. Pediatrics 2000; 105: 359–62.

Глава 206
Сывороточная болезнь

Скотт Г. Сишерер (Scott H. Sicherer), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

Сывороточная болезнь — это системный аллергический васкулит, обусловленный отложением иммунных комплексов и вызываемый введением чужеродных белков с лечебной целью.

Этиология. В 1905 г. Пирке и Шик впервые подробно описали болезнь у детей, вызванную введением противодифтерийной лошадиной сыворотки. В экспериментах на животных было установлено, что в патогенезе этого состояния важная роль принадлежит образованию иммунных комплексов с гетерологичными сывороточными белками, приводящему к активации системы комплемента. В настоящее время подобные состояния чаще наблюдаются при лекарственной аллергии (например, к пенициллину, цефаклору) и реже при образовании антител к другим агентам (например, нормальному гамма-глобулину и ядам насекомых). Поэтому при многих заболеваниях вместо антисыворотки животных применяют антитела, полученные генно-инженерным методом или выделенные из крови человека. Тем не менее при укусах паука «черная вдова» и некоторых змей, ботулизме у взрослых, дифтерии, а также с целью иммуносупрессии (антилимфоцитарный глобулин) используют лошадиные антитела.

Патогенез. Сывороточная болезнь — классический пример иммунокомплексной реакции гиперчувствительности III типа, описанной Джеллом и Кумбсом. У кроликов, которым в качестве антигена вводят бычий сывороточный альбумин, вырабатываются антитела к этому антигену и возникают симптомы болезни. Через несколько дней, по мере снижения концентрации свободного антигена и возрастания продукции антител появляются комплексы антиген–антитело (аналогично кольцам преципитации в реакции иммунодиффузии). Небольшие комплексы обычно остаются в крови и безопасны, крупные — поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, тогда как комплексы средних размеров, образующиеся при небольшом избытке антигена, откладываются в стенках кровеносных сосудов и в тканях. Это приводит к активации комплемента и гранулоцитов и повреждению сосудов и тканей.

Белки комплемента (C3a, C5a) «привлекают» нейтрофилы к местам отложения иммунных комплексов. Отложению иммунных комплексов и накоплению нейтрофилов способствует повышение сосудистой проницаемости вследствие выделения вазоактивных аминов тучными клетками. Активация тучных клеток обусловлена связыванием антигена с IgE или контактом с анафилатоксинами (C3a). Выделяемые нейтрофилами протеолитические ферменты и радикалы кислорода повреждают ткани.

Клинические проявления. Симптомы сывороточной болезни возникают, как правило, через 7–12 дней после введения чужеродных веществ, но иногда и через 3 нед. В случаях предшествующего контакта с тем же аллергеном болезнь проявляется раньше. За несколько дней до развития общих симптомов на месте инъекции возникают отек и гиперемия. Проявления болезни сводятся обычно к лихорадке, недомоганию и зудящей сыпи, как при крапивнице и кори. При сывороточной болезни, вызванной введением лошадиного антилимфоцитарного глобулина, высыпания отмечались в большинстве случаев. Вначале появлялась тонкая ползучая полоса эритемы вдоль краев пальцев и на дорсолатеральной поверхности кистей и стоп. Затем на ее месте возникали петехии или точечные кровоизлияния, обусловленные, вероятно, тромбоцитопенией. Другие симптомы включали отек, миалгию, лимфаденопатию, артралгию или полиартрит и желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, тошнота, понос, мелена). Через 1–2 нед. обычно наблюдалось самопроизвольное выздоровление. В редких случаях развивались кардит, гломерулонефрит, синдром Гийена–Барре или периферический неврит.

Диагностика. В сыворотке крови, как правило, обнаруживаются иммунные комплексы, концентрация которых достигает максимума на 10–12-й день. Уровень комплемента (C3 и C4) обычно падает, достигая минимума к 10-му дню. Содержание анафилатоксина C3a может возрастать. СОЭ обычно повышена, часто отмечается тромбоцитопения. Иногда наблюдаются легкая протеинурия, гемоглобинурия и микрогематурия. При сывороточной болезни, вызванной введением лошадиной сыворотки, в крови появляются IgG-, IgA-, IgM-

и IgE-антитела к различным белкам этой сыворотки. Методом прямой иммунофлюоресценции в пораженных участках кожи часто обнаруживают отложения IgM, IgA, IgE или C3.

Лечение. При необходимости используют H_1-блокаторы и анальгетики. При очень тяжелых симптомах можно вводить кортикостероиды сначала в высоких дозах, которые быстро снижают по мере улучшения самочувствия больного. Целесообразность плазмафереза для удаления иммунных комплексов нуждается в проверке.

Профилактика. Профилактика сывороточной болезни заключается в первую очередь в поиске альтернативных методов терапии. В некоторых случаях можно воспользоваться не лошадиной, а человеческой антиботулинической сывороткой. К другим препаратам относятся частично гидролизованные антитела из сыворотки животных и гуманизированные генно-инженерные антитела. Не исключено, однако, что и эти препараты могут вызывать сывороточную болезнь. Если же единственным противоядием служит лошадиная сыворотка, то до ее введения необходимо провести кожную пробу. Положительные результаты пробы указывают на высокий риск острых анафилактических реакций, но и отрицательные не полностью исключают возможность развития таких реакций. Начинают с внутрикожного введения испытуемой сыворотки в разведении 1:100 с положительным (гистамин) и отрицательным (физиологический раствор) контролем, а затем концентрацию сыворотки увеличивают до появления положительной реакции или проверяют эффект внутрикожного введения 0,02 мл сыворотки в разведении 1:100. Отрицательная реакция на наиболее концентрированную сыворотку практически исключает вероятность анафилактического шока, но, к сожалению, не позволяет предвидеть возможность развития сывороточной болезни.

При положительной реакции следует взвесить риск отказа от введения сыворотки против риска анафилактического шока. В необходимых случаях используют метод быстрой десенсибилизации. Эффективность десенсибилизации в определенной степени зависит от вида препарата, степени чувствительности к нему и способа введения (внутривенно или внутримышечно/подкожно). Обычно начинают с малых доз (например, 0,1 мл сыворотки в разведении 1:100 000–1:1000), удваивая их с 15–20-минутными интервалами, пока не будет достигнута полная кумулятивная доза. Как правило, все необходимое количество антитоксина удается ввести за 4–6 ч. Эффект десенсибилизации со временем затухает, и через несколько месяцев анафилактические реакции могут проявиться вновь. Десенсибилизация или введение метилпреднизолона не предотвращают сывороточную болезнь.

Литература

Dart R. C., Seifert S. A., Boyer L. V. et al. A randomized multicenter trial of Crotalinae polyvalent immune Fab (Ovine) antivenom for the treatment for crotaline snakebite in the United States. Arch Intern Med 2001; 161: 2030–6.

Kojis F. G. Serum sickness and anaphylaxis: Analysis of cases of 6.211 patients treated with horse serum for various infections. Am J Dis Child 1942; 64: 93–143.

Lawley T. J., Bielory L., Gascon P. et al. A prospective clinical and immunological analysis of patients with serum sickness. New Engl J Med 1984; 311: 1407–13.

Глава 207

Побочные эффекты лекарственных средств

Марк Богуневич (Mark Boguniewicz)

С увеличением числа лекарственных препаратов, разрешенных к применению в педиатрии, возрастает и частота их побочных эффектов. Такие эффекты можно разделить на предвидимые и непредвидимые. К *предвидимым* относятся токсические, обусловленные лекарственными взаимодействиями или известными фармакологическими свойствами лекарственных веществ. Эти эффекты дозозависимы и не связаны с какой-либо особой чувствительностью больного к ним. *Непредвидимые* реакции, напротив, не зависят от дозы лекарственных веществ, зачастую не связаны с их фармакологическими эффектами и возникают у сенсибилизированных больных. К таким реакциям относятся идиосинкразические, аллергические (реакции гиперчувствительности) и *псевдоаллергические* реакции. Последние напоминают аллергические, но отличаются от них неиммунными механизмами развития. Аллергические реакции развиваются только у предварительно сенсибилизированных

и генетически предрасположенных лиц и связаны с иммунными процессами. Дозы лекарственных веществ, вызывающих такие реакции, обычно гораздо ниже терапевтических.

Эпидемиология. Частота побочных эффектов лекарственных средств в общей и детской популяциях остается неизвестной. Однако среди госпитализированных больных такие реакции наблюдаются в 6,7% случаев, причем в 0,32% случаев они оказываются смертельными. Чаще всего они имеют кожные проявления, и большинство их развивается при введении ампициллина, пенициллина и триметоприм/сульфаметоксазола. Многие из них не имеют аллергической природы, но в основе 6–10% таких реакций, скорее всего, лежат аллергические или иммунные механизмы.

Патогенез и клинические проявления. Аллергические реакции на лекарственные вещества подразделяют в соответствии с *классификацией Джелла и Кумбса*: реакции гиперчувствительности немедленного типа (тип I), цитотоксические реакции с участием антител (тип II), иммунокомплексные реакции (тип III) и реакции гиперчувствительности замедленного типа (тип IV). Реакции гиперчувствительности немедленного типа возникают вследствие взаимодействия лекарственного вещества или его метаболитов с предобразованными специфическими IgE-антителами на поверхности тканевых тучных клеток и/или базофилов крови. Это стимулирует синтез и выделение таких медиаторов воспаления, как гистамин и лейкотриены, которые участвуют в развитии крапивницы, бронхоспазма или анафилактического шока. Цитотоксические реакции опосредуются IgG- или IgM-антителами, распознающими антиген на клеточной мембране. В присутствии комплемента покрытые антителами клетки либо поглощаются моноцитами/макрофагами, либо разрушаются. Примером служит лекарственная гемолитическая анемия или тромбоцитопения. Иммунокомплексные реакции вызываются растворимыми комплексами лекарственного вещества или его метаболита с IgG- или IgM-антителами (при небольшом избытке антигена). Эти комплексы откладываются в стенке сосудов и активируют каскад реакций комплемента, как это наблюдается при сывороточной болезни. Клинические проявления включают лихорадку, сыпь, лимфаденопатию и артралгию. Симптомы, как правило, появляются через 1–3 нед. после последнего применения лекарственного вещества и исчезают по мере его разрушения или выведения. Реакции гиперчувствительности замедленного типа опосредуются специфическими Т-лимфоцитами. Сенсибилизация происходит обычно при местном контакте с антигеном, приводящем к развитию аллергического контактного дерматита. Наиболее часто такие реакции развиваются при использовании неомицина и местных анестетиков. Иногда лихорадка и коревидная сыпь возникают при приеме ампициллина или амоксициллина на фоне инфекции вирусом Эпштейна–Барр, что затрудняет диагностику. Результаты недавних исследований свидетельствуют о роли Т-лимфоцитов и эозинофилов в механизмах развития пятнисто-папулезной реакции замедленного типа на ряд антибиотиков.

Метаболизм лекарственных веществ и побочные реакции. Большинство лекарственных веществ и их метаболитов приобретает иммунную активность лишь после их ковалентного присоединения к эндогенным макромолекулам (белкам). В поливалентном комплексе гаптен–белок появляются новые антигенные эпитопы (детерминанты), активирующие Т- и В-лимфоциты. Пенициллины и близкие им β-лактамовые антибиотики легко взаимодействуют с белками, придавая им антигенные свойства, что и определяет, по-видимому, высокую частоту аллергических реакций на антибиотики этого класса.

При неполном или замедленном распаде некоторых лекарственных веществ образуются токсические метаболиты. Так, при окислительном метаболизме сульфаниламидов (с участием цитохрома P450) образуется гидроксиламин, который и вызывает аллергические реакции. Риск таких реакций особенно высок у лиц с низкой активностью ацетилирующих ферментов. Кожные реакции у больных СПИДом, получающих триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин или другие лекарственные вещества, могут быть связаны с недостаточностью глутатиона, обусловленной токсическими метаболитами этих веществ. Реакции, напоминающие сывороточную болезнь в отсутствие иммунных комплексов, наиболее часто наблюдаются при приеме цефаклора. В их основе может лежать наследственная предрасположенность к образованию токсических или иммуногенных метаболитов лекарственных соединений в печени.

Факторы риска побочных эффектов лекарственных веществ. К таким факторам от-

носятся предшествующее использование данного вещества, предыдущая реакция на него, возраст (20–49 лет), парентеральное и периодические введение вещества, высокая его доза, а также генетические особенности больного (низкая активность ацетилирующих ферментов). Атопические болезни, по-видимому, не увеличивают риск аллергических реакций на низкомолекулярные вещества, но в этих случаях особенно высока вероятность именно тяжелых реакций. При атопических болезнях возрастает и риск псевдоаллергических реакций на рентгеноконтрастные вещества. Все большую роль в выявлении лиц, предрасположенных к побочным эффектам определенных лекарственных веществ, будет играть, очевидно, фармакогеномика.

Диагностика. Если у больного предполагается лекарственная аллергия, в первую очередь необходимо тщательно выяснить дозировку применяемого лекарства, способ его применения, применялось ли оно раньше и когда. Кроме того, на метаболизм лекарственного вещества могут влиять заболевания печени или почек. Подробное описание предшествующих реакций на препарат помогает установить механизм его побочных эффектов. Вероятность возникновения побочных реакций на те или иные лекарственные вещества можно проверить по специальным справочникам («*Physicians' Desk Reference*», «*Drug Eruption Reference Manual*») или узнать из инструкции производителя. Следует помнить, однако, что данные анамнеза не всегда надежны и ошибочный диагноз лекарственной аллергии может привести к отмене необходимых для больного лекарственных средств. Кроме того, если полагаться только на анамнез, то это может заставить использовать вещества, применяемые лишь по специальным показаниям (например, назначить ванкомицин больному с подозрением на аллергию к пенициллину). На самом деле почти у 80% больных с анамнестическими указаниями на аллергию к пенициллину не удается обнаружить пенициллинспецифических IgE-антител.

Присутствие специфических IgE-антител быстро и надежно можно определить с помощью кожных проб, которые проводят с использованием высокомолекулярных соединений, таких как чужеродная антисыворотка, гормоны, ферменты и анатоксины. Надежные результаты дает также проба с пенициллином, но не с другими антибиотиками. Аллергические реакции чаще всего связаны не с самим веществом, а с его метаболитами, а метаболиты большинства антибиотиков, за исключением пенициллина, неизвестны. Кроме того, многие метаболиты нестабильны, и использование их в диагностических пробах требует связывания с крупными белками. Некоторые вещества вызывают неспецифическое раздражение кожи, и поэтому результаты кожных проб нужно оценивать очень осторожно. Появление красноты и волдыря свидетельствует о присутствии аллергенспецифических IgE-антител, однако отрицательный результат пробы не исключает их наличия, поскольку испытуемый реагент может и не содержать искомого аллергена.

Положительные результаты кожных проб на основные или минорные антигенные детерминанты пенициллина предполагают 60%-ю вероятность возникновения немедленной аллергической реакции на пенициллин. Отрицательные же результаты позволяют предвидеть переносимость пенициллина у 97–99% больных (в зависимости от использованного реагента), т. е. отсутствие у них риска немедленной аллергической реакции. Предсказательная ценность положительных и отрицательных результатов кожных проб на другие антибиотики изучена гораздо хуже. Тем не менее при положительных результатах проб с нераздражающими концентрациями этих антибиотиков следует опасаться развития у больных немедленной аллергической реакции.

Для лекарственной гемолитической анемии характерна положительная прямая и непрямая реакция Кумбса. Наличие специфических IgG- и IgM-антител свидетельствует об иммунных механизмах лекарственной аллергии у больных с панцитопенией, но в большинстве других случаев такие исследования не имеют диагностического значения. В целом гуморальные и Т-клеточные иммунные реакции на лекарственные препараты обнаруживаются гораздо чаще, чем клинически значимые проявления аллергических реакций. Активация тучных клеток лекарственными веществами приводит к повышению уровня триптазы в крови, но для лекарственной аллергии этот показатель мало специфичен, так как даже в случаях анафилактического шока содержание триптазы возрастает не всегда.

Лечение. Больным с IgE-антителами к определенному лекарственному веществу, если от его применения отказаться нельзя, проводят специфическую *десенсибилизацию* путем введения возрас-

тающих доз аллергена для снижения реактивности эффекторных клеток иммунной системы. Существуют конкретные схемы десенсибилизации для различных лекарственных веществ. Ее проводят в клинических условиях под наблюдением аллерголога и при наличии реанимационных средств, так как не исключено развитие гораздо более тяжелых осложнений, чем зуд и сыпь. При приеме аллергенов внутрь вероятность анафилактических реакций меньше, чем при их парентеральном введении. Предварительно вводить H_1-блокаторы и/или кортикостероиды не рекомендуется.

Десенсибилизацию (введение постепенно возрастающих доз лекарственных веществ с определенными интервалами, пока не будет достигнута терапевтическая доза) можно попытаться применить и в случае реакций, не опосредованных IgE. К веществам, вызывающим такие реакции, относятся триметоприм/сульфаметоксазол, аспирин и другие НПВС, особенно если они нарушают дыхание. Такой режим позволяет убедиться в непереносимости лекарственного вещества задолго до возникновения тяжелых и опасных для жизни реакций (например, синдром Стивенса–Джонсона или Лайелла).

Гиперчувствительность к β-лактамным антибиотикам. Пенициллин часто вызывает анафилактические реакции, и в США с его применением связано большинство случаев смерти от анафилактического шока. Опосредованные IgE реакции на пенициллин могут возникать при любом способе его введения, но особенно опасно парентеральное. Если анамнестические данные указывают на возможную аллергию к пенициллину, то при необходимости его использования следует предварительно провести кожные пробы не только с основной, но и с минорными антигенными детерминантами антибиотика. Действительно, примерно у 20% больных с доказанной аллергией к пенициллину проба с большой его детерминантой оказывается отрицательной. Для диагностики аллергии, вызванной большой антигенной детерминантой, выпускается специальный препарат (бензилпенициллоил-полилизин), но смесь минорных детерминант в продаже отсутствует, их синтезируют лишь в некоторых центрах. В качестве их заменителя часто используют пенициллин G, но кожные пробы с ним могут давать ложноотрицательные результаты. Поэтому необходима консультация опытного аллерголога. При положительной кожной пробе на любую из антигенных детерминант пенициллина больным следует назначить другой антибиотик, не взаимодействующий со специфическим IgE. Если от применения пенициллина отказаться нельзя, то аллерголог должен провести курс десенсибилизации. Кожные пробы на пенициллинспецифические IgE-антитела не позволяют предвидеть развитие поздних буллезных или иммунокомплексных реакций. Кроме того, такие пробы, по-видимому, не вызывают у больного повторной сенсибилизации.

К другим антибиотикам, содержащим β-лактамное кольцо, относятся полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, карбацефемы и монобактамы. У больных с поздно появляющейся сыпью после применения амоксициллина риск опосредованных IgE реакций на пенициллин не повышен, поэтому кожные пробы перед назначением пенициллина в таких случаях необязательны. Незудящая сыпь при применении ампициллина или амоксициллина появляется почти у всех больных, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр. Аналогичные реакции встречаются у больных, получающих аллопуринол по поводу гиперурикемии и при хроническом лимфолейкозе. Если причина сыпи не ясна или при применении ампициллина либо амоксициллина она напоминает крапивницу, то предварительные кожные пробы с пенициллином необходимы. Иногда обнаруживаются специфические антитела к боковым цепям полусинтетических пенициллинов в отсутствие специфических антител к β-лактамному кольцу, но клиническое значение таких антител остается неясным.

Цефалоспорины перекрестно связываются с антителами к пенициллину *in vitro*, и хотя риск аллергических реакций на цефалоспорины при положительной кожной пробе с пенициллином невысок (< 2%), он все же существует. Поэтому при необходимости применения этой группы антибиотиков у больных с предшествующими аллергическими реакциями на пенициллин следует предварительно проводить кожные пробы с большой и минорными антигенными детерминантами пенициллина. При отрицательных реакциях риск анафилаксии при введении цефалоспорина не выше, чем в общей популяции. Однако при положительных реакциях следует либо использовать другие антибиотики, либо вводить цефалоспорин очень осторожно (учитывая 2%-ю вероятность анафилактических реакций), либо провести десенсибилизацию.

Кожные пробы с пенициллином необходимы и при аллергических реакциях на цефалоспорины. При отрицательных пробах пенициллин применять можно, но при положительных следует либо использовать другой антибиотик, либо провести десенсибилизацию. Насколько отрицательная проба с одним из цефалоспоринов может предсказать реакцию на другой антибиотик той же группы, неизвестно. При положительной кожной пробе с цефалоспорином необходимо выяснить, не обусловлена ли она раздражающим действием препарата, и если нет, то цефалоспорин используют крайне осторожно или проводят десенсибилизацию.

Карбапенемы (имипенем и меропенем) — еще одна группа β-лактамных антибиотиков с двухциклической структурой, перекрестно реагирующих с IgE-антителами к пенициллинам. В отличие от них монобактамы (азтреонам) содержат одну кольцевую структуру; антитела к азтреонаму преимущественно взаимодействуют с его боковой цепью, и это вещество можно использовать при аллергии к другим β-лактамным антибиотикам.

Сульфаниламиды. Аллергическая реакция на сульфаниламиды чаще всего проявляется пятнисто-папулезной сыпью. Нередко на 7–12-й день лечения повышается температура тела. Возможны и другие иммунные реакции, вплоть до анафилактического шока. Появление сыпи можно предотвратить путем дробного введения препарата или предварительной десенсибилизацией больных. У больных с синдромами Стивенса–Джонсона или Лайелла эти методы использовать нельзя. Аллергические реакции на сульфасалазин, применяемый при неспецифическом язвенном колите, вызываются, по-видимому, метаболитом сульфапиридином. Медленная сенсибилизация (на протяжении примерно 1 мес.) во многих случаях обеспечивает переносимость сульфасалазина. Кроме того, вместо него можно назначать 5-аминосалициловую кислоту (внутрь или в клизмах), которая является действующим началом сульфасалазина.

Синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла. Волдыри на коже и слизистых оболочках появляются при многих аллергических реакциях, в том числе при синдромах Стивенса–Джонсона и Лайелла. Отслойка эпидермиса, захватывающая менее 10% кожного покрова, указывает на синдром Стивенса–Джонсона; более обширная отслойка (30% кожи) — на синдром Лайелла. Промежуточные состояния (10–30%) позволяют предполагать сочетание этих синдромов. Для синдрома Стивенса–Джонсона характерны сливающиеся зудящие пятна на лице и туловище, выраженные эрозии на слизистых оболочках, лихорадка и недомогание. Особенно тяжело поражаются глаза, но в процесс могут вовлекаться также печень, почки и легкие. Синдром Лайелла, связанный с апоптозом кератиноцитов, проявляется сливной эритемой на больших участках кожи с последующими некрозом и отслойкой эпидермиса и тяжелым поражением слизистых оболочек. Очень часто присоединяются инфекции. Смертность в этих случаях весьма высока. В биоптатах кожи при синдроме Лайелла обнаруживаются субэпидермальные линии Лангера (указывающие направление максимальной растяжимости кожи), тогда как для синдрома ошпаренной кожи (вызываемого стафилококковым токсином) характерны интраэпидермальные линии Лангера. Эффективность кортикостероидов при синдроме Стивенса–Джонсона признается не всеми, но если их и применять, то как можно раньше. Больных с синдромом Лайелла лечат в ожоговых центрах. Кортикостероиды противопоказаны, поскольку они значительно увеличивают риск инфекций. Терапевтический эффект внутривенного введения больших доз иммуноглобулина в таких случаях обусловлен, вероятно, присутствием в этом препарате природных антител к Fas-рецептору, через который осуществляется апоптоз кератиноцитов.

Агенты, применяемые при хирургических операциях. Причиной анафилактоидных реакций при хирургических операциях могут быть вещества, применяемые для вводной анестезии (тиопентал) или миорелаксации (сукцинилхолин, панкуроний). В реакциях, опосредуемых IgE, такие миорелаксанты, как сукцинилхолин, могут выступать в роли двухвалентных антигенов. Отрицательные результаты кожных проб не всегда гарантируют переносимость препарата. При возникновении аллергических реакций необходимо иметь в виду возможность гиперчувствительности к латексу.

Местные анестетики. Аллергические реакции на местные анестетики связаны главным образом с их всасыванием, случайным внутривенным введением или передозировкой. К местным анестетикам относятся эфиры бензойной кислоты (группа I) и препараты, содержащие сульфонамидную группу (группа II). Первая группа включает бензокаин и прокаин, а вторая — лидокаин, бупивакаин и мепивакаин. При подозрении на аллергию

к местным анестетикам проводят кожные пробы, после чего используют их в дробных дозах либо применяют вещество другой группы.

Инсулин. Введение инсулина может сопровождаться многими побочными эффектами, включая местные и общие IgE-опосредованные реакции, гемолитическую анемию, сывороточную болезнь и реакции гиперчувствительности замедленного типа. Человеческий инсулин обладает меньшими антигенными свойствами, чем свиной, а свиной инсулин — меньшими, чем бычий, хотя отдельные больные лучше переносят именно свиной или бычий инсулин. У больных, ранее получавших инсулин животного происхождения, системные аллергические реакции могут возникать на рекомбинантный инсулин даже при первом его введении. Антитела к инсулину обнаруживаются более чем у 50% больных, получающих этот препарат, но это далеко не всегда проявляется клинически. Местные кожные реакции обычно не требуют лечения и самопроизвольно исчезают при продолжении инъекций гормона, что связано, вероятно, с образованием блокирующих IgG-антител. При более тяжелых местных реакциях можно применять H_1-блокаторы или вводить однократную дозу инсулин в разные места. Местные реакции на протаминовый компонент инсулина NPH исчезают при переводе больного на инсулин ленте. Реакции немедленного типа, такие как крапивница и анафилактический шок, наблюдаются крайне редко и почти всегда возникают при возобновлении инсулинотерапии. Общие реакции на инсулин не должны служить поводом для его отмены. С помощью кожных проб можно подобрать менее иммуногенные препараты гормона. При возникновении общих реакций дозу инсулина обычно снижают втрое, а затем постепенно увеличивают на 2–5 ЕД, доводя до необходимой. Если инсулинотерапия прерывается более чем на 24–48 ч, то следует вновь проводить кожные пробы и десенсибилизацию. При высоком титре IgG-антител к инсулину обычно развивается инсулинорезистентность. Редкая форма инсулинорезистентности, связанная с появлением антител к тканевым рецепторам гормона, сочетается с acanthosis nigricans и липодистрофией. Почти у 30% больных с инсулинрезистентным сахарным диабетом одновременно имеется и аллергия к инсулину. Примерно в 50% случаев помогает перевод больных на менее иммуногенные препараты гормона, подобранные с помощью кожных проб.

Противосудорожные средства. Противосудорожные средства могут вызывать тяжелые анафилактические реакции. Гиперчувствительность к этим средствам, по-видимому, связана с наследственной недостаточностью эпоксидгидролазы — фермента, разрушающего промежуточные арилоксидные продукты метаболизма противосудорожных средств в печени. Характерны лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная лимфаденопатия и поражение внутренних органов. Аналогичный синдром встречается при введении миноциклина, сульфаниламидов и дапсона.

Синдром Сезари («синдром краснокожего»). В основе этого синдрома, чаще всего развивающегося при введении ванкомицина, лежит неспецифический выброс гистамина. Внутривенное введение ванкомицина с низкой скоростью и/или предварительное введение H_1-блокаторов предотвращает развитие этого синдрома.

Рентгеноконтрастные вещества. Анафилактоидные реакции могут развиваться при внутрисосудистом введении рентгеноконтрастных веществ, миелографии или ретроградной пиелографии. Механизм таких реакций, по-видимому, различен, но в большинстве случаев основную роль играет активация тучных клеток. Наблюдалась и активация комплемента. Неизвестно, увеличивает ли гиперчувствительность к морепродуктам или йоду вероятность этих реакций. Однако их риск повышен у больных с аллергическими заболеваниями или получающих β-адреноблокаторы, а также у тех, у кого они возникали раньше. В таких случаях следует использовать либо другие диагностические методы, либо низкоосмолярные контрастные вещества на фоне приема преднизона, дифенгидрамина и сальбутамола. Иногда добавляют также H_2-блокаторы (циметидин или ранитидин).

Наркотические анальгетики. Опиаты (морфин и его производные) непосредственно вызывают дегрануляцию тучных клеток, способствуя появлению зуда, крапивницы и удушья. При анамнестических указаниях на такие реакции и невозможности отказаться от обезболивания используют ненаркотические средства. Если они не снимают боль, то используют либо морфин в дробных дозах, либо другие производные опия.

Аспирин и другие НПВС. У детей эти вещества могут вызывать анафилактоидные реакции, крапивницу и/или отек Квинке, а у подростков — приступы бронхиальной астмы с риноконъюнктиви-

том или без него. Кожных проб или исследований *in vitro*, которые позволяли бы заранее предвидеть развитие реакций на аспирин и другие НПВС, не существует. При непереносимости этих средств следует либо отказаться от них, либо провести десенсибилизацию. Предварительные данные свидетельствуют о том, что больные, реагирующие на аспирин приступом бронхиальной астмы, хорошо переносят ингибиторы циклооксигеназы-2.

Литература

Bernstein I. L., Gruchalla R. S., Lee R. E. et al. (eds.) Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 678–9.

Carroll M. C., Yueng-Yue K. A., Esterly N. B. et al. Drug-induced hypersensitiviiy syndrome in pediatric patients. Pediatrics 2001; 108: 485–92.

Gruchalla R. Understanding drug allergies. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: S637–44.

Kelkar P. S., Li J. T. Cephalosporin allergy. N Engl J Med 2001; 345: 804–9.

Pumphrey R. S., Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. Lancet 1999; 353: 1157–8.

Reilly T. P., Lash L. H., Doll M. A. et al. A role for bioactivation and covalent binding within epidermal keratinocytes in sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. J Invest Dermatol 2000; 114: 1164–73.

Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998; 282: 490–3.

Yawalkar N., Egli F., Hari Y. et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. Clin Exp Allergy 2000; 30: 847–55.

Yawalkar N., Shrikhande M., Hari Y. et al. Evidence for a role for IL- 5 and eouxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 1171–6.

Глава 208

Аллергия к ядам насекомых

Скотт Г. Сишерер (Scott H. Sicherer), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

Выделяемые насекомыми воздушные аллергены могут вызывать острые и хронические дыхательные расстройства. Аллергические реакции на яды насекомых бывают от местных кожных проявлений до анафилактического шока.

Этиология. Причиной сезонных или круглогодичных дыхательных расстройств могут быть IgE-опосредованные реакции на атмосферные частицы, несущие выделения насекомых. Сезонные реакции относят на счет перехода в воздушную среду личинок водных насекомых (ручейников и комаров). Аллергические симптомы могут быть связаны с вдыханием мельчайших чешуек крыльев и других выделений практически любых насекомых. Например, у жителей западного берега озера Эри причиной таких симптомов становятся мухи-однодневки (поденки). Круглогодичные обострения бронхиальной астмы у детей могут быть связаны с сенсибилизацией к воздушным аллергенам тараканов. Аналогичную роль играют и аллергены пылевых клещей, хотя эти восьминогие существа ближе к паукам.

Реакции на яд насекомых (москитов, комаров и блох), ограниченные областью укуса, обычно имеют не аллергическую, а иную природу. Однако иногда возникают обширные местные реакции, в основе которых лежит гиперчувствительность немедленного или замедленного типа.

Причиной общих реакций почти всегда являются яды насекомых — пчел, шмелей, ос, шершней, слепней и муравьев. Из крылатых насекомых особенно опасны осы. Они часто залетают в дома, привлекаемые запахом пищи. Шершни селятся на деревьях, осы строят свои соты в темных местах (под крыльцом); и те и другие, если их потревожить, весьма агрессивны. Пчелы менее агрессивны; они селятся в дуплах деревьев и, в отличие от других перепончатокрылых, почти всегда оставляют жало с ядом в теле жертвы. На юго-востоке США красные или черные муравьи живут в мусорных кучах. Потревоженные, они полчищами нападают, цепляясь челюстями за кожу и оставляя на ней множество полукруглых укусов, на месте которых появляются стерильные пустулы. В США системные реакции на укусы насекомых развиваются у 0,4–0,8% детей и 3% взрослых, от таких укусов ежегодно погибает 40 человек.

Патогенез. Причиной дыхательных расстройств, опосредованных IgE, могут быть различные белки насекомых, попадающие в воздух. Например, главный аллерген комаров и поденок — производное гемоглобина, а главный аллерген ручейников — белок, сходный с гемоцианином. Лучше всего иссле-

дованы аллергены тараканов, содержащиеся в их слюне, выделениях, детрите и мертвых телах. Эти аллергены включают протеазы, тропонин, тропомиозин и липокалин.

Местные кожные реакции на укусы насекомых вызываются, вероятно, вазоактивными или раздражающими веществами, содержащимися в их слюне. Участия IgE в таких реакциях не выявлено. Возможны и общие IgE-опосредованные реакции на белки слюны насекомых, но это наблюдается редко.

Яды перепончатокрылых содержат множество токсических и фармакологических соединений, которые могут вызывать аллергические реакции. К ним относятся вазоактивные вещества (гистамин, ацетилхолин, кинины), ферменты (фосфолипаза и гиалуронидаза), апамин, мелиттин и муравьиная кислота. Системные реакции на укусы перепончатокрылых в большинстве случаев опосредованы IgE. Одни аллергены ядов имеют сходное строение у всего отряда перепончатокрылых, другие специфичны для отдельных семейств. Яды ос перекрестно реагируют друг с другом, но не с ядами пчел.

Клинические проявления. Вдыхаемые с воздухом аллергены насекомых вызывают те же клинические симптомы, что и пыльца растений или пылевые клещи. В зависимости от индивидуальной чувствительности и времени действия аллергенов развиваются сезонные или круглогодичные риниты, конъюнктивиты и бронхиальная астма.

Укусы насекомых обычно вызывают крапивницу, но могут приводить к появлению на коже папул и мелких пузырей. Сыпь на ногах детей, как правило, обусловлена множественными укусами. Обширная местная аллергическая реакция на укусы москитов может напоминать флегмону.

Клинические реакции на яды насекомых подразделяются на легкие и тяжелые местные, системные, токсические и отсроченные. Легкие *местные реакции* проявляются ограниченным отеком и болью и, как правило, длятся недолго (менее суток). При *тяжелых местных реакциях* отек за несколько часов или суток распространяется на большую поверхность кожи и сохраняется в течение суток. *Относительно легкие системные реакции* достигают своего максимума в течение нескольких минут; крапивница, отек Квинке и зуд возникают в далеких от места укуса местах. *Немедленные тяжелые системные реакции* не отличаются от анафилактических, вызываемых другими аллергенами, и проявляются отеком гортани, бронхоспазмом и падением АД. Укусы большого числа насекомых могут вызывать *токсические реакции* — лихорадку, недомогание, тошноту и рвоту. *Отсроченные реакции* проявляются сывороточной болезнью, нефротическим синдромом, васкулитом, периферическим невритом или энцефалопатией.

Диагностика. При гиперчувствительности к летучим аллергенам насекомых диагностическое значение могут иметь данные анамнеза, указывающие на сезонное появление типичных симптомов в определенном географическом регионе (как это имеет место, например, при аллергии к поденкам). Труднее установить причину хронических нарушений дыхания, которые бывают следствием постоянного воздействия аллергенов, например при аллергии к тараканам. Диагноз подтверждают результатами кожных пунктационных проб со специфическими летучими аллергенами насекомых или данными радиоаллергосорбентных тестов. Особое значение эти исследования приобретают при постоянной бронхиальной астме, когда можно подозревать аллергию к тараканам.

В случае укусов насекомых причина, как правило, ясна. Диагноз устанавливают на основании типичных симптомов и результатов осмотра больного. При укусах перепончатокрылых диагностическое значение имеет наличие специфических для данного яда IgE-антител. Такие исследования проводят в основном перед курсом десенсибилизации или при необходимости убедиться в том, что причиной клинических симптомов послужил именно укус насекомого. В настоящее время выпускаются препараты ядов некоторых видов пчел, ос и шершней, а также общий экстракт муравьиного яда. При определенном анамнезе кожные пробы позволяют выявить детей, которым грозят системные анафилактические реакции. Однако отрицательные результаты кожных проб с ядом насекомых не исключают возможности развития анафилактического шока при повторных укусах. Кожные пробы считаются более чувствительным методом выявления специфических IgE-антител, чем радиоаллергосорбентные тесты, но при характерном анамнезе и отрицательном результате кожных проб необходимы повторные исследования обоими методами. Радиоаллергосорбентный тест с ядами насекомых в 20% случаев дает ложноположительные или ложноотрицательные результаты; при положительных результатах кожных проб анафилактические реак-

ции отсутствуют почти в 40% случаев. Поэтому без учета анамнеза нельзя полагаться на результаты этих исследований. Кожные пробы обычно наиболее надежны в 1-ю неделю после укуса, но при отрицательном результате иногда целесообразно повторить их через 4–6 нед.

Лечение и профилактика. В первую очередь необходимо избавиться от насекомых. Однако в многоквартирных домах с обилием тараканов этого добиться трудно. Иногда прибегают к десенсибилизации больных, но ее результаты остаются сомнительными.

При кожных реакциях на укусы насекомых применяют холодные компрессы и наружные средства для облегчения зуда, иногда приходится вводить H_1-блокаторы и анальгетики. Жало следует быстро вытащить, стараясь не повредить резервуар с ядом. Яд содержит антибактериальные вещества, и, вероятно, поэтому места укусов инфицируются редко. Однако вскрытый волдырь рекомендуется обрабатывать обеззараживающими средствами.

При анафилактических реакциях на укусы перепончатокрылых используют те же меры, что и при анафилактическом шоке от любых других причин. Вводят адреналин, антигистаминные средства, кровезаменители и т. п. (см. гл. 205). Если укусы раньше вызывали системные реакции, то следует сразу же воспользоваться набором для самолечения (адреналин в инъекциях). Больные и члены их семей должны знать, когда и как пользоваться таким набором. Особого внимания требуют дети, находящиеся вне дома — в детских садах, лагерях, школах. Необходимо убедиться в наличии плана неотложных мероприятий в этих учреждениях. Больные с риском анафилактических реакций на укусы насекомых должны всегда иметь при себе опознавательный браслет. Чтобы избежать укусов, не следует пользоваться парфюмерными средствами и носить вне дома яркую одежду; при работе в саду нужно надевать перчатки, а на прогулках — рубашку с длинными рукавами и высокие ботинки. Обычные репелленты не спасают.

Иммунотерапия ядами перепончатокрылых на 97% снижает риск анафилактических реакций. Подбор больных для десенсибилизации зависит от ряда факторов (табл. 208.1). При местных реакциях в анамнезе вероятность тяжелых системных реакций при последующих укусах не повышена, и в этих случаях десенсибилизация не требуется. Однако, если раньше укусы насекомых приводили к нарушению дыхания или падению АД, а кожные пробы оказались положительными, то таким больным показана иммунотерапия. У детей моложе 16 лет, у которых системная реакция ограничивается кожей, риск анафилактического шока при последующих укусах насекомых не превышает 10%. Десенсибилизация может снизить его до 1,2%. Поэтому в таких случаях целесообразность иммунотерапии зависит от вероятности последующих укусов. Лицам старше 17 лет с положительной кожной пробой и предшествующей системной реакцией, даже если она ограничивалась сыпью, десенсибилизация показана, так как риск анафилактического шока при последующих укусах в этих случаях достигает 60%. В отсутствие специфических IgE-антител десенсибилизацию обычно не проводят. У взрослых при иммунотерапии ядами насекомых в 50% случаев возникают обширные местные реакции, примерно в 7% — системные. У детей такие реакции развиваются гораздо реже. Необходимая длительность курсов десенсибилизации не определена, но более чем у 85% взрослых лиц, которым проводился 5-летний курс, в последующие 5–10 лет системные реакции на укусы насекомых не наблюдались.

Таблица 208.1

Показания к иммунотерапии ядами летающих перепончатокрылых насекомых

Симптом	Возраст	Кожная проба/ РАСТ*	Показания к десенсибилизации
Местная или обширная местная реакция	Любой	+ или –	Нет
Системная реакция, ограниченная кожей	≤ 16 лет	+ или –	Нет
	≥ 17 лет	+	Да
		–	Нет
Системная реакция вне кожи	Любой	+	Да
		–	Нет

* РАСТ — радиоаллергосорбентный тест.

Аллергические реакции на укусы муравьев и эффективность иммунотерапии в таких случаях изучены значительно хуже. Критерии необходимости десенсибилизации остаются теми же, но неясно, следует ли проводить ее у детей моложе 16 лет, у которых системная реакция ограничивалась кожей. Единственный имеющийся препарат муравьиного яда — цельный экстракт этих насекомых.

Литература

Golden D. B. K., Kagey-Sobotka A., Norman P. S. et al. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 897–901.

Golden D. B. K., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L. M. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 385–90.

Kemp S. F., deShazo R. D., Moffitt J. E. et al. Expanding habitat of the imported fire ant (Solenopsis invicta): A public health concern. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 683–91.

Portnoy J. M., Moffitt J. E., Golden D. B. K. et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 963–80.

Глава 209

Аллергические заболевания глаз

Марк Богуневич (Mark Boguniewicz)

Частые глазные аллергические реакции объясняются обильным кровоснабжением глаз и непосредственным их контактом с внешней средой. Наибольшей иммунной активностью среди наружных тканей глаза обладает конъюнктива. Аллергическое поражение глаз может быть изолированным, но чаще сопровождается аллергическим ринитом, существенно снижая качество жизни.

Клинические проявления

Аллергический конъюнктивит — самое частое аллергическое поражение глаз, встречающееся примерно у 25% общего населения и у 30% детей с атопическими заболеваниями. Он обусловлен прямым контактом слизистых оболочек с аллергенами внешней среды. Больные жалуются в основном на зуд, а не на боль. Клинические признаки включают двустороннюю инъекцию конъюнктивы с отеком (**хемоз**) и водянистыми выделениями. Аллергический конъюнктивит чаще бывает сезонным, обычно сопровождается аллергическим ринитом и провоцируется главным образом пыльцой трав и амброзии. Причиной круглогодичного аллергического конъюнктивита служат такие аллергены, как шерсть и пух животных или пылевые клещи. В этих случаях симптомы обычно выражены слабее, чем при сезонном заболевании.

Весенний конъюнктивит. Весенний конъюнктивит — тяжелое хроническое воспаление хрящей верхних век с гиперплазией лимба или сосочков. При вовлечении в процесс роговицы снижается зрение. Хотя это заболевание и не опосредовано IgE, оно чаще всего наблюдается у детей с сезонным аллергическим ринитом, бронхиальной астмой или диффузным нейродермитом. У мальчиков весенний конъюнктивит встречается в 2 раза чаще, чем у девочек, и особенно распространен среди выходцев из Азии и Африки. Как видно из названия, частота этого заболевания возрастает в весеннее время. Характерен зуд глаз, усиливающийся при действии света и пота. Появляется светобоязнь, ощущение инородного тела в глазах, слезотечение. Гипертрофия сосочков конъюнктивы особенно выражена в верхних веках и придает ей вид *булыжной мостовой.* Другие признаки включают густое слизистое отделяемое из глаз, преходящие желтоватобелые точки на конъюнктиве (*точки Горнера*) и у лимба (*точки Трантаса*), язвы роговицы и *линии Денни* (симметричные кожные складки под нижними веками).

Атопический кератоконъюнктивит. Это хроническое воспалительное заболевание глаз наиболее часто поражает конъюнктиву нижних век. Вовлечение роговицы может привести к слепоте. Почти все больные одновременно страдают диффузным нейродермитом, многие — бронхиальной астмой. Атопический кератоконъюнктивит редко развивается до юношеского возраста. Симптомы (зуд, жжение, слезотечение) выражены гораздо сильнее, чем при аллергическом конъюнктивите, и сохраняются годами. Конъюнктива резко инъецирована и отечна. Экзема век может распространяться на соседние участки кожи, которые краснеют и покрываются сухими чешуйками. Из-за уплотнения и мацерации век обычно развивается вторичный стафилококковый блефарит.

Конъюнктивит с гиперплазией сосочков верхних век. Эта форма конъюнктивита обусловлена хроническим воздействием инородных тел, таких как твердые или мягкие контактные линзы, глазные протезы или швы. Симптомы и признаки включают зуд, слезотечение, слизистый и плотный экссудат в углах глаз после сна. Иногда отмечаются точки Трантаса, инфильтрация лимба, гиперемия и отек конъюнктивы глазных яблок.

Контактная аллергия. При контактной аллергии страдают в основном веки, но иногда пора-

жается и конъюнктива. Применение глазных мазей и обеззараживающих растворов для контактных линз увеличило распространенность этой формы аллергии.

Диагностика. Неаллергический конъюнктивит может иметь вирусную, бактериальную или хламидийную природу. Он бывает одно- или двусторонним, вызывая не зуд, а боль и жжение, а также ощущение инородного тела в глазах. Выделения из глаз могут быть водянистыми, слизистыми или гнойными. За аллергическое поражение глаз можно принять также закупорку слезных протоков, последствия травмы и попадания в глаз инородного тела, блефароконъюнктивит, сухой кератит и увеит.

Таблица 209.1

Местные глазные средства, применяемые при аллергическом конъюнктивите

Препарат	Суточная доза
H_1-блокаторы	
Левокабастина гидрохлорид (ливостин) 0,05%	По 1 капле 2–4 раза
Эмедастина дифумарат (эмадин) 0,05%	По 1 капле 4 раза
Азеластина гидрохлорид (оптивар) 0,05%	По 1 капле 2 раза
Сочетание H_1-блокаторов с сосудосуживающими средствами	
Фенирамина малеат 0,3%/ нафазолина гидрохлорид 0,025% (нафкон-А)	По 1–2 капли 4 раза
Ингибиторы дегрануляции тучных клеток	
Кромолина натрий (оптикром) 4%	По 1–2 капли каждые 4–6 ч
Лодоксамида трометамин (аломид) 0,1%	По 1–2 капли 4 раза
Недокромила натрий (алокрил) 2%	По 1–2 капли 2 раза
Пемироласт калий (алламаст) 0,1%	По 1–2 капли 4 раза
Сочетание H_1-блокаторов с ингибиторами дегрануляции тучных клеток	
Отопатадина гидрохлорид (патанол) 0,1%	По 1 капле 2 раза (с интервалом не менее 8 ч)
Кетотифена фумарат (задитор) 0,025%	По 1 капле 2 раза (с интервалом 8–12 ч)
НПВС	
Кеторолака трометамин (акулар) 0,5 %	По 1 капле 4 раза

Лечение. При аллергических поражениях глаз следует прежде всего устранить аллергены, использовать холодные компрессы и увлажняющие средства. Далее применяют антигистаминные препараты (местно или внутрь), местные противоотечные средства и стабилизаторы мембран тучных клеток; проводят противовоспалительное лечение (табл. 209.1). Дети обычно плохо переносят закапывание в глаза, жалуются на жжение и предпочитают принимать H_1-блокаторы внутрь. Неприятные ощущения можно ослабить, используя охлажденные глазные средства. Противоотечные препараты сужают сосуды, уменьшая гиперемию и отек век, но не влияют на механизмы аллергической реакции. Они могут вызывать жжение в глазах, после их отмены нередко развивается обострение, а при хроническом применении — медикаментозный конъюнктивит. Наиболее эффективно сочетание таких средств с H_1-блокаторами. Наконец, местно (реже — внутрь) используют кортикостероиды. Их местное применение может приводить к повышению внутриглазного давления, вирусным инфекциям и развитию катаракты. При сезонном и круглогодичном аллергическом конъюнктивите, особенно если он сочетается с ринитом, весьма эффективна десенсибилизация, которая снижает потребность в пероральных или местных препаратах.

Литература

Abelson M. B., Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. Am J Ophthalmol 1998; 125: 797–804.

Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye: II. Ocular allergy. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 1019–32.

Irkec M. T., Orhan M., Erdener U. Role of tear inflammatory mediators in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis in soft contact lens wearers. Ocul Immunol Inflamm 1999; 7: 35–8.

Leibowitz H. M. The red eye. N Engl J Med 2000; 343: 345–51.

New drugs for allergic conjunctivitis. Med Lett Drugs Ther 2000; 42: 39–40.

Verin P. Treating severe eye allergy. Clin Exp Allergy 1998; 28 Suppl. 6: 44–8.

Глава 210

Побочные эффекты пищевых продуктов

Хью А. Сэмпсон (Hugh A. Sampson), Дональд Й. М. Льюн (Donald Y. M. Leung)

Побочные эффекты пищевых продуктов включают любые неблагоприятные последствия приема пищи или пищевых добавок. Различают **непереносимость пищевых продуктов**, которая обусловлена физиологическими реакциями на их прием, и **пищевую аллергию**, т. е. иммунные реакции на пищевые продукты (бокс 210.1). Подобно другим аллергическим реакциям, распространенность пищевой аллергии за последние 30 лет значительно возросла (главным образом, в развитых странах); в настоящее время от нее страдают 2% населения США. Она встречается почти у 6% детей первых 3 лет жизни. Исследования показывают, что в этом возрасте около 2,5% детей страдают аллергией к коровьему молоку, 1,5% — к куриным яйцам и 0.6% — к продуктам из арахиса. У большинства детей гиперчувствительность к молочным продуктам и яйцам с возрастом исчезает. Однако аллергия к арахису, орехам или морепродуктам примерно в 80% случаев сохраняется на всю жизнь.

Этиология. Побочные реакции на пищевые продукты могут быть обусловлены их непереносимостью, связанной как со свойствами самих продуктов, так и с физиологическими особенностями организма, или гиперчувствительностью к ним, проявляющейся аллергическими реакциями (см. бокс 210.1). С пищей в организм поступает огромное количество антигенов, но лимфоидная ткань ЖКТ способна отличать «безвредную» пищу от патогенных микроорганизмов. Принятие пищи индуцирует *анергию* регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов, в результате чего иммунная система как бы не замечает около 2% антигенных белков, в норме проникающих в кровь при каждой еде. У грудных детей функциональные (кислотность желудочного сока, кишечные ферменты, гликокаликс) и иммунные барьеры (например, секреция IgA) еще незрелые и «пропускают» пищевые аллергены, а лимфоидная ткань ЖКТ обладает меньшей способностью нейтрализовать антигены. Поэтому-то пищевая аллергия чаще всего развивается именно в этом «восприимчивом» возрасте.

◆ **Бокс 210.1.** Побочные эффекты пищевых продуктов

Непереносимость пищевых продуктов

Факторы организма

Недостаточность ферментов — лактазы (первичная или вторичная), фруктокиназы (позднее созревание)

Заболевания ЖКТ — хронические воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженной кишки

Идиосинкразия — кофеин в безалкогольных напитках (гиперактивность)

Психологические — пищевые фобии

Мигрень (редко)

Факторы пищи

Микробы — *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Clostridium*

Токсины — гистамин (некоторые сорта рыбы), сакситоксин (моллюски и ракообразные)

Фармакологические агенты — кофеин, теобромин (шоколад, чай), триптамин (томаты), тирамин (сыр)

Загрязнения — тяжелые металлы, пестициды, антибиотики

Пищевая аллергия

IgE-опосредованные реакции

Кожные — крапивница, отек Квинке, коревидная сыпь и гиперемия

Желудочно-кишечные — полость рта, анафилактические реакции желудка и кишечника

Дыхательные — острый риноконъюнктивит, бронхоспазм (удушье)

Общие — анафилактический шок

Смешанные IgE- и клеточно-опосредованные

Кожные — диффузный нейродермит

Желудочно-кишечные — аллергический эозинофильный эзофагит и гастроэнтерит

Дыхательные — бронхиальная астма

Клеточно-опосредованные

Кожные — контактный дерматит, герпетиформный дерматит

Желудочно-кишечные — вызываемые белками пищи энтероколит, проктоколит и энтеропатия, целиакия

Дыхательные — пищевой гемосидероз легких (синдром Хейнера)

Неклассифицируемые

Анемия, вызываемая коровьим молоком

Патогенез. В основе непереносимости пищевых продуктов лежат разнообразные механизмы, тогда как пищевая аллергия связана главным образом с IgE- или клеточно-опосредованными реакциями

иммунной системы. При попадании определенных аллергенов в организм у восприимчивых лиц образуются аллергенспецифические IgE-антитела, которые связываются с Fcε-рецепторами тучных клеток, базофилов, макрофагов и ДК. Проходя через слизистые барьеры, пищевые аллергены контактируют с IgE-антителами и вызывают секрецию медиаторов, расширяющих сосуды, сокращающих гладкие мышцы и усиливающих выделение слизи. При этом возникают симптомы гиперчувствительности немедленного типа. Активированные тучные клетки и макрофаги выделяют цитокины, которые «привлекают» и активируют эозинофилы и лимфоциты, приводя тем самым к хронизации воспаления. Острые IgE-опосредованные реакции лежат в основе кожных симптомов (крапивница, отек Квинке, гиперемия), желудочно-кишечных расстройств (зуд и отек слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, понос), нарушений дыхания (заложенность носа, насморк, зуд, чиханье, отек гортани, одышка, хрипы) и кровообращения (аритмии, артериальная гипотония и обморок). Вторая основная форма пищевой аллергии связана с избыточной секрецией цитокинов аллергенспецифическими Т-лимфоцитами; эти цитокины индуцируют «поздний» воспалительный процесс в коже (зуд, гиперемия и сыпь), ЖКТ (истощение, быстрое насыщение, боль в животе, рвота и понос) и органах дыхания (пищевой гемосидероз легких). Смешанные (гуморальные и клеточные) реакции на пищевые аллергены могут приводить к хроническим заболеваниям — диффузному нейродермиту, бронхиальной астме и аллергическому эозинофильному гастроэнтериту.

IgE-опосредованные реакции на пищевые продукты развиваются у детей, сенсибилизированных аллергенами, проникающими через желудочно-кишечный барьер (*пищевые аллергены 1-го класса*), или частично гомологичными аллергенами, поступающими через дыхательные пути (*пищевые аллергены 2-го класса*). Источником аллергенов 1-го класса могут служить любые пищевые продукты, но почти в 90% случаев у детей (вплоть до подросткового возраста) ими являются куриные яйца, молоко, арахис, орехи, рыба, соя и пшеничные изделия. Многие белковые аллергены этих продуктов охарактеризованы (табл. 210.1). Сенсибилизация часто происходит в очень раннем возрасте, так как эти белки поступают в организм с материнским молоком, да и в дальнейшем многие родители стараются всячески разнообразить диету ребенка. Практически все случаи аллергии к молоку отмечаются на первом году жизни, а к яйцам — в первые 1,5 года; средний возраст появления аллергии к изделиям из арахиса — 14 мес. Аллергены 2-го класса — это, главным образом, белки овощей и фруктов, частично гомологичные белкам пыльцы растений (см. табл. 210.1). С развитием сезонного аллергического ринита может возникать аллергия и к некоторым сырым фруктам и овощам (оральный аллергический синдром). Нерегулярное потребление пищевых аллергенов вызывает острые реакции, тогда как длительное их воздействие приводит к хроническим заболеваниям (диффузный нейродермит или бронхиальная астма). Гиперчувствительность к аллергенам 1-го класса связана, как правило, с клеточно-опосредованными реакциями.

Таблица 210.1

Основные пищевые аллергены

Класс 1		
Продукт	**Белок**	**Аллерген**
Коровье молоко	Казеин β-латоглобулин	Bos d8 Bos d5
Куриные яйца	Овомукоид	Gal d1
Арахис	Вицилин Конглютин	Ara h1 Ara h2
Рыба	Паральбумин	Gad c1
Класс 2		
Пыльца	**Белок**	**Перекрестно реагирующие пищевые продукты**
Береза	Bet v1	Яблоки (Mal d1) Морковь (Dau c1) Картофель (Sol t1) Вишни (Pru av1)
Амброзия		Арбуз Дыня Мед

Клинические проявления. С клинической и диагностической точек зрения пищевую аллергию целесообразнее всего классифицировать по наиболее поражаемым органам и по иммунным механизмам ее развития.

Преимущественное поражение ЖКТ. У маленьких детей наиболее часто встречается именно эта форма пищевой аллергии. Она проявляется раздражительностью, рвотой, поносом и недостаточной прибавкой массы тела. Поскольку в основе этих симптомов лежат преимущественно клеточно-

опосредованные иммунные реакции, кожные пробы и радиоаллергосорбентные тесты практически не имеют диагностического значения.

Энтероколит, вызываемый белками пищи, проявляется, как правило, в первые месяцы жизни раздражительностью, длительной рвотой и поносом, что нередко приводит к обезвоживанию. Рвота возникает обычно через 1–3 ч после кормления. При дальнейшем потреблении соответствующей пищи может появиться кровавый стул, анемия и вздутие живота, ребенок начинает отставать в развитии. Чаще всего эти симптомы провоцируются коровьим молоком или искусственными смесями на соевой основе, но иногда и белками материнского молока. В более позднем возрасте аналогичные реакции могут возникать при употреблении куриных яиц, изделий из пшеницы, риса, овса, арахиса, орехов, куриного и индюшачьего мяса и рыбы. Примерно в 15% таких случаев развивается артериальная гипотония.

Проктоколит, вызываемый белками пищи, также проявляется в первые месяцы жизни. У внешне здорового ребенка в стуле появляются прожилки крови. Примерно в 60% случаев это имеет место при грудном вскармливании; остальные случаи наблюдаются преимущественно у детей, вскармливаемых искусственными смесями на основе коровьего молока или сои. Потеря крови при этом обычно невелика, но иногда приводит к анемии.

Энтеропатия, вызываемая белками пищи, проявляется у грудных детей поносом, стеатореей и недостаточной прибавкой массы тела. Понос продолжается долго; почти в 60% случаев возникают рвота, вздутие живота, быстрое насыщение и нарушения всасывания. Дети отстают в развитии. Иногда наблюдаются анемия, отеки и гипопротеинемия. Самой частой причиной этого синдрома у маленьких детей является *чувствительность к коровьему молоку*, но у старших детей он может быть связан с гиперчувствительностью к куриным яйцам и белкам сои, пшеницы, риса, птицы и рыбы. Наиболее тяжелая форма энтеропатии, *целиакия*, характеризуется исчезновением ворсинок и гиперплазией крипт слизистой оболочки, что приводит к нарушению процессов всасывания, хроническому поносу, стеатореe, вздутию живота, метеоризму и потере массы тела. Во рту нередко появляются язвы. Наблюдаются симптомы и со стороны других органов, связанные с нарушением всасывания. У генетически предрасположенных лиц (носителей HLA-DQ2 или DQ8) развивается клеточно-опосредованная реакция на глиадин — белок, присутствующий в пшенице, овсе, ржи и ячмене.

Аллергический эозинофильный эзофагит может появиться в грудном возрасте и сохраняться в подростковом. У маленьких детей это преимущественно клеточно-опосредованная реакция, которая проявляется хроническим гастроэзофагеальным рефлюксом, периодической рвотой, отказом от еды, болью в животе, дисфагией, раздражительностью и нарушением сна. Обычные средства лечения рефлюкса в этих случаях неэффективны. У 40% детей до 1 года рефлюкс возникает при потреблении коровьего молока.

Аллергический эозинофильный гастроэнтерит встречается в любом возрасте. Его симптомы сходны с проявлениями эзофагита. Для больных детей характерны значительная потеря массы тела и отставание в развитии. Почти у 50% больных имеются другие признаки аллергии, но IgE-опосредованные реакции на пищевые продукты выявляются лишь в немногих случаях. При выраженной экссудативной энтеропатии с потерей альбумина развиваются генерализованные отеки.

Оральный аллергический синдром — это IgE-опосредованная гиперчувствительность, наблюдаемая у многих детей старшего возраста с аллергическим ринитом, вызываемым пыльцой березы и амброзии. Симптомы обычно ограничены ротоглоткой; быстро развивается зуд, парестезии и отек губ, языка, нёба и глотки. Иногда появляется зуд в ушах и/или ощущение спазма глотки. В основе этих кратковременных проявлений лежит локальная активация тучных клеток белками сырых фруктов и овощей, которые перекрестно взаимодействуют с аллергенами пыльцы березы (яблоки, морковь, картофель, сельдерей, лесные орехи и киви) и амброзии (бананы, арбузы, дыни).

Анафилактические реакции ЖКТ проявляются обычно острой болью в животе, рвотой и другими IgE-опосредованными симптомами аллергии.

Кожные проявления. У грудных детей пищевая аллергия часто имеет и кожные проявления.

Диффузный нейродермит — одна из хронических форм экземы, начинающаяся в младенчестве и характеризующаяся периодическими обострениями. Нередко ей сопутствуют бронхиальная астма и аллергический ринит (см. гл. 203). Примерно 30% детей со среднетяжелым и тяжелым диффузным нейродермитом страдают пищевой аллергией,

хотя из анамнеза это выясняется далеко не всегда. Чем меньше ребенок и чем тяжелее экзема, тем более вероятна роль пищевой аллергии в генезе этого заболевания.

К наиболее частым проявлениям пищевой аллергии относятся *острая крапивница и отек Квинке* (см. гл. 204). Симптомы могут возникать уже в первые минуты после поглощения соответствующего аллергена. Быстро всасываясь и разносясь с кровью по всему телу, пищевые аллергены активируют тучные клетки, покрытые молекулами IgE. К продуктам, обычно вызывающим эти симптомы у детей, относятся куриные яйца, молоко, арахис и орехи; в настоящее время все чаще выясняется роль различных семян (кунжут, мак) и фруктов (например, киви). Хронические крапивница и отек Квинке редко бывают следствием пищевой аллергии.

Расстройства дыхания. Пищевая аллергия редко проявляется изолированными нарушениями дыхания. Хотя многие родители относят заложенность носа у грудного ребенка на счет аллергии к молоку, исследования показывают, что это не так. Симптомы *пищевого риноконъюнктивита*, как правило, сопровождаются аллергическими реакциями других органов (например, кожи) и включают типичные проявления аллергического ринита (зуд вокруг глаз и в носу, слезотечение, заложенность носа и выделения из него, чиханье). Экспираторная одышка наблюдается примерно в 25% случаев IgE-опосредованных реакций на пищевые продукты, но лишь у 5–10% больных бронхиальной астмой расстройства дыхания связаны с пищевой аллергией.

Пищевая аллергия — самая частая причина обращения за неотложной помощью. Помимо быстро возникающих кожных, дыхательных и желудочно-кишечных симптомов у больных могут развиваться сердечно-сосудистые нарушения (падение АД, сосудистый коллапс, аритмии), обусловленные, по-видимому, массивным выбросом медиаторов тучными клетками. *Ассоциированные с приемом пищи анафилактические реакции после физической нагрузки* чаще встречаются у занимающихся спортом подростков, особенно у девушек (см. гл. 205).

Диагностика. Чтобы убедиться в роли пищи как причине клинической симптоматики, следует тщательно изучить анамнез больного (бокс 210.2). Это помогает также установить, являются ли побочные реакции на прием пищи следствием непереносимости пищевых продуктов или аллергии к ним, а в последнем случае — лежат ли в основе аллергии IgE-опосредованные или клеточно-опосредованные реакции. Необходимо выяснить: 1) характер и количество пищевого продукта, вызывающего клинические симптомы; 2) время между приемом пищи и их возникновением; 3) характер симптомов; 4) их воспроизводимость при повторном употреблении данного продукта; 5) роль других факторов (например, физической нагрузки) в инициации симптомов и 6) длительность симптомов. Кожные пробы и радиоаллергосорбентные тесты помогают установить гуморальную (IgE-опосредованную) основу клинических реакций. Во многих случаях пробы нужно проводить со свежими препаратами из фруктов и овощей, так как белковые аллергены лабильны и их препараты нельзя готовить заранее. Отрицательные результаты кожных проб практически исключают IgE-опосредованные формы пищевой аллергии. С другой стороны, у большинства детей с положительными результатами таких проб потребление соответствующих продуктов не вызывает клинических симптомов. Поэтому часто требуются более надежные исследования, например количественное определение IgE в крови или пробы с исключением того или иного пищевого продукта из диеты и последующим возобновлением его приема. При концентрации специфического для молока IgE ≥ 15 kU_a/л, для яиц ≥ 7 kU_a/л и для арахиса ≥ 14 kU_a/л (U_a — единица измерения аллергенспецифического IgE) вероятность развития клинически значимых реакций на эти продукты составляет 95%. Без четких анамнестических указаний и признаков наличия специфических IgE-антител ограничивать диету не следует, поскольку это может создавать трудности для семьи и лишать больного необходимых питательных веществ. IgE-опосредованные реакции, как правило, высоко специфичны для отдельных пищевых продуктов. Поэтому исключать из диеты все овощи, злаки или продукты животного происхождения нет необходимости. К сожалению, не существует каких-либо лабораторных исследований, с помощью которых можно было бы идентифицировать пищевые продукты, вызывающие клеточно-опосредованные аллергические реакции. В таких случаях диагноз можно установить только путем исключения подозреваемого продукта из диеты с последующим его включением в диету больного (провокационная проба). Провокационные пробы должны про-

водиться под наблюдением опытного аллерголога, знакомого с симптомами пищевой аллергии и умеющего справляться с анафилактическими реакциями. До начала провокационной пробы подозреваемый продукт исключают из рациона на 10–14 сут для IgE-опосредованных реакций и на 8 сут для клеточно-опосредованных (например, для аллергического эозинофильного гастроэнтерита). Многие дети с клеточно-опосредованными реакциями на коровье молоко не переносят белковые гидролизаты, и в этих случаях нужно использовать смеси аминокислот (например, ЭЛЕКАР или Неокат). Если исключение подозреваемого продукта из рациона не сказывается на клинических симптомах, то аллергия к нему маловероятна.

◆ **Бокс 210.2.** Дифференциальная диагностика побочных эффектов пищевых продуктов

Нарушение пищеварения (рвота и/или понос)
- Анатомические аномалии (стеноз привратника, болезнь Гиршспрунга)
- Недостаточность ферментов (первичная или вторичная)
  - Недостаточность дисахаридаз — лактазы, фруктокиназы, сахаразы-изомальтазы
  - Галактоземия
- Злокачественные опухоли с обструкцией ЖКТ
- Прочие: недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (муковисцидоз), язвенная болезнь

Загрязнения и примеси
- Ароматизаторы и консерванты — редко вызывают клинические симптомы
  - Метабисульфит натрия, глутамат, нитриты
- Пищевые красители — очень редко вызывают симптомы (крапивницу, экзему)
  - Тартразин
- Токсины
  - Бактериальные, грибковые (афлатоксин), рыбные (гистамин, сигватера)
- Инфекционные агенты
  - Бактерии (*Salmonella, Escherichia coli, Shigella*)
  - Вирусы (ротавирусы, энтеровирусы)
  - Паразиты (*Giardia, Akis simplex* (в рыбе))
- Случайные загрязнения
  - Тяжелые металлы, пестициды
- Фармакологические агенты
  - Кофеин, алкалоид соланин (картофельные клубни), гистамин (рыба), серотонин (бананы, томаты), триптамин (томаты), тирамин (сыр)

Психологические реакции
- Пищевые фобии

Лечение. Единственный надежный способ лечения пищевой аллергии — исключение соответствующего продукта из рациона больного. Полностью исключить потребление таких распространенных продуктов, как соя, куриные яйца, птица, рыба, арахис и т. п., очень трудно, так как они повсеместно используются в обычной диете. Подробную информацию по этому вопросу можно найти в Интернете (www.foodallergy.org). Дети с бронхиальной астмой и IgE-опосредованными реакциями на пищевые продукты всегда должны иметь при себе шприц с адреналином и письменный план действий на непредвиденный случай (см. гл. 205). Многие пищевые аллергии с возрастом исчезают; поэтому больным следует периодически проверяться у аллерголога. В настоящее время исследуются новые виды иммунотерапии и средства против IgE-антител, которые смогут, вероятно, помочь окончательному излечению пищевой аллергии.

Профилактика. Неизвестно, можно ли предотвратить пищевую аллергию. Однако при наличии в семье аллергических заболеваний многие авторы рекомендуют как можно позднее добавлять в пищу детям продукты, содержащие основные аллергены. Для этого следует дольше кормить ребенка грудью, исключив из рациона матери изделия из арахиса и орехов, добавлять в рацион ребенка коровье молоко не раньше, чем в годовалом возрасте, куриные яйца — не раньше, чем в 1,5–2 года, а арахис, орехи и морепродукты — не раньше, чем в 3 года.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000; 106: 346–9.

Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 27–36.

Sampson H. A. Food allergy: I. Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 717–28.

Sampson H. A. Food allergy: II. Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 981–89.

Sampson H. A., Sicherer S. H., Birnbaum A. H. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American Gastroemerological Association. Gastroenterology 2001; 120: 1026–40.

Sampson H. A. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 891–6.

Sicherer S. H. Diagnosis and management of childhood food allergy. Curr Probl Pediatr 2001; 31: 35–57.

ЧАСТЬ XVII РЕВМАТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (ДИФФУЗНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ)

Глава 211

Исследования при подозрении на ревматические болезни

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Ревматические болезни возникают в результате нарушения регуляции иммунных реакций, что приводит к воспалению органов-мишеней. Поскольку поражаться могут разные органы, симптомы и признаки этих заболеваний крайне разнообразны. Сходные проявления могут иметь и другие заболевания, которые необходимо исключать при дифференциальной диагностике.

Диагностировать ревматические болезни на ранних стадиях не всегда удается, так как специфические их признаки появляются лишь через много месяцев. За это время приходится многократно обследовать больного и даже пересматривать диагноз. Например, у ребенка с диагнозом ювенильного ревматоидного артрита спустя несколько лет может проявиться анемия, начаться понос, а в биоптатах тонкой кишки будут обнаружены признаки язвенного колита. У некоторых больных с ювенильным ревматоидным артритом, особенно при высоком титре антинуклеарных антител, через годы может быть диагностирована СКВ. Слабость, развивающаяся со временем у ребенка с полиартритом, может указывать на ювенильный дерматомиозит.

Этиология и патогенез. Аутоиммунный процесс при ревматических болезнях усиливает последствия нормальной иммунной реакции. В норме иммунная система реагирует на вирусы, бактерии и чужеродные молекулы, но не на компоненты тканей собственного организма. При ревматических болезнях эта *толерантность* к своим антигенам исчезает. В основе аутореактивности могут лежать две причины, необязательно исключающие друг друга. Во-первых, из-за сходства собственных и чужеродных молекул клетки иммунной системы, в первую очередь Т-лимфоциты, могут принимать свое за чужое. Во-вторых, вирусные инфекции могут «растормаживать» подавленные в норме иммунные реакции. Вклад этих механизмов в патогенез ревматических болезней все еще остается неясным. Одни генетические факторы (такие, как специфические аллели генов HLA) могут определять вероятность развития этих болезней, тогда как от других (влияющих на исходную активность иммунной системы) может зависеть их тяжесть.

Для ревматических болезней характерны нарушения многих клеточных и молекулярных реакций. Т-лимфоциты своими рецепторами распознают вирусы и другие чужеродные антигены, находящиеся на поверхности других клеток. После того как Т-клеточный рецептор свяжется с антигенной молекулой, представленной ему в комплексе с HLA, возникает молекулярный сигнал, активирующий

макрофаги. Макрофаги выделяют воспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6), которые непосредственно повреждают ткани и привлекают к месту повреждения другие воспалительные клетки. Т-хелперы активируют В-лимфоциты, которые опосредуют дальнейшее повреждение, продуцируя антитела, в том числе и те, которые направлены против собственных антигенов (аутоантитела). Нормальные клетки органов-мишеней могут быть разрушены в результате цитолиза, опосредованного комплементфиксирующими антителами, под действием прямых и косвенных эффектов ФНО-α, а также NK-клетками или цитотоксическими Т-лимфоцитами.

У детей с ревматическими болезнями продукты иммунной системы могут изменять функцию других органов. Например, ИЛ-6 и другие цитокины, взаимодействуя с рецепторами нейронов в ЦНС, могут вызывать лихорадку, а снижая активность остеобластов, способствовать развитию остеопении со снижением уровня остеокальцина в сыворотке крови. И наоборот, продукты других органов модулируют иммунные реакции. Так, цитокины, выделяющиеся в ходе нормальной иммунной реакции, активируют секрецию кортизола, который подавляет клеточный и гуморальный иммунный ответ. Не исключено, что чрезмерное усиление иммунных реакций при аутоиммунных заболеваниях связано с нарушением обратной связи этой системы. Женские половые гормоны усиливают клеточный иммунный ответ, и это может объяснять более частое развитие аутоиммунных заболеваний у женщин.

Клинические проявления. Иногда отличить ревматические заболевания от других помогает выяснение ситуации в семье. Например, родители ребенка, испытывающего навязчивый страх перед школой, далеко не всегда настаивают на ее посещении, тогда как родители детей с ревматическими заболеваниями, напротив, волнуются, что дети слишком часто пропускают школьные занятия.

На ревматические заболевания могут указывать даже некоторые неспецифические симптомы и признаки (табл. 211.1). Дети с ювенильным ревматоидным или постинфекционным артритом часто жалуются на скованность по утрам. Сыпь на лице у детей с болезненностью суставов или слабостью позволяет предположить СКВ или дерматомиозит. Бледность и онемение пальцев (синдром Рейно) могут указывать на склеродермию и другие ревматические болезни. Моноартрит, развившийся после травмы, характерен не для ревматического поражения, а для отрыва мениска или остеохондрита. Если поражение суставов возникло после путешествия, желудочно-кишечного заболевания в семье или контакта с больными животными, можно думать о реактивном артрите, а если после укуса клеща — о болезни Лайма. На слабость дети жалуются при миодистрофиях, вирусных заболеваниях и воспалительных миопатиях, среди которых наиболее распространен ювенильный дерматомиозит. Ревматические болезни у детей часто сопровождаются лихорадкой. Для системной формы ювенильного ревматоидного артрита характерны приступообразные подъемы температуры тела. Однако лихорадка — неспецифический признак, и в этих случаях необходимо исключать инфекционные или злокачественные заболевания. Нарушения походки могут наблюдаться как при ювенильном ревматоидном артрите, так и при ортопедической патологии (например, остеохондропатии головки бедренной кости). Если ребенок не может ходить, его необходимо немедленно обследовать, чтобы исключить остеомиелит или злокачественную опухоль.

Физикальное обследование помогает определить локализацию поражения. Поскольку ревматические болезни развиваются постепенно, такие исследования нужно проводить повторно, чтобы обнаружить новые проявления. На некоторые заболевания указывает уже внешний вид ребенка. Угнетенное или тревожное выражение лица характерно для психических расстройств. Отсутствие обычных движений на столе для осмотра может говорить о мышечной слабости, артрите, заболеваниях ЦНС или костных аномалиях. Потеря или недостаточная прибавка массы тела может отражать нарушение питания вследствие язвенного колита. При любой лихорадке, а также кардите или перикардите регистрируется тахикардия. С помощью *капилляроскопии ногтевых валиков* можно обнаружить изменения сосудов, характерные для дерматомиозита, склеродермии и других ревматических заболеваний (см. рис. 217.3).

По отдельным признакам можно судить о поражении того или иного органа. Например, перикардит при СКВ или системной форме ювенильного ревматоидного артрита сопровождается шумом трения перикарда с одышкой в положении лежа (ортопноэ). Для СКВ характерно поражение слизистой оболочки полости рта. Отеки языка или губ

Таблица 211.1

Симптомы, позволяющие предполагать ревматическое заболевание

Симптом	Ревматические болезни	Некоторые неревматические болезни, проявляющиеся сходными симптомами
Лихорадка	Системная форма ювенильного ревматоидного артрита	Злокачественные опухоли, инфекции, неспецифический язвенный колит
Артралгия	Ювенильный ревматоидный артрит, СКВ, ювенильный дерматомиозит, склеродермия	Гипотиреоз, травма, реактивный артрит, инфекции
Слабость	Ювенильный дерматомиозит	Миодистрофии
Эритема в виде бабочки	СКВ	Светочувствительный дерматит
Боль в груди	Ювенильный ревматоидный артрит, СКВ (с сопутствующим перикардитом или реберным хондритом)	Реберный хондрит (изолированный), переломы ребер, спондилолиз, спондилодистез
Боль в спине	Ювенильной ревматоидный артрит, спондилоартропатия	Микропереломы позвонков, поражение межпозвоночных дисков, опухоли спинного мозга и позвоночника

наводят на мысль о неревматических заболеваниях, в том числе болезни Кавасаки, синдроме Стивенса–Джонсона и скарлатине. Глаза могут поражаться при СКВ (эписклерит) и при ювенильном ревматоидном артрите, при котором (как позднее осложнение увеита) развиваются спайки между радужкой и хрусталиком. Хотя хроническая боль и опухания суставов характерны для ювенильного ревматоидного артрита, они могут иметь место и при других ревматических болезнях, включая СКВ и дерматомиозит. У всех детей с жалобами на суставы необходимо выяснять, не сопровождается ли это мышечной слабостью, которая характерна для дерматомиозита и смешанного заболевания соединительной ткани.

Артрит, обнаруживаемый при исследовании суставов, может иметь инфекционную, ревматическую или травматическую природу. Признаками артрита служат либо припухлость сустава, либо сочетание болезненности с ограниченной подвижностью. *Артралгия* (боль в суставе с ограничением его подвижности) может быть психогенной, следствием травмы или ранним признаком какого-то ревматического заболевания. При неврологическом исследовании можно обнаружить локальные нарушения, обусловленные внутричерепными или внутрипозвоночными процессами, а также мышечную слабость, которая наблюдается при многих состояниях, включая перенесенную вирусную инфекцию, миозит, ревматические заболевания и миодистрофию.

Узловатая эритема — красная сыпь с болезненными узлами в глубоких слоях дермы и подкожной ткани на передней поверхности голеней (рис. 211.1) — представляет собой аллергическую реакцию на некоторые инфекции или лекарственные вещества. Чаще всего она возникает при фарингите, вызванном стрептококками группы А, туберкулезе, иерсиниозе, гистоплазмозе или кокцидиомикозе. Иногда она бывает первым проявлением язвенного колита, саркоидоза или спондилоартропатии. Сыпь может появляться и после приема сульфаниламидов, фенитоина или пероральных контрацептивов. Из красной она иногда превращается в синеватую, уплощается, а в тяжелых случаях распространяется по всей поверхности ног и даже переходит на руки. Через несколько недель могут появляться новые высыпания, сопровождающиеся лихорадкой. Узловатая эритема исчезает либо самопроизвольно, либо под действием этиотропной терапии, ее следует отличать от панникулита, укусов насекомых, тромбофлебита и грибковых инфекций кожи. Для облегчения боли рекомендуют постельный режим (с приподнятыми ногами) и анальгетики.

Лабораторные исследования. Определение СОЭ является полезным скрининговым тестом при инфекционных и ревматических болезнях. Однако нормальная СОЭ не исключает ревматическое заболевание. Хотя кратковременная инфекция может вызвать повышение СОЭ, но если оно сохраняется в течение нескольких недель и более, необходимы широкие диагностические исследования. Их направление обычно подсказывается клиническими симптомами, результатами физикального обследования и другими лабораторными данными.



Рис. 211.1. Гиперемированные узлы и бляшки на обеих голенях. Кожа над ними красная, гладкая и блестящая. Узлы обычно болезненны. Узловатая эритема, считающаяся аллергической реакцией, может развиваться при различных болезнях, включая саркоидоз, инфекцию стрептококками группы А, туберкулез, кокцидиомикоз и неспецифический язвенный колит. См. также цветную вкладку (Clinical Slide Collection on Rheumatic Diseases; Copyright 1991, 1995, 1997; печатается с разрешения American College of Rheumatology)

Антинуклеарные антитела — ориентировочный показатель присутствия у больного специфических антител к отдельным компонентам клеточных ядер, часть которых охарактеризована (табл. 211.2). Титр этих антител (≥ 1:80) — неспецифический признак повышенной активности лимфоцитов. Антинуклеарные антитела находят у детей не только с ревматическими, но и с другими заболеваниями — идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, болезнью Крона, хроническим аутоиммунным гепатитом, диффузным токсическим зобом и в редких случаях лейкозов или лимфом. При ревматических болезнях обычно обнаруживаются и другие антитела, как, например, антитела к ДНК при СКВ. Антинуклеарные антитела в сыворотке появляются и у больных, принимающих противосудорожные (фенитоин, этосуксимид) или антиаритмические (прокаинамид) средства. Иногда у таких больных развивается СКВ. Антинуклеарные антитела можно обнаружить также при малярии и некоторых паразитарных инфекциях.

Таблица 211.2

Специфические антинуклеарные антитела при различных заболеваниях

Антиген	Болезнь
Гистон	Лекарственный волчаночный синдром
Рибонуклеопротеид	Смешанное заболевание соединительной ткани
Pm-Scl	Склеродерматомиозит
Scl	Склеродермия
Sm	СКВ
Ro/SSA	Синдром Шегрена, врожденная АВ-блокада, кольцевидная эритема
La/SSB	Синдром Шегрена

Примечание. Наличие антинуклеарных антител — неспецифический признак; неизвестно, к каким конкретно ядерным антигенам они направлены. Их можно обнаружить как у здоровых детей (обычно в низком титре), так и при различных ревматических и неревматических заболеваниях. В таблице перечислены антигены, специфические антитела к которым характерны для соответствующих заболеваний. Однако иногда такие антитела выявляются и в отсутствие заболевания.

В ряде случаев эти антитела выявляются в отсутствие клинических симптомов и выраженных отклонений других лабораторных показателей. У таких детей ревматические болезни развиваются редко. В других случаях антинуклеарные антитела находят у детей с артралгией в сочетании с разболтанностью суставов; механизмы этой связи неизвестны. Эти случаи необходимо отличать от ювенильного ревматоидного артрита и других ревматических болезней, которые лучше всего диагностируются при повторных исследованиях, позволяющих обнаружить такие признаки, как анемия, тромбоцитопения или нефрит.

Полезны и другие иммунологические исследования, результаты которых, хотя и не специфичны для ревматических болезней, но дают представление о степени активации иммунной системы и позволяют оценивать эффективность терапии. Например, при активной СКВ или васкулитах снижены уровни комплемента (CH_{50}) и его компонентов — С3 и С4. Активация иммунной системы может проявляться повышенным содержанием иммунных комплексов, сывороточных иммуноглобулинов, неоптерина (продукта макрофагов) и антигена vWF (молекула на поверхности эндотелия сосудов).

Некоторые лабораторные данные характерны для неревматических болезней. У детей с болью в конечностях, обусловленной острым лимфолейкозом, можно обнаружить уменьшение числа форменных элементов крови (например, лейкопению, анемию или тромбоцитопению). При ревматических болезнях активность ЛДГ может быть повышена (вследствие ускоренного разрушения клеток), но резкое ее повышение указывает на возможность злокачественного заболевания. Исследование функции щитовидной железы помогает исключить гипотиреоз, который иногда сопровождается нарушением опорно-двигательного аппарата. Снижение уровня альбумина и общего белка в сыворотке крови наблюдается при нефрозе и язвенном колите.

Визуализация костей и МРТ позволяют выявить остеомиелит или злокачественные опухоли. Поражения тканей, характерные для ювенильного ревматоидного артрита, дерматомиозита и саркоидоза, обнаруживаются при МРТ с гадолинием (для суставов) и Т2-изображении (для мышц). МРТ выявляет также признаки неревматических болезней. ЭхоКГ позволяет отличить ревматический кардит от болезни Кавасаки и от перикардита при СКВ и системном ювенильном ревматоидном артрите.

Литература

Azouz E. M., Babyn P. S., Mascia A. T. et al. MRI of the abnormal pediatric hand and wrist with plain film correlation. J Comput Assist Tomogr 1998; 22: 252–61

Cabral D. A., Tucker L. B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. J Pediatr 1999; 134: 53–7.

Citera G., Espada G., Maldonado Cocco J. A. Sequential development of 2 connective tissue diseases in juvenile patients. J Rheumatol 1993; 20: 2149–52.

Deane P. M., Liard G., Siegel D. M. et al. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. Pediatrics 1995; 95: 892–5.

Malleson P. N., Sailer M., Mackinnon M. J. Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. Arch Dis Child 1997; 77: 299–304.

ter Meulen D. C., Majd M. Bone scintigraphy in the evaluation of children with obscure skeletal pain. Pediatrics 1987: 79: 587–92.

Murray K., Thompson S. D., Glass D. N. Pathogenesis of juvenile chronic arthritis: Genetic and environmental factors. Arch Dis Child 1997; 77: 530–4.

Passo M. H., Fitzgerald J. F., Brandt K. D. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. Relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. Dig Dis Sci 1986; 31: 492–7.

Ramsey S. E., Cairns R. A., Cabral D. A. et al. Knee magnetic resonance imaging in childhood chronic monarthritis. J Rheumatol 1999; 26: 2238–43.

Reed A., Haugen M., Pachman L. M. et al. Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. J Pediatr 1990; 116: 574–80.

Spencer-Green G., Schlesinger M., Bove K. E. et al. Nailfold capillary abnormalities in childhood rheumatic diseases. J Pediatr 1983; 102: 341–6.

Wallendal M., Stork L., Hollister J. R. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 70–3.

Zimmerman S. A., Ware R. E. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19: 297–303.

Глава 212

Лечение ревматических болезней

Дэниел Дж. Ловэлл (Daniel J. Lovell), Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Джеймс Т. Кассиди (James T. Cassidy)

Лечение ревматических болезней у детей — сложная задача. Необходимы объединенные усилия многих специалистов и учет экономических и психологических возможностей каждой семьи. Кроме того, у каждого больного ребенка тяжесть симптомов со временем меняется, что требует изменения и лечебных мероприятий. Терапия должна быть направлена на конкретные проявления болезни (например, артрит) и включать необходимые исследования, чтобы вовремя обнаружить скрытые ее проявления (например, увеит при ювенильном ревматоидном артрите или ранние признаки нефрита при СКВ). Следует уделять внимание не только больному ребенку; его болезнь затрагивает всех членов семьи. Как показывают специальные исследования, братья и сестры больного часто переживают больше, чем сам больной. Отношения в семье влияют и на эффективность лечения. Установлено, что состояние ребенка через 5–10 лет после начала лечения сильно зависит от эмоциональной реакции родителей на диагноз. Несмотря на все это, совре-

менные подходы к терапии ревматических заболеваний у детей, предусматривающие участие врачей разных специальностей (табл. 212.1), обычно дают хорошие результаты.

Таблица 212.1

Участники бригад помощи детям с ревматическими заболеваниями

Основные участники	Консультанты
Родители и сам больной	Хирург-ортопед
Педиатр-ревматолог	Психолог/психиатр
Педиатр или семейный врач	Дантист
Медсестра	Школьный врач
Социальный работник	
Физиотерапевт	
Трудотерапевт	
Диетолог	
Офтальмолог	

В большинстве случаев необходимы координированные усилия разных специалистов-педиатров. Программа терапии, включающая физические, психосоциальные и медикаментозные меры, должна учитывать состояние ребенка и тяжесть заболевания в данное время. Современная медицина полностью излечить ревматическое заболевание не в состоянии.

Бригады педиатрического ревматологического центра и участковый врач

Лечение должно в максимальной степени обеспечивать функциональную активность больного ребенка, устранять неприятные ощущения, предотвращать или уменьшать повреждения внутренних органов и в то же время сводить к минимуму побочные эффекты медикаментозной терапии. Хотя последняя и очень важна, большое место в лечении ревматических заболеваний занимают немедикаментозные методы. Врач, непосредственно наблюдающий за больным ребенком, должен не только выписывать рецепты и оценивать эффект лекарственных средств, но и координировать усилия специалистов, а также информировать больного и членов его семьи о ходе лечения и ожидаемых результатах. Долгосрочный прогноз в значительной степени зависит от того, насколько рано к больному привлечено внимание опытной бригады специалистов. Так, состояние больных с ювенильным ревматоидным артритом, обратившихся в детскую ревматологическую клинику в течение первых 6 мес. после начала заболевания или после этого срока, значительно различалось спустя 10 лет.

Бригада специалистов ревматологических центров обеспечивает координированную помощь больному и членам его семьи. Участковый врач, работая в тесном контакте с этой бригадой, должен следить за выполнением плана лечения, проверять переносимость лекарственных средств, вовремя обнаруживать интеркуррентные заболевания и предотвращать обострения болезни и случайные инфекции. При возникновении любых трудностей он должен связаться со специалистами лечебного центра.

Каждый член бригады педиатров вносит свой вклад в совместную работу (табл. 212.2). Педиатр-ревматолог устанавливает диагноз, оценивает эффективность лечения и следит за динамикой проявлений болезни. С помощью других членов бригады он как ее руководитель должен следить за психологическим состоянием больного ребенка, его положением в доме и школе, а также за отношением семьи к его болезни. Медицинская сестра ведет просветительскую работу и следит за выполнением назначений. Трудо- и физиотерапевты оценивают степень ограничения подвижности суставов и физической активности больного и составляют долговременную программу реабилитации. Они наблюдают за физическими нагрузками ребенка и предлагают различные шины для улучшения или сохранения подвижности пораженных суставов при артрите и увеличения силы мышц при миозите. Шины позволяют избежать механических травм пораженных суставов, развития контрактур и деформаций (например, подвывиха запястья). При ювенильном ревматоидном артрите необходимо регулярное (каждые 3–12 мес. в зависимости от типа болезни) офтальмологическое исследование, чтобы вовремя обнаружить увеит. Кроме того, каждые 6–12 мес. офтальмолог должен проверять, не оказывают ли лекарственные средства (гидроксихлорохин, глюкокортикоиды) вредное действие на глаза. Социальные работники помогают семьям справиться со связанными с болезнью ребенка тяжелыми социальными и психологическими нагрузками, оформлять страховку и получать финансовую помощь от местных и центральных организаций. При ревматических заболеваниях у детей часто развивается анорексия,

связанная как с самой болезнью, так и с приемом необходимых лекарственных средств, а глюкокортикоидная терапия может приводить к ожирению. Поэтому очень важно, чтобы в лечении таких больных с самого начала участвовал диетолог.

Таблица 212.2

Основные требования к лечению ревматических болезней у детей

Точный диагноз и обучение членов семьи	Педиатр-ревматолог Педиатр общего профиля Медицинская сестра Социальный работник
Медикаментозные средства	НПВС Гидроксихлорохин Сульфасалазин Иммуноглобулин для внутривенного введения Циклофосфамид Циклоспорин Кортикостероиды (внутрь, внутривенно, в импульсном режиме, в глаза, в суставы)
Физиотерапия и реабилитация	Физиотерапия Трудотерапия Шинирование/реконструктивные операции
Обеспечение физического и психологического роста и развития	Питание Школьное обучение Общение со сверстниками Индивидуальные и семейные занятия
Координация помощи	Активное сотрудничество больного и его семьи с бригадой специалистов Наблюдение педиатра Привлечение школьных и общественных ресурсов Медицинская сестра, социальный работник, педиатр-ревматолог

Медикаментозное лечение

Механизмы действия лекарственных средств, применяемых при ревматических болезнях у детей (см. табл. 212.2), различны, не всегда известны, но все эти средства способны подавлять воспаление. От своевременного подавления воспалительных процессов зависит как ближайший, так и долговременный прогноз заболевания.

Нестероидные противовоспалительные средства. Число НПВС, разрешенных к применению при ювенильном ревматоидном артрите, значительно меньше, чем при ревматических болезнях у взрослых. НПВС назначают, чтобы ослабить воспаление при артрите, плеврите, перикардите, увеите и некоторых формах васкулита. Прием этих средств в малых дозах (в которых они отпускаются без рецепта) или нерегулярное их применение могут ослаблять боль, но редко оказывают нужное противовоспалительное действие. Для этого необходим регулярный прием НПВС в достаточных дозах, которые рассчитывают, исходя из массы тела (мг/кг) или площади поверхности тела (мг/м^2) ребенка, и в течение гораздо большего времени, чем для достижения только аналгезирующего эффекта. Например, нужный противовоспалительный эффект НПВС при ювенильном ревматоидном артрите достигается в среднем через 30 дней приема соответствующего препарата. Эффект НПВС связан в первую очередь с ингибированием *циклооксигеназы* — фермента, играющего ключевую роль в синтезе *простагландинов*. Простагландины оказывают разнообразное действие, в том числе и противовоспалительное. Известны две изоформы циклооксигеназы, а *избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2* при ревматоидном артрите у взрослых дают не меньший противовоспалительный эффект, чем традиционные НПВС. К тому же они оказывают меньшие побочные действия. В настоящее время избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 проходят клинические испытания и у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Наиболее частые побочные эффекты НПВС у детей включают тошноту, снижение аппетита и боль в животе. Однако гастрит и язвенная болезнь встречаются реже, чем у взрослых. Все другие побочные эффекты этих препаратов (перепады настроения, нарушение концентрации внимания, сонливость, раздражительность, головная боль, шум в ушах, алопеция, анемия, повышение активности печеночных ферментов, протеинурия и гематурия) наблюдаются менее чем у 5% детей, длительно получающих НПВС, и после их отмены быстро исчезают. Отмечаются и побочные реакции, специфичные для отдельных НПВС. В некоторых случаях СКВ (и реже при ювенильном ревматоидном артрите) прием ибупрофена приводит к развитию асептического менингита. Напроксен чаще, чем другие НПВС, вызывает у детей характерные изменения кожи, так называемую *псевдопорфирию* — мелкие и плоские депигментированные рубцы, образующиеся при малейшей травме (хрупкость кожи) и на месте самопроизвольно возникающих волдырей. Этот эффект напроксена чаще всего развивается под действием солнечного света у белокожих лиц и требует немедленной отмены препарата, поскольку

рубцы могут сохраняться годами. У больных с дерматомиозитом и системным васкулитом повышен риск язвенной болезни при приеме НПВС.

Эффективность НПВС у разных больных резко различается, но в целом у 40–60% детей с ювенильным ревматоидным артритом эти средства значительно ослабляют симптомы артрита. Больным часто приходится использовать несколько НПВС, прежде чем будет найдено наиболее эффективное средство. В настоящее время существуют препараты НПВС с длительным временем полувыведения, а также депо-препараты, которые можно принимать не чаще 1–2 раз в сутки. При ювенильном ревматоидном артрите или в легких случаях СКВ именно НПВС нередко служат основой лечебной программы. До 20–40% больных с ювенильным ревматоидным артритом могут обходиться только НПВС.

Метотрексат применяют практически при всех ревматических и многих неревматических заболеваниях — бронхиальной астме, язвенном колите, муковисцидозе, увеите и сахарном диабете. Он занимает центральное место в лечении артритов и используется почти в 60% случаев ювенильного ревматоидного полиартрита. Прием метотрексата в дозе 10 мг/м^2 1 раз в неделю улучшал состояние 63% больных, тогда как прием плацебо — только 36% (p<0,001). У 70% больных ювенильным ревматоидным артритом, которые не реагировали на метотрексат в этой дозе, его внутримышечное введение в большей дозе (23–29 мг/м^2 в неделю) обеспечивало длительный клинический эффект. Субъективные признаки уменьшения воспаления суставов совпадали с рентгенологическими данными, ускорением роста и расширением физических возможностей детей. Показано сходство фармакокинетики метотрексата при его подкожном и внутривенном введении, но первый способ гораздо лучше переносится детьми. Метотрексат обычно применяют при ювенильном дерматомиозите в случаях недостаточной эффективности глюкокортикоидов. Симптомы миозита ослабляются примерно у 70% больных, получающих этот препарат. Его также с успехом применяли при артрите, серозите и в ряде случаев нефрита у больных с СКВ.

Механизм действия метотрексата, аналога фолиевой кислоты, при артритах связан не столько с угнетением метаболизма фолиевой кислоты или активности костного мозга, сколько с ингибированием дигидрофолатредуктазы, необходимого фермента синтеза пуринов, что и приводит к уменьшению воспаления. Метотрексат хорошо переносится детьми. В силу меньших доз и иного механизма действия его побочные эффекты в этих случаях выражены слабее и качественно отличаются от тех, которые наблюдаются при лечении опухолей. По данным 8 исследований, охватывающих в общей сложности 288 получавших метотрексат больных ювенильным ревматоидным артритом, частота побочных эффектов была следующая: расстройства пищеварения — 13%, стоматит — 3%, повышение активности печеночных ферментов — 15%, головная боль — 1–2%, лейкопения, интерстициальный пневмонит, сыпь или алопеция — менее 1%.

Гепатотоксические эффекты, наблюдавшиеся при приеме метотрексата у взрослых больных с ревматоидным артритом, заставили исследовать возможность аналогичного действия у детей. Из 46 биоптатов печени у больных с ювенильным ревматоидным артритом, длительно получавших метотрексат, в 95% случаев не было найдено никаких изменений, в 5% отмечался легкий фиброз, но ни в одном случае не обнаруживалось даже умеренного повреждения органа. У взрослых, получающих метотрексат, отмечались и лимфопролиферативные заболевания. Обычно они развивались после первичной инфекции вирусом Эпштейна–Барр и могли и не быть прямым следствием приема метотрексата. В целом относительный риск лимфопролиферативных заболеваний при применении этого препарата не превышает 1–1,5%. Учитывая его длительный положительный эффект, способность значительно уменьшать хроническое воспаление, низкую токсичность и хорошую переносимость, метотрексат может стать одним из главных средств лечения ревматических заболеваний у детей.

Глюкокортикоиды. При ревматических заболеваниях используют различные способы введения глюкокортикоидов: внутрь, внутривенно, в глаза и в суставы. Прием глюкокортикоидов внутрь — основной способ лечения среднетяжелой и тяжелой СКВ, дерматомиозита и большинства форм васкулита. Однако длительный прием этих препаратов всегда сопровождается побочными реакциями. Кортикостероидная терапия при хронических заболеваниях требует тщательного наблюдения за больными. Дозы глюкокортикоидов необходимо постепенно снижать или применять другие противовоспалительные средства, продлевающие их действие. При более тяжелых и острых

проявлениях заболеваний соединительной ткани, таких как СКВ, дерматомиозит и васкулит, глюкокортикоиды вводят внутривенно. Это позволяет использовать гораздо бо, льшие дозы, чтобы получить немедленный и выраженный противовоспалительный эффект. Средством выбора для внутривенного введения служит метилпреднизолон в дозе 10–30 мг/кг (максимум — до 1 г). Внутривенное введение глюкокортикоидов обычно вызывает меньше побочных реакций, чем их прием внутрь, но и в этих случаях возможно развитие аритмий, артериальной гипертонии и даже шока.

При увеите, сопровождающем ювенильный ревматоидный артрит, глюкокортикоиды применяют либо в виде глазных капель, либо путем инъекций в мягкие ткани вокруг глазного яблока. Эти препараты должен назначать только офтальмолог. Их длительное применение может приводить к развитию катаракты и глаукомы. Однако они значительно снижают риск слепоты.

При поражении одного или двух суставов, а также в случаях неэффективности стандартной парентеральной терапии у детей с ювенильным ревматоидным артритом используют внутрисуставное введение кортикостероидов. Уже через 2–3 дня почти все больные испытывают облегчение, причем у 60% из них положительный эффект сохраняется не менее 6 мес., а у 45% — не менее 12 мес. Внутрисуставное введение кортикостероидов может приводить к атрофии подкожного слоя и обесцвечиванию участка кожи вокруг места инъекции. Иногда по ходу иглы в подкожном слое образуются кальцификаты. Эти осложнения редко приобретают клиническую значимость.

Этанерцепт. Этот полученный генно-инженерным способом белок состоит из двух одинаковых цепей рекомбинантного мономера внеклеточного рецептора ФНО, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG1. Этанерцепт связывает ФНО-α и лимфотоксин-α (прежнее название — ФНО-β), препятствуя их действию. В контрольном исследовании введение этанерцепта (по 0,4 мг/кг подкожно 2 раза в неделю в течение 3 мес.) значительно улучшало состояние 74% детей с множественным поражением суставов, у которых лечение метотрексатом не давало эффекта. Затем этих детей в случайном порядке объединили в две группы, одна из которых продолжала получать этанерцепт, а другой начали вводить плацебо. Исследование проводили двойным слепым методом. В первой группе обострения наблюдались у 28% больных, а во второй — у 81% (p<0,003), существенная разница зарегистрирована и в сроках до обострения (28 сут против более 116 сут; p<0,001). Общая частота и характер побочных эффектов в обеих группах были одинаковыми, за тем лишь исключением, что у больных, получавших этанерцепт, чаще возникали реакции на месте инъекций и чаще развивались инфекции верхних дыхательных путей. На основании этих данных FDA одобрило применение этанерцепта у больных с активным среднетяжелым и тяжелым ювенильным ревматоидным артритом и множественным поражением суставов. Препарат следует, вероятно, использовать и в лечении увеита у таких больных в случае неэффективности стандартной кортикостероидной терапии. Вместе с тем для выяснения отдаленных эффектов и безопасности длительного применения блокаторов ФНО при различных ревматических заболеваниях необходимы дальнейшие исследования. Этанерцепт — лишь одно из нескольких биологических соединений, блокирующих действие ФНО, но только он разрешен к применению в педиатрии. ФНО обладает рядом полезных функций, и их длительная блокада увеличивает частоту системных инфекционных заболеваний. Поэтому этанерцепт нельзя применять у больных с хроническими и частыми инфекциями в анамнезе. Перед началом его введения во всех случаях необходимо исключать туберкулез. Блокада ФНО эффективна и при болезни Крона, псориазе и псориатическом артрите. Изучается ее эффективность при гранулематозе Вегенера, спондилоартропатии, ювенильном дерматомиозите и идиопатическом миозите у взрослых.

Прочие средства. В отдельных случаях при ревматических заболеваниях у детей применяются и различные другие средства. Противомалярийный препарат *гидроксихлорохина сульфат* занимает важное место в лечении СКВ, а иногда и дерматомиозита. Слепым методом показано, что отмена гидроксихлорохина у больных СКВ значительно чаще приводит к обострению болезни, чем отмена плацебо. Этот препарат особенно эффективен в отношении кожных проявлений СКВ и дерматомиозита. При ювенильном ревматоидном артрите его применяют редко, так как проспективные исследования не выявили существенного отличия его действия от эффекта плацебо. Чтобы достичь терапевтического эффекта, гидроксихлорохин приходится вводить в дозе 3–6 мг/кг/сут на про-

тяжении 3–6 мес. Возможные побочные действия этого препарата включают угнетение костного мозга, стимуляцию ЦНС, раздражение слизистой оболочки желудка, слабость (как при миастении) и кожную сыпь. Применение гидроксихлорохина может приводить к повреждению сетчатки глаза. Этот самый опасный побочный эффект наблюдается очень редко (примерно у 1 из 5000 больных), но грозит слепотой или потерей центрального зрения. В ходе лечения гидроксихлорохином необходимо полное офтальмологическое исследование больных с оценкой периферического и цветового зрения. Такое исследование проводят до и через каждые 4–6 мес. после начала лечения.

При язвенном колите уже давно применяют *сульфасалазин*. Контролируемое двойное слепое исследование показало, что сульфасалазин в дозе 50 мг/кг (максимум — 2 г/сут) в значительно большей степени уменьшает воспаление суставов, улучшает общее состояние и лабораторные показатели у детей с ювенильным ревматоидным артритом, чем плацебо. Однако более 30% больных пришлось исключить из исследования из-за появления побочных эффектов (главным образом, желудочно-кишечных и сыпи). В редких случаях развивались тяжелые аллергические реакции, в частности синдром Стивенса–Джонсона. Поэтому место сульфасалазина среди средств лечения детей с активным ювенильным ревматоидным артритом и поражением внутренних органов все еще остается неопределенным. В большинстве лечебных центров его применяют у детей с ювенильным ревматоидным олигоартритом и полиартритом, а также при спондилоартропатии.

Внутривенное введение иммуноглобулина (*ВВИГ*) используют при многих клинических состояниях. Этот препарат значительно улучшает ближайший и долговременный прогноз болезни Кавасаки и помогает при тромбоцитопении, связанной с СКВ, синдроме Стилла и ювенильном ревматоидном полиартрите. Результаты контролируемого исследования свидетельствуют о существенном, хотя и кратковременном, положительном эффекте ВВИГ у взрослых больных с активным миозитом. Благоприятное действие наблюдалось обычно при регулярном (ежемесячном) введении больших доз препарата (1–2 г/кг). Иммуноглобулин для внутривенного введения — дорогой и не всегда доступный препарат. Кроме того, он может вызывать тяжелые системные аллергические реакции, а после его введения зарегистрированы случаи асептического менингита. Целесообразность его применения при дерматомиозите у детей требует подтверждения.

При системной красной волчанке и гранулематозе Вегенера проводились контролируемые испытания *циклофосфамида*. Ежемесячное внутривенное введение этого вещества в дозе 500–1000 мг/м^2 на протяжении 6 мес., а затем каждые 3 мес. в течение 1 года снижало частоту хронической почечной недостаточности у больных СКВ, сопровождающейся диффузным пролиферативным гломерулонефритом. Циклофосфамид оказался эффективным и при СКВ с тяжелым поражением ЦНС. У больных с тяжелым гранулематозом Вегенера положительный эффект наблюдался при приеме циклофосфамида внутрь в дозе 2 мг/кг/сут. В печени циклофосфамид превращается в активные метаболиты, алкилирующие гуанин в составе ДНК, что и приводит к наблюдаемой иммуносупрессии вследствие ингибирования S_2-фазы митоза. Снижение числа Т- и В-лимфоцитов ослабляет гуморальные и клеточные иммунные реакции. Побочные эффекты циклофосфамида включают алопецию, тошноту, рвоту, анорексию, изъязвление слизистой оболочки полости рта и ЖКТ, цистит и угнетение костного мозга. Кроме того, это вещество увеличивает риск бесплодия и злокачественных процессов, особенно лейкозов, лимфом и рака мочевого пузыря. У взрослых женщин с СКВ внутривенное введение циклофосфамида приводит к хроническому бесплодию почти в 30–40% случаев.

Применение циклофосфамида при дерматомиозите и активном синдроме Стилла (системной форме ювенильного ревматоидного артрита) основано на результатах неконтролируемых клинических исследований. Многие лекарственные средства, широко применявшиеся в прошлом (салицилаты, соединения золота, азатиоприн и D-пеницилламин), в настоящее время используются крайне редко.

Перспективы медикаментозной терапии

Ревматологи часто комбинируют различные вещества, чтобы добиться наилучшего эффекта. Это позволяет также снизить дозы кортикостероидов. Однако проспективные исследования для оценки эффективности ряда таких комбинаций проведены лишь в последнее время. Взрослые больные ревматоидным артритом хорошо переносили комбина-

цию метотрексата, гидроксихлорохина и сульфасалазина. Комбинация этих трех соединений давала лучший эффект, чем каждое из них в отдельности или комбинация любых двух из них. У детей с тяжелым синдромом Стилла комбинация внутривенного введения метилпреднизолона и циклофосфамида с приемом метотрексата внутрь оказывала прекрасное действие без ближайших побочных эффектов. Можно надеяться, что международное сообщество педиатров-ревматологов примет стандартные критерии оценки комбинированного лечения ревматических заболеваний у детей.

У взрослых больных изучается действие не только ингибиторов действия ФНО, но и многих других биологических агентов; еще больше препаратов находится в стадии разработки. Эти вещества должны влиять на отдельные популяции клеток или молекул, участвующих в воспалительном процессе. Испытываются моноклональные антитела, подавляющие отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов, связывающие те или иные цитокины либо их рецепторы или ингибирующие аутоантитела к двухцепочечной ДНК. Однако у детей такие исследования пока не проводились.

Литература

Boumpas D. T., Austin H. A. 3rd, Fessler B. J. et al. Systemic lupus erythematosus: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. Ann Intern Med 1995; 122: 940–50.

Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J., Pacheco-Tena C. et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. Ann Rheum Dis 2002; 61: 941–2.

Frank R. G., Hagglund K. J., Schopp L. H. et al. Disease and family contributors to adaptation in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile diabetes. Arthritis Care Res 1998; 11: 166–76.

Giannini E. H., Brewer E. F., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of U.S.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1043–9.

Giannini E. H., Cawkwell G. D. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis past, present, and future. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1099–125.

Ilowite N. T. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 2002; 109: 109–15.

Laxer R. M., Gazarian M. Pharmacology and drug therapy. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 4th ed. / J. T. Cassidy, R. E. Petty (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.

Lehman T. J. A practical guide to systemic lupus erythematosus. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1223–38.

Lovell D. J. Juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. In: Primer on the Rheumatic Diseases. 12th ed. / J. H. Klippel (ed.). — Atlanta: Arthritis Foundation, 2001.

Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 342: 763–9.

van Rossum M. A., Fiselier T. J., Franssen M. J. et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Arthritis Rheum 1998; 41: 808–16.

Wallace C. A. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1998; 41: 381–91.

White P. H., Shear E. S. Transition/job readiness for adolescents with juvenile arthritis and other chronic illness. J Rheumatol 1992; 19: 23–7.

Глава 213
Ювенильный ревматоидный артрит

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Джеймс Т. Кассиди (James T. Cassidy)

Ювенильный ревматоидный артрит — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний детского возраста и главная причина хронической инвалидности. Он характеризуется идиопатическим воспалением синовиальной оболочки периферических суставов с выпотом и отеком мягких тканей. В зависимости от вариантов начала заболевания Американская коллегия ревматологов выделяет три формы ювенильного ревматоидного артрита: 1) олигоартрит, 2) полиартрит и 3) системный (начинающийся с поражения внутренних органов), или синдром Стилла (бокс 213.1). Эти формы далее подразделяются на девять подтипов в зависимости от характера течения болезни. Критерии диагностики разных форм ювенильного ревматоидного артрита опубликованы также Европейской лигой борьбы с ревматизмом (EULAR). В настоящее время разрабатывается новая международная классификация, различающая семь типов периферического артрита в зависимости от вариантов его начала.

◆ **Бокс 213.1.** Критерии классификации ювенильного ревматоидного артрита

Дебют до 16 лет
Артрит (опухание или выпот либо наличие двух и более следующих признаков: ограниченная подвижность, болезненность или боль при движении и местное повышение температуры) с поражением одного или нескольких суставов
Длительность болезни 6 нед. и более
Начальные проявления, определяющие форму болезни в первые 6 мес.:
Полиартрит: воспаление суставов 5 и более
Олигоартрит: воспаление менее 5 суставов
Системный артрит (синдром Стилла): в типичных случаях с повышением температуры тела
Исключение других форм ювенильного артрита

Cassidy J. T., Levison J. E., Bass J. C. et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29: 174; с изменениями.

Этиология. Причины ювенильного ревматоидного артрита неизвестны. Считается, что для его возникновения необходимы по крайней мере два условия: иммуногенетическая предрасположенность и действие внешнего провоцирующего фактора. Найдены специфические сочетания аллелей HLA, повышающие риск или, напротив, защищающие от заболевания в зависимости от возраста ребенка. К возможным внешним провоцирующим факторам относятся некоторые вирусы (например, парвовирус B19, вирусы краснухи и Эпштейна–Барр), гиперчувствительность к некоторым аутоантигенам (коллагену типа II) и повышенная реактивность Т-лимфоцитов по отношению к белкам теплового шока микобактерий.

Эпидемиология. Среди детей моложе 15 лет заболеваемость ювенильным ревматоидным артритом составляет примерно 13,9:100 000 в год, а общая распространенность — 113:100 000. Однако, судя по результатам обследования школьников в Австралии, проведенного педиатрами-ревматологами, этот показатель гораздо выше. Таким образом, всех детей с артритами необходимо направлять на обследование в детские ревматологические клиники. Отдельные формы ювенильного ревматоидного артрита, по-видимому, неравномерно распределяются среди разных расовых и этнических групп. По данным одного из исследований, у детей-афроамериканцев это заболевание начинается в более позднем возрасте и у них реже выявляются повышенные титры антинуклеарных антител и увеит.

Патогенез. При биопсии синовиальной оболочки пораженных суставов у больных с ювенильным ревматоидным артритом обнаруживается гипертрофия и гиперплазия ворсин с гиперемией и отеком



Рис. 213.1. Синовиальная оболочка сустава 10-летнего ребенка с ювенильным ревматоидным олигоартритом. Видна плотная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками

фиброзной мембраны капсулы сустава. Отмечается выраженная гиперплазия эндотелия сосудов с инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками (рис. 213.1). На поздних стадиях заболевания или в отсутствие лечения в хряще и кости сустава образуются эрозии (рис. 213.2).



Рис. 213.2. МР-томограмма с гадолинием коленного сустава того же ребенка. Видны плотные белые полосы воспаления у нижнего края бедренной кости, верхнего края большеберцовой кости и в надколеннике. МРТ позволяет исключить повреждение связок, хондромаляцию надколенника или опухоль

Хотя причина болезни неизвестна, данные исследований предполагают, что у предрасположенных детей повышена иммунная реактивность клеток разного типа к некоторым вирусам. Таким образом, возникновение ювенильного ревматоидного артрита может быть спровоцировано предшествующей инфекцией. Родители могут подозревать роль травмы сустава, но она скорее бывает следствием, а не причиной артрита. Исследования экспрессии рецепторов Т-лимфоцитов подтверждают скопление антигенспецифических Т-клеток в синовиальной оболочке пораженных суставов (хотя антиген неизвестен). Популяции Т-лимфоцитов со временем, по-видимому, меняются; иногда происходит клональная экспансия клеток, играющих защитную роль (например, реагирующих на некоторые белки теплового шока) и улучшающих лечебный эффект медикаментозных средств. Однако в синовиальную оболочку могут поступать и Т-лимфоциты с поверхностными молекулами, поддерживающими хроническое воспаление и снижающими эффективность лекарственной терапии.

В привлечении таких Т-лимфоцитов важная роль принадлежит определенным HLA, которые с повышенной частотой встречаются у больных детей. HLA-DR4 (особенно аллель DRB1*0401) ассоциируется с ювенильным ревматоидным артритом, начинающимся с множественного поражения суставов (полиартрита), а HLA-DR8 (особенно DRB1*0801) и HLA-DR5 (особенно DRB1*1104) ассоциированы с вариантом олигоартрита.

Активация Т-лимфоцитов вызывает каскад реакций, приводящих к повреждению суставных и других тканей; этот каскад включает активацию В-лимфоцитов, расходование комплемента и, что



Рис. 213.3. Ювенильный ревматоидный олигоартрит с поражением левого коленного сустава и суставов кисти (Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases; Copyright 1991, 1995, 1997; печатается с разрешения American College of Rheumatology)

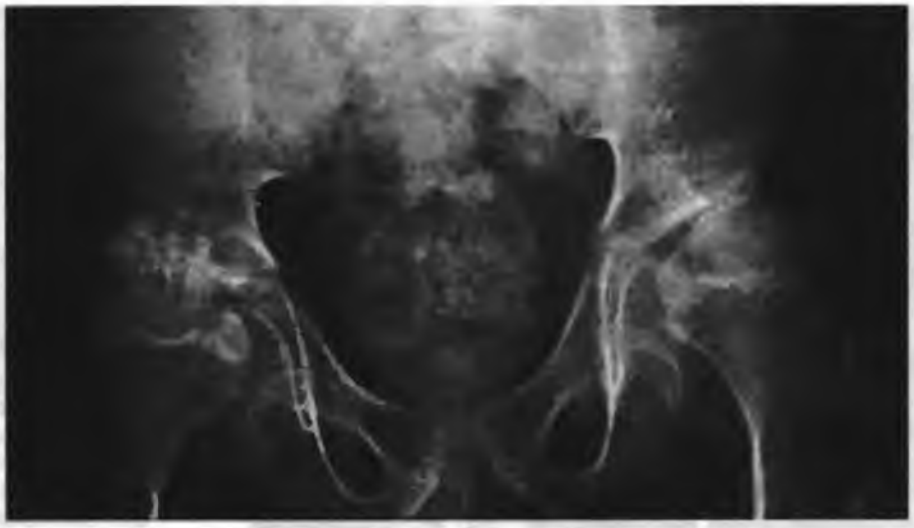


Рис. 213.4. Тяжелое поражение тазобедренных суставов у 13-летнего мальчика с системной формой ювенильного ревматоидного артрита (синдромом Стилла). На рентгенограмме деструкция головок бедренных костей и вертлужных впадин, сужение внутрисуставных щелей и подвывих бедра слева. Больной в течение 9 лет принимал кортикостероиды внутрь

особенно важно, выделение ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО-α и других провоспалительных цитокинов. Наследование некоторых аллелей может предрасполагать к продукции большего количества этих цитокинов и, соответственно, к более тяжелому течению заболевания.

Клинические проявления. Вначале больные жалуются на скованность по утрам, утомляемость, особенно после школы, боль и опухание суставов к концу дня. Пораженный сустав часто бывает теплым на ощупь, движения в нем ограничены и вызывают боль, но краснота обычно отсутствует.

Олигоартрит характеризуется преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов (рис. 213.3). Поражение суставов рук наблюдается редко. Тазобедренные суставы вначале почти всегда остаются интактными, но позднее, особенно при полиартрите, также вовлекаются в процесс, что зачастую служит первым признаком ухудшения течения болезни (рис. 213.4).

Для ***полиартрита*** характерно поражение не только крупных, но и мелких суставов (рис. 213.5 и 213.6). Воспаление часто захватывает до 20–40 суставов, хотя достаточно поражения только 5 суставов и более, чтобы отнести данную патологию к соответствующей форме ювенильного ревматоидного синдрома. Это заболевание по своим проявлениям напоминает ревматоидный артрит взрослых. Появление ревматических узелков на разгибательных поверхностях локтей и над ахилловым сухожилием указывает на тяжелое течение болезни. Микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти) отражает хроническое поражение височно-нижнечелюстных суставов. Нередко в процесс вовлекаются межпозвоночные суставы шейных позвонков (рис. 213.7), что грозит подвывихом атлантоосевого сустава.



Рис. 213.5. Кисти и запястья девочки с ювенильным ревматоидным полиартритом (в отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови). Симметричность поражения пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов. Поражены также оба запястья



Рис. 213.6. Прогрессирование деструкции суставов у девочки с ювенильным ревматоидным артритом и наличием ревматоидного фактора в сыворотке крови, несмотря на прием кортикостероидов в дозах, снимающих симптомы болезни:

А — рентгенограмма руки в начале заболевания; *Б* — рентгенограмма через 4 года, на которой видны исчезновение хрящевых поверхностей и деструктивные изменения в дистальных и проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов, а также деструкция и сращение костей запястья

При ***системной форме ювенильного ревматоидного артрита*** с самого начала отмечаются поражения внутренних органов: гепатоспленомегалия, лимфаденопатия и воспаление серозных оболочек (например, перикардит). Эта форма характеризуется ежедневным подъемом температуры тела до 39 °С и выше, иногда с падением ее до субнормальных величин. Гектическая лихорадка продолжается минимум 2 нед. Каждый подъем температуры обычно сопровождается пятнистыми высыпаниями на коже. Эти быстро исчезающие пятна розовато-оранжевого цвета имеют линейную или кольцевую форму, 2–5 мм в диаметре и локализуются чаще всего на туловище и проксимальных частях конечностей (рис. 213.8). Легкое касание неповрежденной кожи ногтем вызывает новые высыпания (*феномен Кебнера*). Этот признак позволяет подозревать синдром Стилла.

Диагностика. Диагностике ювенильного ревматоидного артрита значительно помогают критерии его классификации, разработанные Американской коллегией ревматологов с учетом характера его течения, а также исключение других заболеваний суставов. Какого-либо патогномоничного признака, общего для всех форм ювенильного ревматоидного артрита, не существует. Однако классическая



Рис. 213.7. Рентгенограмма шейных позвонков у больного с активным ювенильным ревматоидным артритом. Видно сращение суставных отростков С2 и С3, истончение и эрозия остальных отростков, облитерация межпозвоночных щелей и сглаживание нормального лордоза

гектическая лихорадка в сочетании с характерной сыпью и явным артритом достаточно убедительно свидетельствует о синдроме Стилла. Диагноз осно-

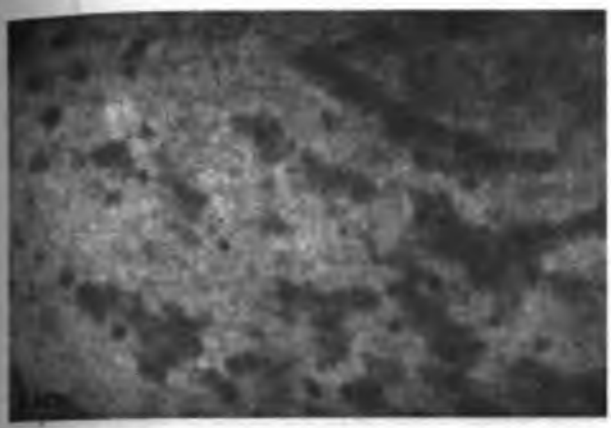


Рис. 213.8. Сыпь при синдроме Стилла. Пятна имеют розовато-оранжевый цвет и не зудят. Группы пятен появляются на туловище и конечностях и быстро исчезают. См. также цветную вкладку (Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases; Copyright 1991, 1995, 1997; печатается с разрешения American College of Rheumatology)

вывают на данных анамнеза и результатах физикального обследования, подтверждающих наличие артрита (см. бокс 213.1). Повышение СОЭ, появление С-реактивного белка в крови, лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия, характерная для хронических заболеваний, подтверждают диагноз.

Дифференциальный диагноз. Артрит может быть проявлением любого ревматического заболевания у детей, включая СКВ (см. гл. 216), ювенильный дерматомиозит (см. гл. 217), саркоидоз (см. гл. 223) и васкулиты (см. гл. 225). Диагностика этих заболеваний базируется на их специфических проявлениях. При склеродермии опухание пальцев на ранних стадиях болезни не ограничивается областью суставов, а последующая скованность движений не связана с опуханием суставов. Ревматическая лихорадка характеризуется сильнейшей болезненностью суставов, высокими подскоками температуры тела и мигрирующей артралгией (хотя иногда к одним пораженным суставам присоединяются другие). Артриту может сопутствовать аутоиммунный гепатит. Олигоартрит у детей, проживающих в эндемических регионах или посещавших их, позволяет заподозрить болезнь Лайма (см. гл. 272). В таких случаях появляется и характерная сыпь, но отсутствие анамнестические указаний и сыпи не исключает диагноз. Боль и опухание только одного сустава могут указывать на травму или инфекцию. Исключить эту возможность помогают анамнестические, лабораторные и рентгенологические данные. Поражение одного сустава, устойчивое к противовоспалительной терапии, может быть следствием хронической микобактериальной или другой инфекции; диагноз устанавливают с помощью биопсии синовиальной оболочки.

Данные физикального обследования могут указывать и на другие заболевания. Артрит и скопление жидкости в одиночном суставе характерны для инфекции, хотя это наблюдается иногда и при ювенильном ревматоидном артрите (баллотирование надколенника при поражении коленного сустава). Боль в коленях может быть связана с хондромаляцией надколенника или сходными синдромами. Болезненность по ходу связок и сухожилий позволяет предполагать спондилоартропатию. Олигоартрит с поражением мелких суставов (кисти и стопы) встречается на ранних стадиях псориаза. Однако кожные признаки могут появиться через много лет, и до их появления диагноз псориаза остается сугубо предположительным. Изолированное поражение тазобедренного сустава с болью и ограничением движений может говорить о гнойном артрите, остеомиелите, остеохондропатии или хондролизе головки бедренной кости.

Некоторые дети продолжают жаловаться на боль в суставах, несмотря на то, что повторные осмотры не выявляют каких-либо изменений; диагностические признаки ювенильного ревматоидного артрита могут появиться даже спустя 2 года после возникновения первых жалоб. За это время необходимо проанализировать возможность других заболеваний. Периодические боль и опухание суставов, длящиеся обычно не более 1 нед. и полностью исчезающие между приступами, могут быть проявлением ювенильного эпизодического артрита, обусловленного чрезмерной подвижностью ребенка. Олигоартрит, обычно с поражением суставов нижних конечностей, иногда развивается при язвенном колите. Понос у ребенка с артритом может указывать и на кишечную инфекцию (см. гл. 215). Жалобы на боль в суставах могут быть связаны с боязнью возвращения в школу (школьной фобией).

К редким причинам поражения суставов относятся лейкозы, при которых боль обусловлена прорастанием ткани костного мозга в метафизы. Иногда это происходит за месяцы до появления лимфобластов в крови. Обычно в таких случаях пальпация выявляет глубокую болезненность кости. Диагноз устанавливают с помощью биопсии

костного мозга. Артропатия может сопутствовать муковисцидозу, сахарному диабету, гликогенозам. Для лимфатических отеков характерно распространение отека на внесуставные ткани. В редких случаях это сочетается с ювенильным ревматоидным артритом или геморрагическим васкулитом. Периферический артрит, неотличимый от ювенильного ревматоидного артрита, встречается при ОВГГГ и ХСА. Некоторые остеодисплазии, сопровождающиеся дегенеративной артропатией, имеют характерные рентгенологические признаки.

Лабораторные исследования. Тяжести воспаления внутренних органов и суставов обычно соответствуют степень лейкоцитоза и тромбоцитоза и снижение концентрации гемоглобина и показателя гематокрита. Это находит отражение в увеличении СОЭ, С-реактивного белка и иммуноглобулинов в сыворотке крови. Однако у детей при ювенильном ревматоидном артрите СОЭ нередко остается нормальной, что связано, вероятно, с перемещением наиболее активных лимфоцитов из кровотока в синовиальную оболочку пораженных суставов.

Титр антинуклеарных антител повышен в 40–85% случаев ювенильного ревматоидного олиго- и полиартрита, но для системной формы заболевания это нехарактерно. Присутствие антинуклеарных антител в сыворотке (с равномерным или пятнистым окрашиванием при использовании метода непрямой иммунофлюоресценции) сопряжено с повышенным риском хронического увеита, хотя специфичность отдельных антинуклеарных антител остается неизвестной. Выявление ревматоидного фактора в крови старших детей примерно в 8% случаев совпадает с развитием полиартрита, ревматических узелков и плохим прогнозом (инвалидностью). И антинуклеарные антитела, и ревматоидный фактор иногда обнаруживаются при вирусных инфекциях у детей, в частности при заражении вирусом Эпштейна–Барр. При определении серопозитивности следует исходить из конкретных нормативов данной лаборатории с учетом положительного и отрицательного контроля и результатов повторных исследований.

При ювенильном ревматоидном артрите с активным синовитом в анамнезе (независимо от формы заболевания) часто находят нарушения минерального обмена с преимущественным поражением компактного вещества костей. Повышенный уровень таких цитокинов, как ИЛ-6, тормозит формирование костной ткани в большей степени, чем ее резорбцию. Действительно, уровень остеокальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы в крови снижаются больше, чем содержание устойчивой к тартрату кислой фосфатазы. Костные нарушения становятся особенно заметными в период пубертатного ускорения роста и после него (IV–V стадия полового развития по Таннеру).

К ранним рентгенологическим изменениям относится отек мягких тканей, остеопороз и периостит в пораженных суставах (рис. 213.9). В этих суставах закрытие эпифизарных зон роста может быть ускоренным, а рост костей — как ускоренным, так и замедленным. В дальнейшем появляются субхондральные эрозии и сужение полости суставов с той или иной степенью разрушения и сращения костей. Позднее обнаруживаются изменения суставов кистей рук и шейных позвонков, чаще всего на уровне С2–С3 (см. рис. 213.7). Изменения суставов и мягких тканей отчетливо видны при МРТ (см. рис. 213.2).



Рис. 213.9. Ранние рентгенологические изменения при ювенильном ревматоидном артрите (через 6 мес. после начала заболевания). Отек мягких тканей и периостальное костеобразование в межфаланговых суставах (втором и четвертом)

Лечение. Постоянное лечение детей с ювенильным ревматоидным артритом начинают, а в дальнейшем модифицируют, исходя из подтипа заболевания, его тяжести, конкретных проявлений и реакции на терапию. Задача лечения заключается в том, чтобы обеспечить максимально возможную адаптацию ребенка к нормальной жизни и в то же время свести к минимуму побочные эффекты терапии (см. гл. 212).

В большинстве случаев ювенильного ревматоидного олигоартрита помогают одни только НПВС. Однако при полиартрите и агрессивном течении олигоартрита требуются дополнительные препараты. Подход к лечению должен быть основан на принципе пирамиды (рис. 213.10): комбинированную терапию начинают с наименее токсичных препаратов, обычно НПВС, а затем уже последовательно добавляют сульфасалазин, метотрексат, этанерцепт или другие иммуносупрессоры либо экспериментальные препараты. Такие опасные соединения, как азатиоприн и циклофосфамид, следует применять у детей лишь в тех случаях, когда другие медикаментозные средства оказываются неэффективными.

При резко выраженном воспалении или системной форме ювенильного ревматоидного артрита, если их не удается купировать другими средствами, например метотрексатом, дополнительно применяют низкие дозы кортикостероидов. Кортикостероиды используют также в качестве глазных средств и для введения в суставы. Они оказывают очень сильное противовоспалительное действие (вероятно, наиболее сильное из имеющихся средств лечения системной формы заболевания), но могут вызывать привыкание, а также синдром Кушинга, задержку роста и остеопению.



Рис. 213.10. Принцип пирамиды в лечении ювенильного ревматоидного артрита (*Cassidy J. T., Petty R. E.* Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995)

Безопасным, наиболее эффективным и наименее токсичным средством из препаратов 2-й линии считается метотрексат. Его можно вводить внутрь или подкожно 1 раз в неделю. В настоящее время его используют вместо внутримышечного введения препаратов золота.

Всем больным с ювенильным ревматоидным артритом необходимо проводить обычное офтальмологическое исследование со щелевой лампой, что не пропустить развития бессимптомного увеита. Следует обеспечить достаточное потребление кальция больными, а также физио- и трудотерапию. Социальные работники помогают семьям больных справиться со стрессами и получить помощь общественных организаций.

Прогноз. Течение ювенильного ревматоидного артрита у каждого отдельного больного непредсказуемо, но можно сделать некоторые общие замечания относительно формы заболевания и его прогноза (табл. 213.1). Несмотря на современные методы лечения, примерно в 45% случаев болезнь не удается купировать в раннем детстве и она часто приводит к инвалидности.

При полиартрите, особенно у девочек до 6 лет, повышен риск хронического увеита, который обычно не зависит от тяжести артрита. Иридоциклит (рис. 213.11) у детей с олигоартритом может сопровождаться образованием спаек между радужкой и хрусталиком и в отсутствие лечения приводить к слепоте. Регулярное офтальмологическое исследование больных снижает частоту этого осложнения. Во многих случаях, однако, наблюдается ранняя ремиссия заболевания.

При полиартрите заболевание часто протекает более длительно. Риск инвалидности связан с поздним возрастом начала болезни, наличием ревматоидного фактора и ревматических узелков, а также с ранним поражением тазобедренных суставов и шейных позвонков.

Дети с системным вариантом болезни зачастую поддаются терапии особенно плохо. Однако системные проявления обычно существуют лишь в первые годы после начала заболевания. Дальней-

Таблица 213.1

Прогноз ювенильного ревматоидного артрита в зависимости от вариантов его дебюта

Первые проявления	Подтипы течения	Другие особенности и дальнейшее течение	Прогноз
Полиартрит	Наличие ревматоидного фактора	Женский пол Старший возраст Поражение суставов рук/запястий Эрозии Ревматические узелки Отсутствие ремиссий	Плохой
	Наличие антинуклеарных антител	Женский пол Молодой возраст	Хороший
	Серонегативный		Различный
Олигоартрит	Наличие антинуклеарных антител	Женский пол Молодой возраст Хронический увеит (иридоциклит)	Очень хороший (за исключением зрения)
	Наличие ревматоидного фактора	Полиартрит Эрозии Отсутствие ремиссий	Плохой
	Носительство HLA-B27	Мужской пол Старший возраст	Хороший
	Серонегативный		Хороший
Системные	Олигоартрит		
	Полиартрит	Эрозии	Плохой

Cassidy J. T., Petty R. E. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 4rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.



Рис. 213.11. Хронический иридоциклит при ювенильном ревматоидном артрите. Обширный спаечный процесс между радужкой и хрусталиком привел к неравномерному сужению зрачка. Выявлена зрелая катаракта и ранняя лентовидная кератопатия у медиального и латерального края роговицы

ший прогноз зависит от числа и тяжести поражения суставов.

С анемией, как правило, развивающейся при активном или продолжительном заболевании, обычно не удается справиться путем назначения препаратов железа внутрь. Анемию могут усугублять желудочно-кишечные кровотечения, вызванные приемом НПВС. В процессе лечения ювенильного ревматоидного полиартрита у некоторых детей, особенно на фоне высокого титра антинуклеарных антител, может развиться СКВ. Если анемия сопровождается снижением числа и других клеток крови, следует подумать о злокачественном процессе. Гемолитическая анемия развивается лишь в редких случаях. Сочетание анемии, тромбоцитопении и лейкопении с лихорадкой, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией свидетельствует о *синдроме активации макрофагов* (гемофагоцитарном) — редком осложнении системной формы ювенильного ревматоидного артрита. Подтверждение диагноза требует биопсии печени или костного мозга. Во многих случаях эффективно лечение циклоспорином. При таком редком осложнении,

как эндартериит пальцев, грозящий их самоампутацией, парентерально вводят простагландин E_1. Появление признаков других ревматических болезней заставляет пересмотреть диагноз в пользу сочетанной патологии, СКВ или дерматомиозита.

Ортопедические осложнения включают укорочение одной ноги (что требует ношения специальной обуви во избежание сколиоза), подколенные кисты (обычно не требующие лечения) и сгибательные контрактуры, особенно в коленях, тазобедренных суставах и запястьях. При контрактурах необходимы медикаментозное лечение артрита, шинирование, а также физиотерапия для растяжения сухожилий.

Ювенильный ревматоидный артрит может создавать у больного психологические проблемы. Исследования, проведенные в Скандинавии и США, свидетельствуют о том, что многие дети с этим заболеванием остаются неприспособленными к жизни и не находят работы в зрелом возрасте. Почти в 20% случаев это не имеет прямой связи с артритом; столь же часто у больных развиваются хронические болевые синдромы. Психологические осложнения, в том числе трудности посещения школы и участия в социальной жизни, требуют консультаций психолога и психотерапевта.

Литература

Aasland A., FlatoB., Vandvik I. H. Psychosocial outcome in juvenile chronic arthritis: A nine-year follow-up. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 561–8.

Cassidy J T., Levinson J. E., Bass J. C. et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29: 274–81.

De Benedetti F., Ravelli A., Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 428–33.

Denardo B. A., Tucker L. B., Miller L. C. et al. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. J Rheumatol 1994; 21: 1553–61.

Feldman B. M., Birdi N., Boone J. E. et al. Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1996; 129: 513–8.

Fernandez-Vina M., Fink C. W., Stastny P. HLA associations in juvenile arthritis. Clin Exp Rheumatol 1994; 12: 205–14.

Gare B. A. Epidemiology of rheumatic disease in children. Curr Opin Rheumatol 1996; 8: 449–54.

Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med 1992; 326: 1043–9.

Grom A. A., Murray K. J., Luyrink L. et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1996; 39: 1703–10.

Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000; 342: 763–9.

Manners P. J., Diepeveen D. A. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. Pediatrics 1996; 98: 84–90.

Modesto C., Woo P., Garcia-Consuegra J. et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis., polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: 211–7.

Mouy R., Stephan J. L., Pillet P. et al. Efficacy of cyclosporin A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. J Pediatr 1996; 129: 750–4.

Pepmueller P. H., Cassidy J. T., Allen S. H. et al. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 746–57.

Peterson L. S., Mason T., Nelson A. M. et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1993. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1996; 39: 1385–90.

Peterson L. S., Mason T., Nelson A. M. et al. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: A controlled, population-based study. Arthritis Rheum 1997; 40: 2235–40.

Prakken A. B., van Eden W., Rijkers G. T. et al. Autoreactivity to human heat-shock protein 60 predicts disease remission in oligoarticular juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 1826–32.

Ragsdale C. G., Petty R. E., Cassidy J. T. et al. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1980; 7: 50–5.

Schwartz M. M., Simpson P., Kerr K. L. et al. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. J Rheumatol 1997; 24: 1826–9.

Spiegel L. R., Schneider R., Lang B. A. et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter cohort study. Arthritis Rheum 2000; 43: 2402–9.

Thompson S. D., Murray K. J., Grom A. A. et al. Comparative sequence analysis of the human T cell receptor beta chain in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathies: Evidence for antigenic selection of T cells in the synovium. Arthritis Rheum 1998; 41: 482–97.

Walco G. A., Varni J. W., Ilowite N. T. Cognitive-behavioral pain management in children with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 1992; 89: 1075–9.

Zhang H., Phang D., Laxer R. M. et al. Evolution of the T cell receptor beta repertoire from synovial fluid T cells of patients with juvenile onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24: 1396–402.

Глава 214

Анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Росс Э. Петти (Ross E. Petty)

К заболеваниям, носящим общее название *спондилоартропатии*, относят анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, артрит при язвенном колите и болезни Крона и хронический реактивный артрит, развивающийся после инфекций пищеварительного тракта или мочеполовой системы. В новой классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций ювенильный анкилозирующий спондилит носит название *артрита с энтезопатией* и отличается от псориатического артрита.

Эпидемиология. Распространенность ювенильного анкилозирующего спондилита, по разным данным, колеблется от 11 до 86 случаев на 100 000 детей, а псориатического артрита — от 10 до 15. Это заболевание чаще всего поражает детей старшей возрастной группы, подростков и молодых людей. Нередко оно является семейным; более чем в 90% случаев встречается у носителей HLA-B27, частота которого повышена среди больных спондилоартропатиями с воспалением осевого скелета.

Псориатический артрит особенно распространен среди девочек. Артропатии при язвенном колите, реактивные артриты и синдром Рейтера (артрит, уретрит и конъюнктивит, обычно ассоциированные с HLA-B27) у детей любого возраста встречаются гораздо реже, причем преимущественно у мальчиков.

Патогенез. Гистологическая картина синовиальных оболочек при спондилоартропатиях неотличима от характерной для других идиопатических хронических артритов. Иногда наблюдается тендовагинит и периостит. *Энтезопатия* (хроническое воспаление в местах прикрепления связок, сухожилий, фасций и суставных капсул к костям) на поздних стадиях (обнаруживаемых обычно у взрослых) характеризуется обызвествлением связок и анкилозом суставов.

Хронический реактивный артрит может быть следствием инфекции пищеварительного тракта нетифоидными *Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Cryptosporidium parvum* или *Giardia intestinalis*, а также инфекции мочеполовых путей *Chlamidya trachomatis*. Причины других спондилоартропатий неизвестны. Считается, что у генетически предрасположенных лиц развивается аутоиммунный процесс вследствие сходства аутоантигенов с антигенами бактерий (*молекулярная мимикрия*).

Клинические проявления. Спондилоартропатии характеризуются воспалением суставов осевого скелета и конечностей, энтезопатией и отсутствием ревматоидного фактора в сыворотке крови.

Ювенильный анкилозирующий спондилит. На ранних стадиях этого заболевания воспаление обычно ограничивается немногими суставами (олигоартрит с энтезопатией). Нижние конечности поражаются чаще верхних. Поражения осевого скелета, в том числе крестцово-подвздошного сочленения, проявляются, как правило, на поздних стадиях; в конце концов позвоночник теряет гибкость (рис. 214.1). Ранний признак ювенильного анкилозирующего спондилита — поражение тазобедренных суставов в первые 6 мес. после начала заболевания. Особенно характерна энтезопатия, проявляющаяся локальной болезненностью вокруг стоп и коленей. Именно она дала название синдрому SEA — серонегативность (отсутствие ревматоидного фактора), энтезопатия и артрит, который, вероятно, служит наиболее частым начальным проявлением ювенильного анкилозирующего спондилита. Заболевание протекает с длительными периодами ремиссии. Общие симптомы (субфебрильная температура и потеря массы тела) заставляют заподозрить скрытый язвенный колит.

Псориатический артрит. Это заболевание чаще всего проявляется олигоартритом с асимметричным поражением крупных и мелких суставов. Иногда наблюдается симметричное поражение межфаланговых суставов или ассоциированный с HLA-B27 сакроилеит, но в большинстве случаев



Рис. 214.1. Потеря подвижности поясничного отдела позвоночника у мальчика с анкилозирующим спондилоартритом: при наклоне нижняя часть позвоночника не сгибается



Рис. 214.2. Точечные углубления на ногте (*стрелка*) и дактилит (диффузный отек одного из пальцев, который становится похожим на сосиску) указательного пальца левой руки у девочки с ювенильным псориатическим артритом (*Fetty R. E., Malleson P.* Spondyloarthropathies of childhood. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 1070)

этот антиген отсутствует, а крестцово-подвздошное или пояснично-крестцовое сочленение остается интактным. В пользу псориатического артрита у ребенка с олиго- или полиартритом свидетельствуют точечные углубления на ногтях (симптом наперстка) (рис. 214.2), дактилит, онихолиз и псориаз в семейном анамнезе.

Артрит при язвенном колите. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит могут осложняться двоякого рода артритом. Чаще всего развивается полиартрит, который отражает активность воспалительного процесса в кишечнике и не является истинным спондилоартритом, так как не распространяется на позвоночник и не ассоциирован с HLA-B27. Реже поражаются крестцово-подвздошное сочленение и другие периферические суставы, артрит напоминает анкилозирующий спондилит, в большинстве случаев ассоциированный с HLA-B27. Его тяжесть не зависит от активности воспалительного процесса в ЖКТ.

Реактивный артрит. Реактивному артриту, включая синдром Рейтера, обычно предшествуют инфекции ЖКТ или мочеполовых путей. Олигоартрит в таких случаях проявляется сильным отеком, болью и гиперемией пораженного сустава. Чаще всего поражаются суставы ног. В отличие от более распространенных клинических форм постинфекционного артрита, которые проходят самопроизвольно, эта форма может перейти в хроническую и продолжаться несколько недель или годы. Энтезопатия обычно резко выражена, и у носителей HLA-B27 это может закончиться сакроилеитом.

Диагностика. На спондилоартропатию указывает начало олигоартрита у детей старшей возрастной группы, особенно у мальчиков. Преимущественно поражаются тазобедренные, коленные и межплюсневые суставы. Спондилоартропатии особенно вероятны при наличии энтезопатии. Диагноз анкилозирующего спондилита подтверждается рентгенологическими признаками сакроилеита. Однако на ранних стадиях заболевания рентгенологические изменения выявляются редко, и поэтому отличить спондилоартрит от ювенильного ревматоидного артрита достаточно трудно. При ювенильном ревматоидном артрите несколько чаще поражаются суставы рук. Хронический артрит у ребенка с узловатой эритемой, гангренозной пиодермией и высокой лихорадкой на фоне потери массы тела или анорексии указывает на язвенный колит. Острое начало артрита, предшествующий ему понос и симптомы уретрита или конъюнктивита позволяют предполагать реактивный артрит. Кожные симптомы, изменения ногтей (см. рис. 214.2) или псориаз в семейном анамнезе у детей (часто — у маленьких девочек) с олиго- или

полиартритом свидетельствуют в пользу псориатического артрита. Лабораторные или рентгенологические данные на ранних стадиях спондилоартропатий обычно не имеют дифференциально-диагностического значения. Сканирование скелета с ^{99m}Tc позволяет обнаружить изменения крестцово-подвздошного сочленения или энтезопатию, но результаты этого исследования у детей и подростков трудно интерпретировать.

На ранних стадиях анкилозирующего спондилита дети могут жаловаться на боль в спине, но такая боль возникает и при гнойном воспалении крестцово-подвздошного сочленения, остеомиелите таза или позвоночника, остеоид-остеомы позвонков, остеогенной саркоме, саркоме Юинга или лейкозе. Кроме того, боль может иметь механические причины, как при спондилезе, спондилолистезе и остеохондропатии позвоночника. При фибромиалгии боль обычно локализуется в мягких тканях верхней части спины симметрично с обеих сторон или в других четко определенных точках.

Воспаление тазобедренного сустава сопровождается болью над паховой связкой и невозможностью поворота бедра внутрь. Те же проявления, что и спондилоартропатия, может иметь остеохондропатия головки бедренной кости.

Лабораторные исследования. В начале заболевания часто обнаруживаются общие лабораторные признаки воспаления: повышение СОЭ с небольшим лейкоцитозом и тромбоцитозом. Во всех случаях спондилоартропатий ревматоидный фактор в сыворотке крови отсутствует. Антинуклеарные антитела также отсутствуют, за исключением псориатического артрита, когда их обнаруживают почти у 50% больных детей. Носительство HLA-B27 выявляется более чем в 90% случаев ювенильного анкилозирующего спондилита, но при других спондилоартритах (в отсутствие сакроилеита или острого иридоциклита) этот антиген встречается, по-видимому, с нормальной частотой.

Рентгенологические изменения включают околосуставный остеопороз, нечеткость костных краев в области энтезопатии (в запущенных случаях — эрозии и костные шпоры), размытость очертаний и эрозии крестцово-подвздошного сочленения со склерозом подвздошного края сустава (рис. 214.3) и иногда квадратную форму тел позвонков. Обызвествление связок, придающее позвоночнику вид *бамбуковой палки*, столь характерное для поздних стадий анкилозирующего спондилита у взрослых, в детском возрасте наблюдается крайне редко.



Рис. 214.3. Выраженный сакроилеит у мальчика с анкилозирующим спондилитом; в обоих суставах обширные склеротические изменения, эрозии суставных поверхностей и сужение суставных щелей

Лечение. Целью лечения является ослабление воспалительного процесса, устранение боли и сохранение функций пораженных суставов. Это достигается сочетанным применением противовоспалительных средств, физиотерапии и психотерапии. Нередко достаточно использовать НПВС, например напроксен (15–20 мг/кг/сут), но иногда приходится добавлять сульфасалазин (до 50 мг/кг/сут; у подростков — не более 3 г/сут). При локальном воспалении сустава в него можно вводить триамцинолона гексацетонид. Уже на ранних стадиях заболевания следует начинать физические упражнения с целью сохранения подвижности позвоночника, грудной клетки и суставов. В случаях энтезопатии вокруг стоп особенно показана обувь с ортопедическими стельками.

Осложнения. Почти у 25% больных с ювенильным анкилозирующим спондилитом развивается острый иридоциклит, а примерно у 15% детей с псориатическим артритом — хронический иридоциклит, сходный с таковым при ювенильном ревматоидном артрите. В редких случаях анкилозирующего спондилита наблюдается недостаточность аортального клапана сердца. Описаны также случаи подвывиха атлантоосевого сустава.

Прогноз. Долгосрочный прогноз спондилоартропатий у детей остается неопределенным. Эти хронические заболевания имеют крайне разнообразное клиническое течение. При ювенильном анкилозирующем спондилите длительные периоды

обострений часто сменяются столь же длительными ремиссиями. Согласно данным большинства исследований, с годами болезнь прогрессирует и захватывает позвоночник и крестцово-подвздошное сочленение, приводя к сращению суставных костей и инвалидности. Псориатический артрит обычно имеет хроническое течение без ремиссий. Реактивный артрит может продолжаться короткое время (несколько недель или месяцев), но иногда становится хроническим и прогрессирует до анкилозирующего спондилита. У детей с язвенным колитом после устранения воспалительных изменений в ЖКТ обычно исчезает и периферический артрит. Однако у носителей HLA-B27 артрит часто сохраняется более длительно.

Литература

Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 835–44.

Cabral D. A., Oen K. G., Petty R. E. SEA syndrome revisited: A long-term followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. J Rheumatol 1992; 19: 1282–5.

Flato B., Aasland A., Vinje O. et al. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. J Rheumatol 1998; 25: 366–75.

Foster H. E., Cairns R. A., Burnell R. H. et al. Atlantoaxial subluxation in children with seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome: 2 case reports and a review of the literature. J Rheumatol 1995; 22: 548–51.

Jacobs J. C., Berdon W. E., Johnston A. D. HLA-B27-associated spondyloarthritis and enthesopathy in childhood: Clinical, pathologic, and radiographic observations in 58 patients. J Pediatr 1982; 100: 521–8.

Mielants H., Veys E. M., Cuvelier C. et al. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile-chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy — a prospective study. J Rheumatol 1993; 20: 1567–72.

Peh W. C., Ho W. Y., Luk K. D. Applications of bone scintigraphy in ankylosing spondylitis. Clin Imaging 1997; 21: 54–62.

Petty R. E., Southwood T. R., Baum J. et al. Revision of the proposed classification for juvenile idiopathic arthritis. Durban, 1997. J Rheumatol 1991; 25: 1991–4.

Roberton D. M., Cabral D. A., Malleson P. N. et al. Juvenile psoriatic arthritis: Follow-up and evaluation of diagnostic criteria. J Rheumatol 1996; 23: 166–70.

Rosenberg A. M., Petty R. E. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. Arthritis Rheum 1982; 25: 1041–7.

Schaller J., Bitnum S., Wedgwood R. J. Ankylosing spondylitis with childhood onset. J Pediatr 1969; 74: 505–16.

Sheerin K. A., Giannini E. H., Brewer E. J. Jr. et al. HLA-B27-associated arthropathy in childhood: Long-term clinical and diagnostic outcome. Arthritis Rheum 1988; 31: 1165–70.

Shore A., Ansell B. M. Juvenile psoriatic arthritis — an analysis of 60 cases. J Pediatr 1982; 100: 529–35.

Southwood T. R., Petty R. E., Malleson P. N. et al. Psoriatic arthritis in children. Arthritis Rheum 1989; 32: 1007–13.

Stamato T., Laxer R. M., de Freitas C. et al. Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. Am J Cardiol 1995; 75: 744–6.

Глава 215

Постинфекционный артрит и сходные состояния

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Джеймс Т. Кассиди (James T. Cassidy)

Артрит может развиваться во время инфекционных заболеваний, а также через несколько недель или месяцев после выздоровления. Если одни микроорганизмы, возможно, играют роль провоцирующего фактора при ювенильном ревматоидном артрите, то другие часто обнаруживаются при тех преходящем формах артрита, которые не соответствуют классификационным критериям этого заболевания. *Реактивный артрит* возникает на фоне или после внесуставных инфекций, особенно инфекций пищеварительного тракта или мочеполовой системы. Он протекает по-разному и может прогрессировать до хронической спондилоартропатии (см. гл. 214). *Постинфекционным* называют артрит, который развивается после инфекционных заболеваний, обычно имеющих вирусное происхождение, и сохраняется меньшее время, чем реактивный.

Патогенез. Реактивный артрит может быть следствием инфекции пищеварительного тракта нетифоидными *Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Cryptosporidium parvum* или *Giardia intestinalis*, а также инфекции мочеполовых путей *Chlamidya trachomatis*, и отражает, по-видимому, аутоиммунную реакцию Т-лимфоцитов на сходные с чужеродными антигены суставных тканей (*молекулярная мимикрия*). Исследования

синовиальной жидкости из пораженных суставов свидетельствуют о том, что в ней преобладают Т-клетки, поддерживающие воспаление, а не цитотоксические Т-лимфоциты. Однако источник этих аномальных Т-клеток может находиться вне суставов. Другой возможный механизм заключается в реакции лимфоцитов на бактериальную ДНК, присутствующую в синовиальной оболочке, и поражение суставов является как бы побочным результатом полезной реакции. В одном из исследований в синовиальной жидкости больных с реактивным артритом с помощью ПЦР действительно была обнаружена бактериальная ДНК. Однако какая-либо ее связь с клиническими особенностями заболевания отсутствовала.

Из суставов больных с постинфекционным артритом были выделены различные вирусы: вирус краснухи, varicella-zoster, ВПГ и ЦМВ. В иммунных комплексах из тканей пораженных суставов обнаружены антигены других вирусов (гепатита В, аденовирус 7), отложение таких комплексов, по-видимому, играет роль в патогенезе заболевания.

Предрасположенность к реактивному артриту связана с некоторыми гаплотипами HLA, от которых может зависеть «выживание» аутореактивных клонов Т-лимфоцитов. У подростков и взрослых больных с реактивным артритом на фоне инфекционного энтерита, особенно у носителей HLA-B27, воспалительные изменения в кишечнике сохраняются и после исчезновения желудочно-кишечных симптомов. Увеит как осложнение реактивного артрита при инфекции *Y. enteritis* также ассоциируется с носительством HLA-B27. Среди детей с реактивным артритом, заканчивающимся спондилоартропатией, HLA-B27 обнаруживается с повышенной частотой, что опять-таки указывает на его роль в предрасположенности к этому заболеванию.

Клинические проявления. Артрит и иногда *энтезопатия* могут развиться через несколько дней или недель после бактериального энтерита, вызываемого *Shigella, Salmonella, Yersinia* и *Campylobacter*, формируя синдром, напоминающий спондилоартропатию (см. гл. 214). СОЭ может быть повышена, но лихорадка и лейкоцитоз часто отсутствуют. В некоторых случаях наблюдаются уретрит и конъюнктивит. Артралгия и опухание суставов, развивающееся через 1–2 мес. после менее явных заболеваний (например, вирусных инфекций верхних дыхательных путей), сохраняются обычно менее 6 нед.

Для некоторых вирусных инфекций, сопровождающихся артритом (табл. 215.1) характерны поражения определенных суставов. Вирусы краснухи и гепатита В поражают, как правило, мелкие суставы, а вирусы эпидемического паротита и ветряной оспы — крупные, особенно коленные. *Синдром артрита с дерматитом*, обусловленный вирусом гепатита В, характеризуется сыпью, напоминающей сывороточную болезнь. *Артропатия* иногда развивается не только при заболевании *краснухой*, но и после соответствующей иммунизации. Обычно это наблюдается у молодых женщин и тем чаще, чем они старше. В препубертатном возрасте, особенно у мальчиков, иммунизация вакциной против краснухи редко приводит к поражению суставов. Боль в коленях и суставах кисти возникает обычно в 1-ю неделю после появления сыпи или через 10–28 дней после иммунизации. Парвовирус В19 вызывает у взрослых (особенно — у женщин) инфекционную эритему (пятую болезнь), артралгию, симметричное опухание суставов и утреннюю скованность; в детском возрасте это наблюдается гораздо реже. Артрит может развиться при ЦМВ-инфекции и ветряной оспе, а также в редких случаях заражения вирусом Эпштейна–Барр. Ветряная оспа иногда осложняется гнойным артритом, обычно вследствие инфицирования стрептококками группы А.

Таблица 215.1

Вирусные инфекции, приводящие к артриту

Тогавирусы	Аденовирусы
Rubivirus	Аденовирус 7
Краснуха	Герпесвирусы
α-вирусы	ВПГ
Лихорадка реки Росс	ЦМВ
Чикунгунья	Вирус Эпштейна–Барр
О'ньонг-ньонг	Varicella-zoster
Майяро	Парамиксовирусы
Синдбис	Эпидемический паротит
Окельбо	Энтеровирусы
Погоста	Эховирус
Парвовирусы	Вирус Коксаки В
В19	Ортопоксвирусы
Гепаднавирусы	Натуральная оспа
Гепатит В	Вирус вакцины

Cassidy J. T., Petty R. E. Arthritis related to infection. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. — P. 503.

Артрит наблюдался у детей с выраженной угревой сыпью на туловище, обычно у мальчиков-подростков. В этих случаях часто отмечались лихорадка и инфицирование сыпи. Рецидивы могли сопровождаться миопатией и продолжаться несколько месяцев. Артралгия, артрит или признаки васкулита (узелки Ослера, пятна Джейнуэя и Рота) развиваются при инфекционном эндокардите. Артрит встречается и у детей при инфекции *Mycoplasma pneumoniae*.

Заражение стрептококками группы A или G часто обусловливает *постстрептококковый артрит*. Поскольку в ряде таких случаев ЭхоКГ обнаруживала поражение сердечных клапанов, ряд авторов рассматривают эту патологию как неполную форму острого ревматизма (см. п. 236.1). Риск постстрептококкового артрита, равно как и классического ревматизма, повышен у носителей определенных аллелей группы HLA-DRB1. В отличие от ревматического полиартрита с мигрирующим течением, для постстрептококкового артрита характерно поражение небольшого числа суставов (как мелких, так и крупных). Симптомы обычно выражены слабо, и через несколько месяцев артрит бесследно исчезает.

После инфекций верхних дыхательных путей нередко развивается **преходящий** *артрит* (*токсический синовит*), в типичных случаях поражающий тазобедренный сустав. Чаще всего это наблюдается у мальчиков 3–10 лет. СОЭ и число лейкоцитов обычно остаются в норме. При рентгенологическом исследовании и УЗИ можно обнаружить расширение суставной щели. Для исключения гнойного артрита иногда приходится пунктировать сустав. Причина этого сравнительно частого синдрома неизвестна, но предположительно он имеет вирусную или постинфекционную природу.

Диагностика. Диагноз реактивного постинфекционного артрита обычно устанавливается путем исключения других причин и только после стихания симптомов. Острый артрит, поражающий лишь один из суставов, позволяет предполагать гнойный процесс. Боль в суставе может быть связана и с остеомиелитом, но при этом она чаще возникает над очагом поражения кости. Причиной артрита, развивающегося на фоне желудочно-кишечных нарушений или повышения активности печеночных ферментов, может быть инфекция или аутоиммунный гепатит. Артрит или спондилоартрит встречается и у детей с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом (см. т. 4, гл. 418). Если у ребенка с артритом прогрессивно снижается число двух типов клеток крови или более, следует подумать о парвовирусной инфекции, гемофагоцитарном синдроме или лейкозе. Хронический артрит может указывать на ревматические заболевания, включая ювенильный ревматоидный артрит, спондилоартропатию и СКВ.

Лечение. При реактивном артрите требуется лишь снять боль и устранить ограничение подвижности, для чего используются НПВС. В случае рецидива необходимы дальнейшие исследования, чтобы своевременно выявить острую инфекцию или ревматические заболевания (ювенильный ревматоидный артрит, спондилоартропатию и СКВ).

Осложнения и прогноз. Постинфекционный вирусный артрит обычно проходит бесследно, если только не связан с тяжелым вирусным поражением других органов, например с энцефаломиелитом. Реактивный артрит, особенно после бактериальных инфекций ЖКТ или мочеполовых путей *C. trachomatis*, может приобретать хроническое течение и переходить в спондилоартропатию (см. гл. 214). У детей с реактивным артритом после желудочно-кишечных инфекций иногда через месяцы или годы развивается язвенный колит. У детей с диагнозом реактивного артрита описаны случаи увеита и кардита.

Литература

Ahmed S., Ayoub E. M., Scornik J. C. et al. Poststreptococcal reactive arthritis: Clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. Arthritis Rheum 1998; 41: 1096–102.

Birdi N., Allen U., D'Astous J. Poststreptococcal reactive arthritis mimicking acute septic arthritis: A hospital-based study. J Pediatr Orthop 1995; 15: 661–5.

Carroll W. L., Balistreri W. F., Brilli R. et al. Spectrum of Salmonella-associated arthritis. Pediatrics 1981; 68: 717–20.

Chantler J. K., Tingle A. J., Petty R E. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. N Engl J Med 1985; 313: 1117–23.

Cron R. Q., Sherry D. D. Reiter's syndrome associated with cryptosporidial gastroenteritis. J Rheumatol 1995; 22: 1962–3.

De Cunto C. L., Giannini E. H., Fink C. W. et al. Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 683–6.

Gerard H. C., Wang Z., Wang G. F. et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial

tissue from patients with various forms of arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 1689–97.

Huppertz H. I., Sandhage K. Reactive arthritis due to Salmonella enteritidis complicated by carditis. Acta Paediatr 1994; 83: 1230–1.

Mertz A. K., Ugrinovic S., Lauster R. et al. Characterization of the synovial T cell response to various recombinant Yersinia antigens in Yersinia enterocolitica-triggered reactive arthritis. Heat-shock protein 60 drives a major immune response. Arthritis Rheum 1998; 41: 315–26.

Meza-Ortiz F. Giardiasis-associated arthralgia in children. Arch Med Res 2001; 32: 248–50.

Moon R. Y., Greene M. G., Rehe G. T. et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: A potential predecessor of rheumatic heart disease. J Rheumatol 1995; 22: 529–32.

Petty R. E., Tingle A. J. Arthritis and viral infection. J Pediatr 1988; 113: 948–9.

Poggio T. V., Orlando N., Galanternik L. et al. Microbiology of acute arthropathies among children in Argentina: Mycoplasma pneumoniae and hominis and Ureaplasma urealyticum. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 304–8.

Schaad U. B. Reactive arthritis associated with Campylobacter enteritis. Pediatr Infect Dis 1982; 1: 328–32.

Tingle A. J., Allen M., Petty R. E. et al. Rubella-associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation. Ann Rheum Dis 1986; 45: 110–4.

Yin Z., Braun J., Neure L. et al. Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40: 1788–97.

Глава 216

Системная красная волчанка

Мариса С. Клейн-Гительман (Marisa S. Klein-Gitelman), Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

СКВ, ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризуется наличием аутоантител ко многим аутоантигенам и проявляется воспалительным поражением различных органов, включая почки, костный мозг и ЦНС. Течение СКВ непредсказуемо; в одних случаях симптомы существуют много лет, в других — развивается острое угрожающее жизни состояние. В отсутствие лечения возможны самопроизвольная ремиссия, длительное вялое течение или быстрая смерть. В силу разнообразных проявлений СКВ о ней приходится думать при дифференциальной диагностике множества заболеваний, начиная от лихорадки неизвестного происхождения и кончая артралгией, анемией и нефритом. Первыми проявлениями могут быть паротит, боль в животе, поперечный миелит или головокружения. Предполагать СКВ следует во всех случаях полиорганной недостаточности, обычно на фоне аномальных результатов анализа крови или мочи. Ранняя диагностика и терапия конкретных проявлений у каждого отдельного больного могут значительно улучшить прогноз этого фатального заболевания.

Этиология. Причина и механизмы развития СКВ остаются неизвестными. В нарушении регуляции иммунной системы при этом заболевании играют роль многие факторы, включая генетические, гормональные и средовые. Отличительный признак — наличие аутоантител ко многим аутоантигенам: ДНК и другим компонентам клеточных ядер, рибосомам, тромбоцитам, факторам свертывания крови, иммуноглобулинам, эритроцитам и лейкоцитам. Повышенный уровень аутоантител, в частности к двухцепочечной ДНК, сопровождается появлением иммунных комплексов в крови и тканях, которые фиксируют комплемент и привлекают воспалительные клетки, приводя к поражению тканей.

Вследствие поликлональной активации В-лимфоцитов возрастает уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, в том числе и аутоантител. Механизм поликлональной активации антителообразования пока неясен. Возможные причины включают неспецифическую реакцию на антигенный стимул (например, вирусы) или потерю толерантности к аутоантигенам вследствие выпадения супрессорной функции Т-лимфоцитов. В настоящее время активно исследуются механизмы *апоптоза* (запрограммированной гибели клеток), который в норме регулируется рядом белков, в том числе fas и bcl-2. Нарушение регуляции апоптоза может приводить к сохранению аутореактивных лимфоцитов, которые в норме погибают еще до рождения.

Далее, по-видимому, вступают в действие другие механизмы, усиливающие проявления болезни. Выявлены, в частности, нарушения фагоцитарной функции макрофагов и поглощения ими иммунных комплексов. Преобладание женщин среди больных СКВ может быть связано с действием половых гор-

монов; в одном из исследований в постпубертатном периоде у мальчиков и девочек с этим заболеванием были обнаружены повышенные уровни ФСГ и ЛГ и сниженное содержание свободных андрогенов. Для СКВ характерны недостаточность компонентов Cq1, C2 и C4 комплемента, высокая частота нулевых генов C4 и дефекты рецепторов комплемента. Обострение симптомов болезни под воздействием солнечного света объясняется, вероятно, повреждением клеточных ядер с высвобождением ДНК и ее соединением с соответствующими антителами.

На роль генетических факторов указывает частое обнаружение антинуклеарных антител, гипергаммаглобулинемии и аутоиммунных заболеваний у членов семьи больных. У больных в зависимости от их расовой и этнической принадлежности с повышенной частотой встречаются определенные аллели HLA (например, HLA-B8, HLA-DR2 и HLA-DR3). Некоторые лекарственные вещества, особенно противосудорожные и антиаритмические средства и сульфаниламиды, могут вызывать *лекарственный волчаночный синдром*. Одной из причин этого может быть их структурное сходство с гистонами, поскольку во многих таких случаях обнаруживаются антитела к гистонам.

Эпидемиология. По имеющимся данным, распространенность СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения, причем среди белых она встречается реже, чем среди индейцев, выходцев из Азии, латиноамериканцев и афроамериканцев. Как правило, болезнь проявляется после 8-летнего возраста, но описаны случаи ее развития и на первом году жизни. До полового созревания СКВ встречается у девочек почти в 4 раза чаще, чем у мальчиков, а после полового созревания — в 8 раз чаще.

Патогенез. На стенках сосудов в пораженных органах находят фибриноидные отложения, а в паренхиме присутствуют гематоксилиновые тельца, представляющие собой распавшиеся клеточные ядра. Иногда в пораженных тканях присутствуют ревматоидные узелки и гранулемы.

Клинические проявления. Проявления болезни крайне разнообразны (табл. 216.1). У детей чаще всего наблюдается лихорадка, утомляемость, артралгия или артрит и сыпь. Симптомы могут возникать периодически или быть постоянными. Тщательное изучение анамнеза, а также физикальные и лабораторные исследования способствуют ранней диагностике и своевременному началу лечения.

Таблица 216.1

Проявления СКВ

Орган-мишень	Проявления
Общие признаки	Утомляемость, потеря аппетита и массы тела, длительная лихорадка, лимфаденопатия
Опорный аппарат	Артралгии, артрит
Кожа	Эритема типа бабочки, дискоидные высыпания, ливедо (сетчатый рисунок кожи)
Почки	Гломерулонефрит, нефротический синдром, артериальная гипертония, почечная недостаточность
Сердечно-сосудистая система	Перикардит (тампонада сердца)
Нервная система	Судороги, психозы, инсульт, тромбоз мозговых вен, повышение внутричерепного давления, асептический менингит, хорея, множественные когнитивные нарушения, перепады настроения, поперечный миелит, периферический неврит
Легкие	Плевральная боль, легочное кровотечение
Система крови	Иммунная гемолитическая анемия, анемия при хронических заболеваниях, тромбоцитопения, лейкопения

Характерна сыпь (*эритема типа бабочки*) на переносице — от небольшого покраснения до утолщения эпидермиса и шелушащихся пятен (рис. 216.1). Сыпь может провоцироваться солнечным светом и распространяться на все открытые части тела. На слизистых оболочках, особенно на нёбе и в носовой полости, могут появляться язвы (рис. 216.2). Дискоидные высыпания у детей встречаются редко. Однако при СКВ они появляются чаще, чем при только дискоидной красной волчанке. На долю последней у детей приходится 2–3% всех случаев. Другие кожные проявления включают красную пятнистую сыпь (особенно на пальцах, ладонях и стопах), геморрагическую сыпь, ливедо (рис. 216.3) и синдром Рейно. Менее часто наблюдаются поражения кожи, напоминающие псориаз, буллезная сыпь и алопеция.

Костно-мышечные нарушения включают артралгию, артрит, тендинит и миозит. Деформирующий артрит нехарактерен. Повреждение связок может приводить к выраженной разболтанности суставов рук. Как осложнение сосудистых нарушений или кортикостероидной терапии часто развивается остеонекроз.

Поражение серозных поверхностей проявляется плевритом, перикардитом и перитонитом.



Рис. 216.1. Сыпь типа бабочки при СКВ. Проявления колеблются от гиперемии (*А*) до утолщения эпидермиса и шелушащихся пятен (*Б*). См. также цветную вкладку



Рис. 216.2. Эритема на твердом нёбе у больного с СКВ (*Moschella S., Hurley H.* (eds.) Dermatology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1992)

Нередко находят гепатоспленомегалию и лимфаденопатию. К другим нарушениям ЖКТ, обычно связанным с васкулитом, относятся боль в животе, понос, мелена, язвенный колит и гепатит. В сердце патологический процесс может распространяться на все ткани: наблюдаются утолщение клапанов и веррукозный эндокардит (болезнь Либмана–Сакса), кардиомегалия, миокардит, нарушения проводимости, сердечная недостаточность, а также воспаление и тромбоз коронарных артерий. Наблюдаются острые легочные кровотечения, инфильтраты в легких (иногда с присоединившейся инфекцией) и хронический фиброз легочной ткани.



Рис. 216.3. Ливедо. Похожая на тонкое кружево синюшная окраска кожи, свидетельствующая о лабильности сосудов (*Moschella S., Hurley H.* (eds.) Dermatology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1992)



Рис. 216.4. Болезненный аллергический васкулит кожи на правой стопе у 12-летней девочки с СКВ и антифосфолипидным синдромом. Вследствие тромбоза артерии, доказанного ангиографически, развился цианоз большого пальца. Лечение гепарином и кортикостероидами привело к исчезновению симптомов. См. также цветную вкладку

При СКВ страдает как центральная, так и периферическая нервная система (см. табл. 216.1). У многих больных отмечаются потеря памяти и другие когнитивные нарушения, а также тяжелые психические расстройства, вплоть до психозов (по критериям 4-го издания DSM). МРТ и КТ не всегда обнаруживают изменения, хотя с помощью однофотонной изотопной КТ нередко удается выявить аномалии. В любом органе могут возникать артериальные и венозные тромбозы (рис. 216.4), характерные для антифосфолипидного синдрома, которые часто связаны с невынашиванием беременности, ливедо, тромбоцитопенией и синдромом Рейно. Тромбозы сосудов ассоциируются также с присутствием волчаночного антикоагулянта и приобретенной устойчивостью фактора V к протеину С.

Поражения почек проявляются артериальной гипертонией, периферическими отеками, ретинопатией, клиническими признаками электролитных сдвигов, нефрозом или острой почечной недостаточностью.

Диагностика. Диагноз подтверждается клиническими и лабораторными данными, свидетельствующими о мультисистемном заболевании. Для диагноза СКВ необходимо одновременное или последовательное появление 4 из 11 признаков (табл. 216.2). В 1997 г. диагностические критерии были пересмотрены: вместо появления LE-клеток

Таблица 216.2

Критерии диагностики СКВ (пересмотр 1982 г.)

Критерий*	Характеристика
Эритема типа бабочки	Стойкая эритема (плоская или возвышенная) на скулах, обычно не захватывает носогубные складки
Дискоидная сыпь	Выпуклые бляшки с плотно сидящими чешуйками, закрывающими волосяные фолликулы, впоследствии замещаются атрофическими рубцами
Фотосенсибилизация	Сыпь, появляющаяся под действием солнечного света (по данным анамнеза или при осмотре)
Язвы слизистой оболочки полости рта или носоглотки	Обычно безболезненные (выявляются при осмотре)
Артрит	Неэрозивное поражение не менее 2 периферических суставов, проявляющееся их болезненностью, припухлостью и выпотом
Серозит	Плеврит (боль в боку при дыхании в анамнезе, или шум трения плевры при аускультации, плевральный выпот), или перикардит (изменения на ЭКГ или шум трения перикарда, перикардиальный выпот)
Поражение почек	Стойкая протеинурия (> 0,5 г/сут) или более +++ при неколичественном определении или цилиндрурия (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, эпителиальные и смешанные цилиндры)
Неврологические нарушения	Судороги или психозы, не связанные с применением лекарственных средств или метаболическими нарушениями (уремией, кетоацидозом, электролитными сдвигами)
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, или лейкопения (число лейкоцитов < 4000/мкл не менее чем при двух исследованиях крови), или лимфопения (число лимфоцитов < 1500/мкл не менее чем при двух исследованиях крови), или тромбоцитопения (число тромбоцитов < 100 000/мкл)
Иммунные нарушения	Наличие LE-клеток, или повышенный титр антител к нативной ДНК, или наличие антител к Sm-антигену клеточных ядер, или положительные нетрепонемные реакции, сохраняющиеся в течение 6 мес. при отрицательных результатах реакций иммунофлюоресценции — абсорбции и иммобилизации трепонем
Антинуклеарные антитела	Постоянно повышенный титр антинулеарных антител, выявляемых в любое время методом иммунофлюоресценции или эквивалентными методами, не связанный с приемом лекарственных средств, вызывающих лекарственный волчаночный синдром

* Классификация основана на 11 признаках. Для диагностики СКВ необходимо появление (одновременное или последовательное) не менее 4 из них за любой промежуток времени.

Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematous. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271–7.

Предлагается исключить из иммунологических критериев наличие EL-клеток и вместо этого ориентироваться на присутствие антител к фосфолипидам при ложноположительной реакции на сифилис (*Hochberg M. C.* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematous. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725).

(при смешивании сыворотки больного с лейкоцитами здорового человека и ядрами разрушенных клеток) в число критериев включены антитела к кардиолипиновому антигену или положительный результат пробы на волчаночный антикоагулянт. Однако диагностическая значимость такой замены остается недоказанной. Присутствие антинуклеарных антител для диагностики не требуется, хотя они и обнаруживаются в большинстве случаев. При подозрении на СКВ лечение следует начинать даже при наличии менее 4 признаков. Гипокомплементемия не имеет диагностического значения; крайне низкий уровень или полное отсутствие гемолитической активности комплемента могут указывать на недостаточность его компонентов. Для подтверждения диагноза волчаночного нефрита проводят биопсию почек.

Лабораторные исследования. У детей с активной СКВ часто обнаруживается повышенный титр антинуклеарных антител. Однако этот признак нельзя считать диагностическим, поскольку их титр бывает повышенным и в отсутствие каких-либо заболеваний, а также при других болезнях (табл. 216.3). Высокий уровень антител к двухцепочечной ДНК более специфичен и отражает активность СКВ. Общая концентрация комплемента в сыворотке (CH_{50}), а также уровень C3 и C4 также зависят от активности болезни, снижаясь в ее активной стадии. Антитела к Sm-антигену клеточных ядер считаются специфичными для СКВ, но не отражают ее активность. Антитела к Ro- и La-антигенам иногда находят при синдроме Шегрена. При СКВ в сыворотке крови можно обнаружить различные аутоантитела (табл. 216.4). Столь же часто выявляется гипергаммаглобулинемия.

Лечение. Лечение зависит от того, какие органы и в какой степени поражены. Состояние больных оценивают на основании серологических маркеров активности заболевания, в том числе уровня комплемента в сыворотке крови. Применять НПВС следует с осторожностью, поскольку больные СКВ особенно чувствительны к гепатотоксическому действию этих средств. В относительно легких случаях (слабо выраженные кожные симптомы, утомляемость, артрит и артралгия) можно использовать противомалярийное средство гидроксихлорохин.

Больным с тромботическими осложнениями, антителами к фосфолипидам или волчаночным антикоагулянтом по крайней мере на период ремиссии следует назначать антикоагулянты. Препарат выбора — низкомолекулярный гепарин, но можно использовать и варфарин.

Таблица 216.3

Состояния, при которых обнаруживаются антинуклеарные антитела

СКВ	Склеродермия
Лекарственный волчаночный синдром	Инфекционный мононуклеоз
Ювенильный артрит	Хронический активный гепатит
Ювенильный дерматомиозит	Переразгибание суставов
Васкулиты	

Таблица 216.4

Аутоантитела, обнаруживаемые при СКВ

Антитела	Проявления
Антитела к эритроцитам (проба Кумбса)	Гемолитическая анемия
Антитела к фосфолипидам	Антифосфолипидный синдром
Волчаночный антикоагулянт	Нарушения гемостаза
Антитиреоидные антитела	Гипотиреоз
Антитела к Р-белку рибосом	Волчаночный артериит головного мозга

Для ослабления симптомов и блокады продукции антител применяют кортикостероиды, которые улучшают функцию почек и увеличивают выживаемость больных. Однако на фоне приема этих препаратов трудно диагностировать туберкулез. Поэтому перед их назначением всем больным необходимо проводить кожные туберкулиновые пробы. Относительно оптимальных доз и способов введения кортикостероидов существуют разногласия. При системных проявлениях заболевания обычно назначают преднизон внутрь по 1–2 мг/кг/сут дробными дозами. После нормализации уровня комплемента дозу постепенно, на протяжении 2–3 лет снижают, доводя ее до минимально эффективной. Один из способов избежать побочного действия кортикостероидов — принимать их через день. В тяжелых случаях может потребоваться пульс-терапия: на протяжении 3 дней 1 раз сутки в течение 60 мин внутривенно вводят кортикостероид в дозе 30 мг/кг (но не более 1 г). В некоторых клиниках периодическое внутривенное введение кортикостероидов в высоких дозах сочетают с ежедневным приемом их низких доз внутрь. Побочные эффекты кортикостероидной терапии включают артериальную гипертонию, гастрит, катаракты, остеопению и кушингоидный облик.

При тяжелом течении болезни используют и цитотоксические средства. Внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом замедляет прогрессирование волчаночного нефрита, особенно диффузного пролиферативного гломерулонефрита. Однако необходимая продолжительность такого лечения не определена. Циклофосфамид применяют при васкулите, легочном кровотечении и нарушениях ЦНС, не поддающихся кортикостероидной терапии. Для замедления патологического процесса в почках используют и азатиоприн. Последствия длительной цитотоксической терапии, особенно у детей, практически неизвестны. Ее побочные эффекты включают вторичные инфекции, нарушение функции половых желез и, возможно, повышение риска злокачественных опухолей. Применение цитотоксических средств в препубертатном возрасте сопряжено, вероятно, с меньшим риском последующего нарушения половой функции, чем их использование после начала полового созревания.

Эффективность метотрексата, циклоспорина и микофеноловой кислоты остается неизвестной. У взрослых больных с тяжелым течением СКВ испытывают действие гормональной терапии и трансплантации стволовых клеток костного мозга из пуповинной крови. Разрабатываются и биологические препараты, влияющие на продукцию цитокинов.

Анализ мочи не всегда отражает степень поражения почек, и для оценки стадии заболевания иногда требуется биопсия почек. Исследование биоптатов помогает решить, нужно ли добавлять к кортикостероидной еще и иммуносупрессивную терапию (например, циклофосфамид) (см. т. 5, гл. 644). Согласно классификации ВОЗ, выделяют шесть типов волчаночного нефрита. Тип I — отсутствие изменений при световой и электронной микроскопии и иммунофлюоресцентном исследовании. Тип IIA — минимальные отложения иммуноглобулинов и комплемента в мезангии, определяемые методами иммунофлюоресценции. В этих случаях прогноз в отношении функции почек хороший. Тип IIB (мезангиальный гломерулонефрит) — лимфоцитарная инфильтрация мезангия; мезангиальный гломерулонефрит иногда прогрессирует до более обширного поражения почек. Тип III (очаговый и сегментарный пролиферативный гломерулонефрит) — очаговая пролиферация клеток вокруг капилляров с некрозом и лимфоцитарной инфильтрацией; часто приводит к хронической почечной недостаточности. Тип IV (диффузный пролиферативный гломерулонефрит) — бо, льшая часть каждого клубочка заполнена клеточным инфильтратом, наблюдаются пролиферация клеток мезангия и новообразование капилляров одновременно с рубцеванием клубочков. У 50% больных через 10 лет развивается хроническая почечная недостаточность; внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом может снизить риск этого осложнения. Тип V (мембранозная нефропатия) — утолщение стенок капилляров при световой микроскопии, а при электронной микроскопии видны субэпителиальные отложения и утолщение базальной мембраны. Эти изменения сопровождаются протеинурией (которая бывает и при других типах волчаночного нефрита); хроническая почечная недостаточность в таких случаях плохо поддается лечению.

При терапии СКВ важнее всего тщательно и повторно обследовать больных, уделяя особое внимание состоянию почек и серологическим признакам обострения болезни. Быстрое выявление и лечение обострений чрезвычайно важно для улучшения прогноза. СКВ — пожизненное заболевание, требующее постоянного врачебного наблюдения.

Осложнения и прогноз. СКВ у детей раньше считали безусловно смертельным заболеванием. Совершенствование диагностики и лечения привело к тому, что 5-летняя выживаемость в настоящее время превышает 90%. Тем не менее многие больные позднее погибают. К наиболее частым причинам смерти таких больных относятся инфекции, нефрит, поражение ЦНС, легочные кровотечения и инфаркт миокарда. Поздние осложнения, связанные с отложением в тканях иммунных комплексов, могут быть следствием хронической кортикостероидной терапии.

Системная красная волчанка у новорожденных

СКВ у новорожденных обусловлена переносом материнских IgG-аутоантител (обычно к Ro-антигенам клеточных ядер) между 12-й и 16-й неделей беременности. Проявления включают врожденную АВ-блокаду, поражения кожи, гепатит, тромбоцитопению, нейтропению, а также поражения легких и ЦНС. Поражения кожи развиваются после УФ-облучения примерно на 6-й неделе жизни и сохраняются в течение 3–4 мес. Сыпь чаще всего появляется на лице и голове и в 25% случаев остав-

ляет после себя рубцы. Лечение симптоматическое. Большинство проявлений болезни исчезает, но АВ-блокада сохраняется и часто требует электрокардиостимуляции либо после рождения, либо, если блокаду удается выявить у плода, внутриутробно. При СКВ у матери на ЭКГ ребенка, даже в отсутствие симптомов, часто обнаруживается удлинение интервалов *P–R*. В редких случаях наблюдается кардиомиопатия, иногда требующая трансплантации сердца.

СКВ у новорожденных следует отличать от *мультисистемной воспалительной болезни* — редкого синдрома с лихорадкой, сыпью, артропатией, хроническим менингитом, судорогами, увеитом и лимфаденопатией. Этот синдром плохо поддается лечению и обычно требует длительного применения иммуносупрессивных средств.

Литература

Arisaka O., Obinata K., Sasaki H. et al. Chorea as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. A case report of a 10-year-old girl. Clin Pediatr 1984; 23: 298–300.

Barron K. S., Silverman E. D., Gonzales J. et al. Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1993; 36: 348–54.

De Cunto C. L., Liberatore D. I., San Roman J. L. et al. Infantile-onset multisystem inflammatory disease: A differential diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1997; 130: 551–6.

Dungan D. D., Jay M. S. Stroke in an early adolescent with systemic lupus erythematous and coexistent antiphospholipid antibodies. Pediatrics 1992; 90: 96–9.

Eberhard B. A., Laxer R. M., Eddy A. A. et al. Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. J Pediatr 1991; 119: 277–9.

Gazarian M., Feldman B. M., Benson L. N. et al. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. J Pediatr 1998; 132: 109–16.

Hochberg M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.

Lane A. T., Watson R. M. Neonatal lupus. Am J Dis Child 1984; 138: 663–6.

Lehman T. J., Sherry D. D., Wagner-Weiner L. et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. J Pediatr 1989; 114: 1055–60.

Lehman T. J., McCurdy D. K., Bernstein B. H. et al. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. Pediatrics 1989; 83: 235–9.

Lehman T. J., Hanson V., Singsen B. H. et al. The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. J Pediatr 1980; 96: 657–61.

Miller R. W., Salcedo J. R., Fink R. J. et al. Pulmonary hemorrhage in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. J Pediatr 1986; 108: 576–9.

Reed B. R., Lee L. A., Harmon C. et al. Autoantibodies to SS-A/Ro in infants with congenital heart block. J Pediatr 1983; 103: 889–91.

Seaman D. E., Londino A. V. Jr., Kwoh C. K. et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. Pediatrics 1995; 96: 1040–5.

Silverman E. What's new in the treatment of pediatric SLE? J Rheumatol 1996; 23: 1657–60.

Tucker L. B., Menon S., Schaller J. G. et al. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology and outcome. Br J Rheumatol 1995; 34: 866–72.

Uziel Y., Laxer R. M., Blaser S. et al. Cerebral vein thrombosis in childhood systemic lupus erythematosus. J Pediatr 1995; 126: 722–7.

Глава 217
Ювенильный дерматомиозит

Лорен М. Пахман (Lauren M. Pachman)

Ювенильный дерматомиозит, самая частая форма воспалительных миопатий у детей, представляет собой системную ангиопатию с характерными кожными проявлениями и очаговым миозитом, который приводит к прогрессирующей слабости проксимальных групп мышц и требует быстрого начала иммуносупрессивной терапии.

Этиология. Заболевание, по-видимому, провоцируется антигенной стимуляцией у генетически предрасположенных детей — носителей антигена HLA-DQA1*0501. Провоцирующим фактором могут быть эпизодические заболевания, поскольку после них обнаруживаются новые случаи ювенильного дерматомиозита. Свежие случаи этого заболевания связывают с заражением энтеровирусами (вирусом Коксаки B). В Великобритании у больных найдена соответствующая РНК, а в США — повышение титра комплементфиксирующих и нейтрализующих антител. Развитие ювенильного дерматомиозита наблюдалось и после заражения стрептококками группы A. Серологические исследования не обнаруживают связи этого заболевания

с инфекциями, вызываемыми *Toxoplasma gondii*, ВПГ или гепатита В. При исследовании экспрессии генов в мышечной ткани нелеченных больных ювенильным дерматомиозитом (носителей HLA-DQA1*0501) найдена усиленная реакция на ИФН-α и ИФН-β. Это подтверждает мнение о роли антигенной стимуляции иммунного ответа в развитии этого заболевания.

Эпидемиология. Ювенильным дерматомиозитом ежегодно заболевают 3,2 из 1 млн детей. Колебания этого показателя от года к году, по-видимому, одинаковы среди всех расовых групп, но 73% всех случаев приходится на детей белой расы. В среднем заболевание проявляется в 6,7 года. У детей, заболевших до 7-летнего возраста, ювенильный дерматомиозит обычно протекает менее тяжело. В США среди заболевших общее соотношение девочек и мальчиков равно 2,3:1. Миозит у нескольких членов одной и той же семьи наблюдается редко; в семьях больных миозитом не увеличена и частота аутоиммунных заболеваний (в отличие от ювенильного ревматоидного артрита). Сообщения о сезонной зависимости заболевания не подтверждаются, хотя наблюдаются вспышки заболеваемости. Общую распространенность ювенильного дерматомиозита определить трудно, поскольку на легкие кожные проявления и некоторую ограниченность движений часто не обращают внимания. Отдаленные последствия дерматомиозита, протекающего в легкой форме, не изучены.

Патогенез. Предрасположенность к болезни связана, очевидно, с HLA II класса DQA1*0501, который обнаруживается более чем у 80% больных детей в США. Хроническое течение болезни ассоциируется с заменой G на A в положении 308 промоторной области гена ФНО-α. У детей с аллелем ФНО-α 308A, по сравнению с больными без этого аллеля, часто повышена клеточная продукция ФНО-α, болезнь носит хронический характер, им необходима иммуносупрессивная терапия продолжительностью более 36 мес., чаще наблюдается патологическое обызвествление.

Повреждение эндотелиальных клеток предполагаемым антигеном или иммунными комплексами сопровождается активацией комплемента и выделением антигена vWF из поврежденных клеток. Гистологическим подтверждением диагноза служит окклюзия капилляров и артериол с очаговым инфарктом ткани, атрофией волокон по периферии мышечных пучков и лимфоцитарной инфильтрацией. В свежих случаях в мышцах обнаруживается в 4 раза больше NK-клеток (CD56), чем в крови, что указывает на их роль в патогенезе ювенильного дерматомиозита. В пораженных мышцах присутствуют и другие Т-лимфоциты. Количество моноцитов/макрофагов (CD14) коррелирует с уровнем неоптерина (фактора, выделяемого макрофагами и действующего на Т-лимфоциты) в сыворотке крови. Выраженный фиброз мышц приводит к ограничению подвижности. В пораженных участках кожи наблюдаются истончение эпидермиса, отек и воспалительные изменения сосудов дермы.

Клинические проявления. Болезнь обычно развивается постепенно, часто проявляясь такими общими симптомами, как утомляемость, субфебрильная температура, потеря массы тела, артралгия и боль в животе. В 25% случаев первым признаком служит характерная сыпь; еще у 50% больных она появляется одновременно с мышечной слабостью. Сыпь особенно заметна на открытых солнцу частях тела; слабость проксимальных мышц развивается в среднем через 2 мес. после начала заболевания. Лиловая окраска периорбитальной области (*симптом очков*) может распространяться на переносицу (рис. 217.1). Иногда отмечаются отеки вокруг глаз и всего тела. Сыпь может захватывать верхнюю часть туловища, разгибательные поверхности рук и ног, медиальную поверхность лодыжек и ягодицы. В 50–90% случаев наблюдается отек лица и телеангиэктазия век. Хроническое воспаление кожи черепа приводит к частичному облысению. В активном периоде заболевания отмечается гипертрофия и розовое окрашивание кожи кистей и пальцев (*папулы Готтрона*) (рис. 217.2), которая впоследствии атрофируется и обесцвечивается. В отсутствие лечения у детей может развиться миозит с последующим обызвествлением. При более тяжелой форме заболевания появляется диффузная ангиопатия (например, телеангиэктазия ногтевых валиков, инфаркты слизистой оболочки полости рта и кожных складок, язвы на пальцах или в ЖКТ); заживление сопровождается гиперпигментацией или витилиго.

Слабость проксимальных мышц развивается исподволь и распознается обычно тогда, когда ребенку становится трудно подниматься по лестнице, причесываться или вставать со стула. Он не может встать с пола без посторонней помощи и при этом напрягает все тело (*признак Говерса*). Поражаются мышцы шеи (не может поднять голову с подуш-



Рис. 217.1. Сыпь на лице при ювенильном дерматомиозите. Покраснение спинки носа и скул с фиолетовым окрашиванием верхних век. См. также цветную вкладку



Рис. 217.2. Сыпь при ювенильном дерматомиозите. Кожа над пястьем и проксимальными суставами фаланг гипертрофирована и окрашена в бледно-розовый цвет (папулы Готтрона). См. также цветную вкладку

ки) и передней стенки живота (не может сесть); при надавливании на мышцы ощущается боль. Воспаление мышц гортани и глотки приводит к охриплости, ребенок начинает говорить «в нос», с трудом глотает. Дисфагия — плохой прогностический признак, требующий быстрого и активного терапевтического вмешательства. Поражение гладких мышц ЖКТ сопровождается запором; понос и боль в животе могут указывать на скрытое, подчас угрожающее жизни кровотечение. Часто отмечаются нарушения проводимости сердца. Описаны и случаи дилатационной кардиомиопатии. Нередко имеет место лимфаденопатия.

У детей с антителами к антигенам Pm и Scl пальцы часто приобретают вид бамбуковых палочек с потерей эластичности кожи, как при склеродермии. *«Руки механика»* с толстой кожей, разрастанием эпидермиса и ограничением движений — показатель упорной воспалительной миопатии, которая чаще встречается у взрослых больных с тяжелым поражением легочной ткани и присутствием характерных антител (Jo-1) к тРНК-синтетазе.

Менее часто обнаруживаются гепатоспленомегалия, ретинит, ирит, поражение ЦНС с судорогами и депрессией и признаки поражения почек. У взрослых, но не у детей дерматомиозит может быть признаком злокачественной опухоли.

Диагностика. Характерная сыпь способствует ранней диагностике ювенильного дерматомиозита, но ее необходимо отличать от сыпи при других диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, склеродермия или смешанное заболевание соединительной ткани). Для этого определяют специфические антитела и признаки, характерные для каждой из этих болезней. Тщательное исследование капилляров ногтевого ложа обычно позволяет выявить снижение васкуляризации. Оставшиеся капилляры обычно расширены и заканчиваются характерной кустистостью (рис. 217.3).

Если первичные симптомы ограничиваются слабостью, нужно подумать о других причинах миопатии — остром полимиозите, связанном с гриппом, мышечных дистрофиях (включая миопатии Дюшенна и Беккера), миастении, синдроме Гийена–Барре и эндокринных или метаболических нарушениях. Нельзя упускать из виду и инфекций, сопровождающихся поражением мышц, таких как полиомиелит, трихиноз или токсоплазмоз. Преходящий рабдомиолиз с миоглобинурией может быть следствием тупой травмы и синдрома длительного раздавливания. Причинами миозита у детей бывают также вакцинация, лекарственные средства, гормон роста и трансплантация костного мозга, при которой воспаление мышц является одним из проявлений РТПХ (см. гл. 195).

Лабораторные исследования. Повышение проницаемости клеточных мембран в мышцах при-



Рис. 217.3. Капилляры ногтевого ложа при ревматических заболеваниях:

А — нормальные капилляры у здорового ребенка, равномерно распределенные с однообразными петлями; *Б* — капилляры ногтевого ложа у ребенка с ювенильным дерматомиозитом; исчезновение капиллярных конечных петель с обширными бессосудистыми участками; расширенные извитые капилляры, часть которых заканчивается «кустами». Такая картина характерна для больных с ювенильным дерматомиозитом, склеродермией и синдромом Рейно, который может прогрессировать до склеродермии

водит к возрастанию уровней мышечных ферментов (например, креатинкиназы, альдолазы, АсАТ и ЛДГ) в сыворотке. Более чем у 60% больных детей имеются антинуклеарные антитела неизвестной этиологии, но тесты на антитела к антигенам SS-A, SS-B, Sm, рибонуклеопротеиду и ДНК дают отрицательные результаты. Иногда при длительном течении болезни, часто осложненной интерстициальным фиброзом легких, обнаруживаются и другие антитела, например к частице узнавания сигнала (рибонуклеиновой частице, обеспечивающей прохождение через мембрану полипептидов, содержащих сигнальную последовательность). Наличие антител к антигенам Pm и Scl характерно для длительно текущих миопатий с поражением сердца (тахикардией и повышением уровня тропонина). На фоне иммунной гемолитической анемии с отрицательной пробой Кумбса СОЭ обычно остается нормальной, а ревматоидный фактор отсутствует.

Об активации иммунной системы при ювенильном дерматомиозите свидетельствует повышенное количество в крови CD19 В-лимфоцитов (несмотря на общую лимфопению) и увеличенное отношение CD4/CD8-клеток (за счет снижения числа CD8-лимфоцитов, которые скапливаются в мышцах). Примерно в $^2/_3$ случаев находят повышение уровня антигена vWF, который выделяется поврежденными клетками эндотелия, или неоптерина, продуцируемого активированными макрофагами.

С помощью МРТ (Т2-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани) удается определить очаг заболевания для последующей биопсии мышц и ЭМГ (рис. 217.4). Без МРТ оба эти исследования в 20% случаях не дают диагностически значимых результатов. Обширная сыпь и изменения при МРТ нередко выявляются у больных даже с нормальным уровнем мышечных ферментов в сыворотке крови. Данные биопсии мышц обычно дают представление об активности и хронизации заболевания, о чем нельзя судить только по уровню ферментов в крови.

Поперхивание при еде говорит о попадании пищи в гортань. Исследование диффузионной способности легких для CO, которое можно проводить у детей старше 6 лет, позволяет выявить снижение силы дыхательных мышц и фиброз альвеол, сопутствующий другим заболеваниям соединительной ткани. В активной стадии болезни часто находят снижение плотности костей с изменением денситометрических показателей и снижением уровня остеокальцина и витамина D в крови. При рентгенографии черепа обнаруживаются очаги обызвествления.

Лечение. Все дети с ювенильным дерматомиозитом должны даже зимой использовать солн-

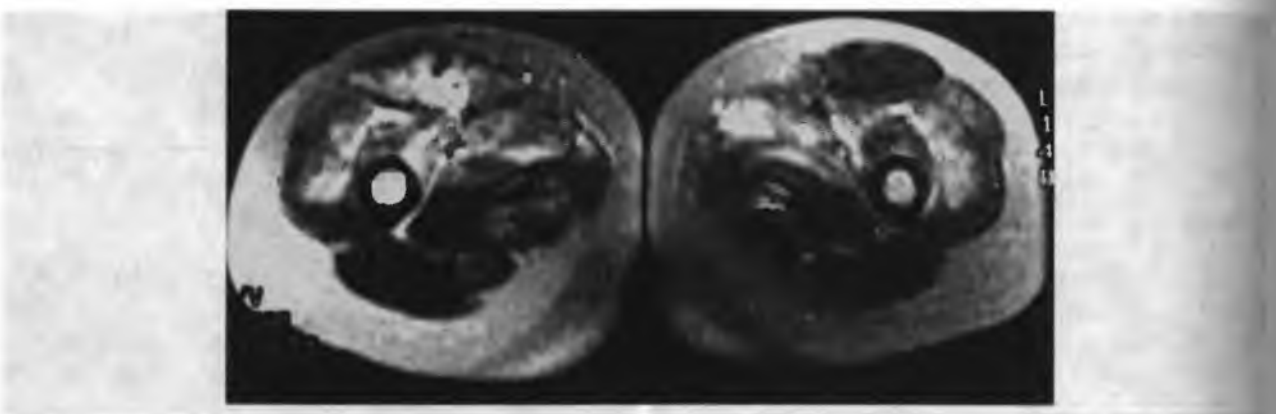


Рис. 217.4. МР-томограмма (Т2-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани) проксимальных мышц ног у ребенка с ювенильным дерматомиозитом при нормальном уровне мышечных ферментов. Имеет место локальная воспалительная миопатия. Белые участки — воспалительная реакция пораженных мышц, более темные — относительно нормальная мышечная ткань. МРТ помогает определить места для диагностической биопсии и ЭМГ

цезащитные средства (без парааминобензойной кислоты), обеспечивающие максимальную защиту от ультрафиолета А и В. Прием витамина D в дозах, рассчитанных на массу тела ребенка, и диета с достаточным содержанием кальция уменьшают степень остеопении и частоту переломов.

Лечебные мероприятия проводят по указаниям опытного педиатра-ревматолога. При одних только легких кожных проявлениях, в отсутствие иммунологических и серологических признаков активного заболевания и цветовой слепоты у родственников можно назначать гидроксихлорохин (максимальная доза — 5 мг/кг/сут) или малые дозы (примерно 1 мг/кг/сут) кортикостероидов внутрь. Чтобы не пропустить начала поражения мышц, необходимо тщательно наблюдать за такими детьми, периодически проверяя их мышечную силу и определяя иммунные показатели и уровень мышечных ферментов в сыворотке крови. Новые очаги поражения мышц можно обнаружить с помощью МРТ.

При минимальном поражении мышц часто достаточно назначать кортикостероиды внутрь (преднизон в дозе 1–2 мг/кг/сут). Однако для быстрой нормализации активности мышечных ферментов используют периодическое внутривенное введение метилпреднизолона. Дополнительная терапия необходима и в тех случаях, когда остаются повышенными показатели воспаления (процент CD19 В-лимфоцитов, уровень неоптерина и антигена vWF). Во избежание желудочного кровотечения обычно назначают и ингибиторы секреции соляной кислоты. Сначала в течение 3 сут проводят внутривенную пульс-терапию кортикостероидами (метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/сут, но не более 1 г/сут); затем метилпреднизолон вводят реже (от 3 до 1 раза в неделю), пока не нормализуются показатели воспаления. Между внутривенными введениями метилпреднизолона больной должен ежедневно получать малые дозы (0,5 мг/кг/сут) преднизона внутрь. Если лабораторные показатели снижаются медленнее, чем ожидалось, можно добавить метотрексат (15–20 мг/м^2) в сочетании с фолиевой кислотой (1 мг в сутки). При отсутствии эффекта метилпреднизолона и метотрексата иногда используют циклофосфамид в дозе 500 мг/м^2 (для защиты мочевых путей его назначают с месной). Иммуносупрессия может приводить к снижению уровня IgG (< 300 мг%), и в этих случаях для предотвращения инфекций внутривенно вводят иммуноглобулин (0,4 г/кг в месяц). Высокие дозы иммуноглобулина вначале могут ослаблять кожные симптомы, но не ясно, сказывается ли это на общем течении заболевания. В упорных случаях иногда помогает циклоспорин, который также может ослаблять первичные кожные проявления болезни. Ингибиторы ФНО-α при хроническом течении заболевания помогают преодолеть скованность движений.

При дисфагии используют мягкую пищу или кормление через назогастральный зонд, пока лечение не восстановит защиту дыхательных путей. В редких случаях приходится прибегать к ИВЛ и трахеостомии или даже к экстракорпоральной мем-

бранной оксигенации. Обширный васкулит ЖКТ может нарушать всасывание питательных веществ и лекарственных средств. В этих случаях требуется парентеральное питание и внутривенное введение лечебных препаратов. Повреждение почек, связанное с выведением больших количеств креатинина, устраняют инфузионной терапией.

Физио- и трудотерапия на ранних стадиях заболевания обеспечивает пассивное растяжение мышц, а после устранения активного воспаления помогает восстановить их силу и объем движений. Постельный режим не показан — вертикальная поза способствует сохранению плотности костей. Психологические проблемы, связанные с ограничением движений, преодолеваются с помощью социальных работников.

Осложнения. Главным осложнением часто бывает аспирационная пневмония, связанная с нераспознанным нарушением глотания жидкой пищи. Инфаркты кишечника могут приводить к перфорации и смерти. Кортикостероиды могут усугублять нарушения ЦНС, проявляющиеся депрессией и перепадами настроения.

Уже в момент постановки диагноза примерно у 20% больных имеются очаги обызвествления, что служит плохим прогностическим признаком. По-видимому, это обусловлено хроническим течением болезни и связано либо с поздним началом лечения, либо с недостаточным подавлением воспалительного процесса. Кальций в виде творожистой массы вначале откладывается в подкожных тканях и фасциях; эти отложения могут рассасываться, но иногда служат очагами инфекции (чаще всего — стафилококковой), которая может приводить к септицемии и смерти. Активная терапия, начатая сразу после установления диагноза, позволяет снизить частоту этого осложнения.

Более чем в 10% случаев хронического ювенильного дерматомиозита развивается частичная липодистрофия. Она также ассоциирована с аллелем ФНО-α 308A и характеризуется:

1) атрофией жировой ткани на конечностях, что придает им чересчур мускулистый вид;
2) acanthosis nigricans;
3) слабостью абдоминальных мышц с выпячиванием живота;
4) нарушением углеводного и жирового обмена.

У девочек могут прекращаться менструации; если заболевание начинается до периода полового созревания, не исключено бесплодие.

Прогноз. До внедрения кортикостероидной терапии 30% больных детей погибали, а еще 30% становились инвалидами. В настоящее время смертность составляет примерно 1%. Хотя ювенильный дерматомиозит относят к хроническим заболеваниям, о последствиях постоянного воспаления сосудов известно очень мало. Активная иммуносупрессивная терапия сократила период выраженных симптомов с 3,5 до менее 1,5 года. В отличие от многих взрослых с воспалительной миопатией, у детей с ювенильным дерматомиозитом, по-видимому, может восстанавливаться нормальное состояние сосудов и мышц, хотя результаты биопсии в отдаленные сроки болезни еще ждут своего анализа. Влияет ли частичная липодистрофия на смертность в зрелом возрасте, неизвестно. В целом новые способы мониторинга воспаления и более активная терапия значительно улучшили прогноз этого заболевания.

Литература

Bohan A., Peter J. B. Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). N Engl J Med 1975; 292: 344–7, 403–7.

Eisenstein D. M., O'Gorman M. R., Pachman L. M. Correlations between change in disease activity and changes in peripheral blood lymphocyte subsets in patients with juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 1997; 24: 1830–2.

Feldman B. M., Reichlin M., Laxer R. M. et al. Clinical significance of specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 1996; 23: 1794–7.

Mejlszenkier J. D., Safran S. E., Healy J. J. et al. The myositis of influenza. Arch Neurol 1973; 29: 441–3.

Mendez E. P., Dyer A., Ramsey-Goldman R. et al. U.S. incidence of JDM 1995–1998 from the NIAMS Registry. Arthritis Care Res 2003 (in press).

Pachman L. M., Hayford J. R., Chung A. et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: Clinical characteristics of 79 children. J Rheumatol 1998; 25: 1198–204.

Pachman L. M., Hayford J. R., Hochberg M. C. et al. New-onset juvenile dermatomyositis: Comparisons with a healthy cohort and children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997; 40: 1526–33.

Reed A. M., Picnorel Y. J., Harwood A. et al. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. Lancet 2000; 356: 2156–7.

Rider L. G., Miller F. W. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am 1997; 23: 619–21.

Tezak Z., Hoffman E. P., Lutz J. L. et al. Gene expression profiling in DQA1*0501 + children with untreated dermatomyositis: A novel model of pathogenesis. J Immunol 2002; 168: 4154–63.

Глава 218
Склеродермия

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Склеродермия, хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризуется фиброзом дермы и артерий легких, почек и ЖКТ. У многих больных обнаруживаются антинуклеарные антитела к центромерному белку топоизомеразе I (SCL-70) и центромерам, что указывает на роль аутоиммунных процессов в патогенезе заболевания. Классификация склеродермии базируется на характере поражений кожи и внутренних органов (бокс 218.1).

◆ **Бокс 218.1.** Классификация склеродермии

Системная склеродермия
- Диффузная: системный распространенный фиброз кожи с поражением проксимальных отделов конечностей, туловища и лица; раннее вовлечение в процесс внутренних органов
- CREST-синдром: системное поражение кожи дистальных отделов конечностей, часто лица, с поздним вовлечением в процесс внутренних органов (не всегда)
- Смешанная: характерные изменения кожи с признаками других диффузных болезней соединительной ткани

Ограниченная склеродермия
- Бляшечная
- Генерализованная бляшечная
- Линейная
  - Лобно-теменная (*coup de saber*)
  - Лентовидная (с поражением конечностей)

Эозинофильный фасциит

Вторичные формы
- Лекарственная
- При отравлениях

Псевдосклеродермия

Uzie Y., Miller M. L., Laxer R. M. Scleroderma in children. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1171.

Эпидемиология. Склеродермия — редкое заболевание. Пик заболеваемости системной склеродермией приходится на возраст 30–50 лет, причем женщины заболевают в 3 раза чаще мужчин. На детский возраст приходится менее 10% всех случаев. Причина болезни неизвестна, но, по-видимому, связана с поражением эндотелия сосудов. Описаны редкие случаи заболевания после воздействия поливинилхлорида, блеомицина и пентазоцина. Развитие склеродермии у взрослых женщин после имплантации искусственных молочных желез может быть простым совпадением, поскольку после вентрикулоперитонеального шунтирования с помощью силиконовых трубок, которое проводится уже много лет, этого не наблюдалось. Ограниченная склеродермия встречается у детей чаще, чем системная. Эти две формы заболевания обычно не переходят друг в друга.

Патогенез. Для склеродермии характерна деструкция сосудистого эндотелия с утолщением базальной мембраны. На ранних стадиях болезни происходит инфильтрация дермы лимфоцитами, макрофагами, тучными и плазматическими клетками и эозинофилами. Факторы, выделяемые активированными тромбоцитами, могут играть роль в развитии синдрома Рейно и пролиферации фибробластов, что приводит к усилению синтеза коллагена и фиброзу дермы, подкожного жирового слоя, а иногда и мышц.

Повреждение эндотелиальных клеток сосудов каким-то неизвестным фактором (или, возможно, вследствие субклинической РТПХ при сохранении в организме клеток материнского происхождения) сопровождается повышенной экспрессией молекул адгезии на их поверхности. Эти молекулы удерживают тромбоциты и воспалительные клетки, приводя к таким изменениям сосудов, которые проявляются синдромом Рейно, реноваскулярной гипертонией и легочной гипертензией. Лимфоциты, скапливающиеся в очагах повреждения сосудов, могут продуцировать аутоантитела, после чего из крови в пораженные ткани мигрируют макрофаги и другие воспалительные клетки. Эти клетки выделяют ИЛ-1, под действием которого тромбоциты начинают продуцировать тромбоцитарный фактор роста. Последний вместе с другими молекулами стимулирует пролиферацию фибробластов и усиление синтеза коллагена, что и приводит к фиброзу.

Клинические проявления. Синдром Рейно (спазм артерий пальцев) может проявляться за много месяцев и даже лет до обширных поражений кожи и внутренних органов. На холоде происходит спазм артерий пальцев рук и ног, а иногда ушей и кончика носа. Синдром Рейно протекает в три стадии: бледность, цианоз и эритема. Для диагностики этого нарушения достаточно двух из них. Спазмы продолжаются минуты или часы.

Системная склеродермия. Развитию хронического фиброза часто предшествует стадия отека, которая может длиться несколько месяцев. Вначале опухают пальцы и тыльные поверхности кистей рук, а иногда и лицо. Спадая, отеки оставляют после себя натянутую кожу. Отек кистей обычно распространяется на предплечья. Атрофия подкожной клетчатки на лице приводит к сужению ротового отверстия с уменьшением расстояния между верхними и нижними зубами, даже когда рот широко открыт (рис. 218.1). Изъязвление кожи в местах давления на нее (например, на локтях) иногда сопровождается обызвествлением подкожной клетчатки. Позднее атрофированная кожа приобретает лосняшийся вид. При тяжелом синдроме Рейно на кончиках пальцев могут появляться язвы (рис. 2-18.2). Дистальные фаланги подвергаются *акроостеолизу*. Пальцы с натянутой кожей заостряются (*склеродактилия*), и в конце концов развиваются вторичные сгибательные контрактуры, резко ограничивающие подвижность пальцев (рис. 218.3). Позднее из-за слабости и атрофии мышц могут развиться сгибательные контрактуры локтевых, тазобедренных и коленных суставов. К другим последствиям хронической склеродермии относится истончение эпидермиса, облысение и снижение потоотделения. Гиперпигментированные пятна в окружении атрофических обесцвеченных участков придают некоторым повреждениям кожи вид соли с перцем. С годами возможна нормализация структуры одних пораженных участков кожи с одновременным фиброзом других.



Рис. 218.1. Изменения лица 16-летнего мальчика со склеродермией. Небольшой рот, сморщенные губы, тонкий нос и гиперпигментация шеи (*Uziel Y., Miller M. L., Laxer R. M.* Scleroderma in Children. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1177.)



Рис. 218.2. Мелкие рубцы на подушечках пальцев с атрофией подкожной клетчатки вследствие ишемии у 15-летнего мальчика со склеродермией (*Uziel Y., Miller M. L., Laxer R. M.* Scleroderma in Children. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1178)



Рис. 218.3. Руки 10-летней девочки со склеродермией: невозможность сжать кулаки (*Uziel Y., Miller M. L., Laxer R. M.* Scleroderma in Children. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1176)

В легких в процесс вовлекаются как артерии, так и интерстициальная ткань, что может закончиться одышкой и правожелудочковой недостаточностью. На ранних стадиях болезни рентгенография грудной клетки не всегда выявляет нарушения, их удается обнаружить только при исследовании легочной функции (определения диффузионной способности легких для CO) или с помощью КТ высокого разрешения.

Склеротические изменения могут развиваться и в других органах. Поражение почечных артерий приводит к хронической гипертонии или эпизодическим резким подъемам АД. Фиброз стенок пищевода сопровождается его расширением и дисфагией. Расширение петель кишечника может нарушать процессы всасывания и общее развитие ребенка. При фиброзе сердца наблюдаются аритмии, гипертрофия желудочков и снижение насосной функции органа.

Фиброз может распространяться только на кожу дистальных отделов конечностей, лица и шеи. На кончиках пальцев, лице, груди и внутренней поверхности губ появляются телеангиэктазии. *Синдром CREST* включает следующие признаки: обызвествление (кальциноз), синдром Рейно, нарушение перистальтики пищевода, склеродактилию и телеангиэктазию. У некоторых больных с этим синдромом развивается тяжелая легочная гипертензия.

Ограниченная и лентовидная склеродермия. При локализованной склеродермии обычно поражается только кожа; системный склероз развивается редко. *Кольцевидная, или ограниченная, склеродермия* у детей характеризуется отдельными пятнами, чаще всего на лице. Первые воспалительные проявления сменяются плотными депигментированными и атрофическими очагами. При *лентовидной склеродермии* фиброз захватывает кожу конечностей, иногда по всей их длине, и может распространяться на мышцы. В некоторых случаях происходит полная потеря мышечной ткани между кожей и костью. Одна нога становится короче другой, развиваются сгибательные контрактуры суставов (рис. 218.4), а также деформации лица и лобно-теменной области, что может потребовать оперативного вмешательства.



Рис. 218.4. Обширная лентовидная склеродермия; укорочение и сгибательные контрактуры левой ноги. Кожа имеет лоснящийся вид с участками гиперпигментации и витилиго

Диагностика. Склеродермию следует подозревать в случаях развития синдрома Рейно с последующей склеродактилией. Если синдром Рейно сохраняется многие годы без классических проявлений болезни, необходимо проверить наличие в сыворотке кровиантинуклеарных антител (особенно к антигену SCL-70). Снижение диффузионной способности легких для CO позволяет предположить субклинический фиброз легочной ткани, что можно подтвердить данными КТ высокого разрешения. Капилляроскопия ногтевых валиков при синдроме Рейно выявляет потерю капилляров или их патологическое расширение (ангиопатию) задолго до появления других признаков заболевания (см. рис. 217.3).

Согласно критериям диагностики склеродермии у взрослых (бокс 218.2), для диагноза этого заболевания необходимо присутствие единственного главного признака (склеротического поражения кожи выше пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов) или двух из трех второстепенных признаков. У таких больных нужно исследовать функцию внешнего дыхания, проверить подвижность пищевода (с контрастом) и провести ЭхоКГ для выявления легочной гипертензии.

Дифференциальная диагностика. Проявления, сходные со склеродермией, характерны и для ряда других заболеваний. Акроцианоз без бледности или рефлекторной гиперемии наблюдается при легочной гипертензии, нервной анорексии или обморожении. Диффузный отек пальцев, распространяющийся на тыльную поверхность кисти, может иметь место при геморрагическом васкулите или аллергических реакциях. У больных с ювенильным

◆ **Бокс 218.2.** Диагностические критерии склеродермии*

Главный критерий

Проксимальная склеродермия: типичные склеротические изменения кожи (натянутость, утолщение, индурация, за исключением ограниченных форм склеродермии) проксимальнее пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов

Второстепенные критерии

Склеродактилия: склеротические изменения кожи пальцев

Точечные рубцы на подушечках пальцев вследствие ишемии

Двусторонний фиброз корней легких, не связанный с первичным легочным заболеванием

* Диагноз склеродермии требует наличия главного признака или двух из трех второстепенных.

Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581.

ревматоидным артритом опухают только суставы пальцев. Сгибательные контрактуры в этих случаях обусловлены хроническим тендинитом, кожа остается интактной. РТПХ после трансплантации костного мозга (см. гл. 195) проявляется покраснением лица и дистальных отделов конечностей, склеротическими изменениями кожи, гепатитом и поносом.

При *болезни Рейно* одноименный синдром не сменяется склеротическими изменениями кожи или внутренних органов. В этих случаях антитела к антигену SCL-70 и другие аутоантитела обычно отсутствуют, тяжесть симптомов со временем не меняется. Мышечная слабость (иногда в сочетании со сгибательными контрактурами) у больных с кожными проявлениями, сходными с ранними признаками склеродермии, может указывать на ювенильный дерматомиозит или перекрестные синдромы, при которых выявляются отдельные элементы сразу нескольких диффузных болезней соединительной ткани (например, СКВ, дерматомиозит, артрит и склеродермия).

Проявления *эозинофильного фасциита* напоминают признаки ограниченной склеродермии. Однако для этой формы заболевания характерны выраженная эозинофилия, повышенная СОЭ и, иногда, гипергаммаглобулинемия. Диагноз подтверждается данными биопсии всей толщи кожи с захватом мышечных фасций: обнаруживается преимущественно эозинофильная воспалительная инфильтрация дермы и фасций. Эозинофильный фасциит редко прогрессирует до системной склеродермии. Кортикостероидная терапия обычно ослабляет проявления фасциита и препятствует их дальнейшему развитию. В некоторых случаях все же отмечается выраженный фиброз, поражающий конечности по всей их длине. Имеются отдельные данные, свидетельствующие о возможности предотвращения этого осложнения с помощью метотрексата.

Термин *«псевдосклеродермия»* объединяет различные состояния, характеризующиеся очаговым или диффузным фиброзом кожи в отсутствие других проявлений склеродермии. Такие изменения, равно как и экзематозные высыпания, могут наблюдаться при фенилкетонурии. *Склередема* (*болезнь Бушке*) представляет собой остро возникающее транзиторное состояние, обычно после инфекционных заболеваний (особенно стрептококковой этиологии), при котором очаговые склеротические изменения кожи появляются на шее и плечах и часто распространяются на лицо, туловище и руки. Через несколько месяцев они обычно исчезают самопроизвольно.

Лабораторные исследования. Отражением воспаления на ранних стадиях системной склеродермии является анемия и (иногда) эозинофилия. Неспецифическим признаком воспаления может быть и повышенный уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. Часто обнаруживаются антинуклеарные антитела (к ядрышкам или белковым компонентам клеточных ядер). Особенно характерны для склеродермии антитела к антигену SCL-70 (топоизомеразе I) и к центромерам. Присутствие антител, типичных для СКВ (антитела к ДНК) или для смешанного заболевания соединительной ткани (антитела к рибонуклеопротеиду), позволяет предполагать перекрестный» синдром. На ранних стадиях болезни может возрастать уровень антигена vWF (маркера повреждения эндотелия сосудов). При ограниченной склеродермии обычно находят лишь антинуклеарные антитела (антитела к антигену SCL-70 и к центромерам обнаруживаются гораздо реже, чем при системной форме заболевания) и иногда эозинофилию.

Лечение. Специфических средств лечения не существует, хотя на ранних стадиях болезни иммуносупрессивные препараты (метотрексат и кортикостероиды) помогают ограничить воспалитель-

ный процесс. На более поздних стадиях кортикостероиды неэффективны и могут лишь усугублять артериальную гипертонию. Вспомогательные лечебные мероприятия включают физио- и трудотерапию (для преодоления сгибательных контрактур и сохранения мышечной силы), а в отдельных случаях — использование эластичных шин.

Если, несмотря на защиту рук от холода (например, меховые перчатки), синдром Рейно сохраняется, применяют антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналприл) и мазь с нитроглицерином, что позволяет предотвратить изъязвление пальцев. Парентеральное введение простагландина E_1 (алпростадила) может снизить риск гангрены и самоампутации концов пальцев.

Осложнения. Синдром Рейно грозит гангреной и самоампутацией пальцев. Поражение артерий может приводить также к разрыву пищевода, реноваскулярным гипертоническим кризам и легочной гипертензии с формированием легочного сердца. Склероз паренхимы легких и легочная гипертензия лежат в основе хронической легочной недостаточности. При поражении ЖКТ возможно нарушение процессов всасывания и отставание в развитии. Патология почек и хроническая легочная гипертензия могут быть причиной смерти.

Прогноз. Течение склеродермии непредсказуемо, ее первые признаки и симптомы не имеют прогностического значения. В ряде случаев состояние больных в течение многих лет остается стабильным без появления новых изменений кожи и внутренних органов. В других случаях заболевание неумолимо прогрессирует, больные погибают в детском возрасте или позднее от тяжелых сосудистых поражений легких, сердца или почек.

Литература

Garty B. Z., Athreya B. H., Wilmott R. et al. Pulmonary functions in children with progressive systemic sclerosis. Pediatrics 1991; 88: 1161–7.

Gerbracht D. D., Steen V. D., Ziegler G. L. et al. Evolution of primary Raynaud phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease. Arthritis Rheum 1985; 28: 87–92.

Michels H. Course of mixed connective tissue disease in children. Ann Med 1997; 29: 359–64.

Nelson A. M. Localized scleroderma including morphea, linear scleroderma, and eosinophilic fasciitis. Curr Probl Pediatr 1996; 26: 318–24.

Seely J. M., Jones L. T., Wallace C. et al. Systemic sclerosis: Using high-resolution CT to detect lung disease in children. AJR Am J Roentgenol 1998; 170: 691–7.

Sheiner N. M., Small P. Isolated Raynaud's phenomenon – A benign disorder. Ann Allergy 1987; 58: 114–7.

Глава 219
Болезнь Бехчета

Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Болезнь Бехчета — полиорганное воспалительное заболевание, клиническая картина которого складывается из афтозного стоматита и поражения половых органов (рецидивирующие язвы), глаз (увеит или иридоциклит) и кожи (узловатая эритема, пустулезный васкулит). Кроме того, наблюдаются неврологические расстройства, артрит, тромбофлебит и нарушения ЖКТ. В редких случаях развиваются лихорадка, орхит, миозит, перикардит, нефрит, спленомегалия и амилоидоз. Болезнь распространена в странах Средиземноморья и Азии, в Европе и США она встречается относительно редко. На детский возраст приходится не более 5% всех случаев болезни Бехчета.

Этиология неизвестна, хотя установлена ассоциация этой болезни с HLA-B5 и HLA-B51. Описано несколько случаев транзиторной неонатальной болезни Бехчета у потомства матерей, страдающих этим заболеванием, что позволяет предполагать патогенетическую роль нарушений гуморального иммунитета. Основная патология — воспаление стенок мелких и средних артерий с клеточной инфильтрацией, что приводит к фибриноидному некрозу (некротическому васкулиту) с сужением и облитерацией просвета сосудов. Иногда поражаются и крупные сосуды — аорта и легочная артерия.

Заболевание *протекает* с периодическими обострениями и ремиссиями разной длительности. Болезненные язвы (диаметром 2–10 мм в окружении гиперемированной ткани) на слизистой оболочке полости рта, носа и верхних дыхательных путей сохраняются в течение нескольких дней или недель, а затем заживают, не оставляя рубцов. Они бывают как одиночными, так и множественными. Аналогичные поражения возникают и на слизистых оболочках половых органов, но

после их заживления могут оставаться рубцы. У большинства больных наблюдаются узловатая эритема, псевдофолликулит, папуло-пустулезная или угревая сыпь. Об изменении чувствительности кожи (патергии) свидетельствует появление красных стерильных пустул через 24–48 ч после укола иглой. Поражения глаз, включая иридоциклит и хориодит (ретинальный васкулит), у детей встречаются реже, чем у взрослых, но протекают тяжелее и могут приводить к слепоте. Часто возникает острый рецидивирующий полиартрит с асимметричным поражением крупных суставов. На поздних стадиях болезни могут развиваться менингоэнцефалит, невриты черепных нервов и психозы. Неврологические нарушения являются плохим прогностическим признаком.

Лабораторные исследования не имеют диагностического значения, хотя выявление HLA-B5 или HLA-B51 подтверждает диагноз.

Лечение основано на эпизодических наблюдениях. Имеются отдельные сообщения об успешном применении при болезни Бехчета кортикостероидов, колхицина, хлорамбуцила, азатиоприна и циклоспорина. Колхицин у детей оказался более эффективным, чем у взрослых, особенно при язвах слизистой оболочки полости рта, кожных высыпаниях, артрите, а иногда и при поражении глаз. Недавно отмечена высокая эффективность талидомида при тяжелых язвах слизистой оболочки полости рта и половых органов, не поддающихся лечению другими средствами. Свое место в терапии болезни Бехчета могут найти и антитела к ФНО-α.

Литература

International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078–80.

Kan J. A., Shah V., Dillon M. J. Behçet's disease in UK children: Clinical features and treatment including thalidomide. Rheumatology 2001; 40: 933–8

Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri S. A. et al. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. J Pediatr 1998; 132: 721–5.

Krause I., Uziel Y., Guedj D. et al. Childhood Behçet's disease: Clinical features and comparison with adult-onset disease. Rheumatology 1999; 38: 457–62.

Lang B. A., Laxer R. M., Thorner P. et al. Pediatric onset of Behçet's syndrome with myositis: Case report and literature review illustrating unusual features Arthritis Rheum 1990; 33: 418–25.

Глава 220
Синдром Шегрена

Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Синдром Шегрена, хроническое аутоиммунное заболевание, характеризуется инфильтрацией слюнных и слезных желез лимфоцитами и плазматическими клетками, что приводит к ксерофтальмии (сухости глаз, или сухому кератоконъюнктивиту), ксеростомии (сухости слизистой оболочки полости рта) и сопутствующим проявлениям заболеваний соединительной ткани. Это заболевание встречается у женщин (обычно в возрасте 35–45 лет) в 9 раз чаще, чем у мужчин. В педиатрической практике оно наблюдается редко, хотя в литературе описано более 50 случаев синдрома Шегрена у детей. Существуют критерии диагностики синдрома Шегрена у взрослых; недавно такие критерии были предложены и для детей.

Клинические проявления связаны с нарушением секреторной функции эпителиальных поверхностей глаз, рта, носа, гортани, трахеи, влагалища и кожи. Это приводит к светобоязни, жжению и зуду глаз, нарушению зрения, болезненному одно- или двустороннему увеличению околоушных желез, потере вкусовых ощущений, кариесу, дисфагии, образованию складок на языке и заедам. Симптомы ксеростомии у детей встречаются реже, чем у взрослых, что свидетельствует о медленно прогрессирующем течении синдрома Шегрена. Дополнительные проявления включают потерю обоняния, носовые кровотечения, охриплость, хронический средний отит, а также нарушение внешнесекреторных функций легких, печени и желчного пузыря, поджелудочной железы, ЖКТ и почек.

Помимо нарушения внешнесекреторных функций, проявления синдрома Шегрена могут быть связаны с воспалительным поражением сосудов (кожи, мышц, суставов, серозных оболочек, нервной системы), невоспалительной их патологией (синдром Рейно), выделением медиаторов воспаления (снижение числа клеток крови, утомляемость и лихорадка) и аутоиммунными процессами (тиреоидит). Поскольку моноклональная пролиферация В-лимфоцитов происходит главным образом в лимфоцитарных очагах слюнных желез или в паренхиме внутренних органов, у взрослых встре-

чаются лимфопролиферативные формы синдрома Шегрена с риском злокачественной лимфомы. Паротит в качестве начального проявления этого синдрома скорее характерен для детей, чем для взрослых. Однако у взрослых больных значительно чаще обнаруживаются антинуклеарные антитела и поражения суставов.

Синдром Шегрена может быть изолированным (*первичный синдром Шегрена*) или сопровождаться другими ревматическими заболеваниями. Чаще всего он сочетается с СКВ или смешанным заболеванием соединительной ткани, иногда — с ювенильным ревматоидным артритом. В 50% случаев он на много лет предшествует сопутствующим аутоиммунным заболеваниям. Волчаночный синдром у новорожденного может быть следствием синдрома Шегрена у матери.

Диагноз основывают на клинической картине и подтверждают биопсией губ или желез (очаги лимфоидной инфильтрации). Характерны криоглобулинемия, повышение СОЭ, присутствие ревматоидного фактора и антител к ядерным антигенам Ro/SS-A и La/SS-B. Недавно показано, что надежным маркером синдрома Шегрена у детей являются аутоантитела к α-фодрину. Нарушение слезоотделения выявляют с помощью *пробы Ширмера* (размер влажного пятна на полоске фильтровальной бумаге не превышает 5 мм). Диагностическое значение могут иметь результаты МРТ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc и сиалографии.

Синдром Шегрена у детей следует *дифференцировать* от хронического рецидивирующего паротита, инфекционного паротита и опухолей. При всех этих заболеваниях сухость рта и глаз, сыпь, артралгия и антинуклеарные антитела, как правило, отсутствуют.

Лечение симптоматическое. Назначают искусственные слезы, мятные таблетки и обильное питье. При тяжелых функциональных нарушениях и угрожающих жизни осложнениях показаны кортикостероиды с дополнительными иммуносупрессивными средствами или без них.

Литература

Anaya J. M., Ogawa N., Talal N. Sjögren's syndrome in childhood. J Rheumatol 1995; 22: 1152–8.

Manthrope R., Asmussen K., Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome: Diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. J Rheumatol 1997; 24 (Suppl. 50): 8–11.

Bartunkova J., Sediva A., Vencovsky J. et al. Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: Proposal for diagnostic criteria. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 381–6.

Maeno N., Takei S., Imanaka H. et al. Ami-alpha-fodrin antibodies in Sjögren's syndrome in children. J Reumatol 2001; 28: 860–4.

Глава 221
Периодическая болезнь

Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Периодическая болезнь, или средиземноморская семейная лихорадка, — наследственное заболевание. Для нее характерны кратковременные острые и самопроизвольно исчезающие подъемы температуры тела, периоды полисерозита, возобновляющегося с нерегулярными интервалами, а также амилоидоз (см. гл. 222), который в отсутствие лечения приводит к тяжелой почечной недостаточности. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Болезнь встречается главным образом у выходцев из Средиземноморья — евреев-сефардов, турок, армян и арабов, среди которых частота носительства патологического гена достигает 20%. Среди греков, испанцев и итальянцев она несколько ниже. У евреев-ашкенази, немцев и англосаксов периодическая болезнь наблюдается редко, а среди других этнических групп встречается лишь спорадически.

В 63–68% случаев первые *клинические проявления* возникают до 5-летнего возраста, в 90% случаев — до 20-летнего. Самый ранний возраст начала заболевания — 6 мес. Типичные острые периоды продолжаются 1–4 сут, сопровождаясь лихорадкой и симптомами перитонита (90%), артрита или артралгии (85%) и плеврита (20%). Перикард и влагалищная оболочка яичка поражаются редко. К редким проявлениям заболевания относятся также напоминающая рожу эритема кожи, миалгия, спленомегалия, поражение мошонки и ЦНС, геморрагический васкулит и гипотиреоз. У 30–50% больных в отсутствие лечения развивается АА-амилоидоз почек. Протеинурия за несколько месяцев или лет прогрессирует до нефротического синдрома и почечной недостаточности. Смерть наступает от инфекций, тромбоэмболии или уремии. Амилоидоз наиболее характерен для евреев-сефардов и турок. У армян он развивается реже. Однако

среди жителей Армении его частота значительно выше, чем среди армян США. Это указывает на роль факторов окружающей среды в патогенезе амилоидоза.

Ген периодической болезни был картирован в небольшом сегменте короткого плеча хромосомы 16 (p13,3) между генами поликистоза почек и синдрома Рубинстайна–Тейби. Затем двум исследовательским группам (международной и французской) удалось выделить и клонировать этот ген, получивший название *MEFV*. Он принадлежит к семейству генов RoRet, насчитывает примерно 10 тыс. пар оснований и содержит 10 экзонов. Его транскрипт (3,7 тыс. пар нуклеотидов) кодирует состоящий из 781 аминокислот белок *пирин* (от греч. «огонь»), или *марenострин* (от лат. «наше море»), который экспрессируется в миелоидных клетках. Обнаружено более 29 мутаций гена *MEFV*, большинство которых локализуется в последнем экзоне. Все ли они ассоциированы с периодической болезнью, неясно. Почти у 70% больных средиземноморского происхождения встречаются те или иные из пяти наиболее частых мутаций (M694V, V726A, M694I, M680I и E148Q). Анализ гаплотипов и мутаций среди носителей дефектов показывает, что, происходя от общего предка, они в течение столетий разделились. Наиболее частая миссенс-мутация — метионин-694-валин (M694V) — встречается в 20–67% случаев и ассоциируется с тяжелым течением заболевания и высокой частотой амилоидоза. На 2-м месте находится мутация валин-726-аланин (7–35%), ассоциирующаяся с более легким течением болезни и меньшей частотой амилоидоза. Таким образом, фенотипические различия болезни могут определяться разными мутациями. Клонирование и идентификация гена периодической болезни сделали возможной ее диагностику даже там, где она встречается редко и мало знакома врачам. Генетический скрининг (с помощью ПЦР) теперь проводят в ряде лабораторий. Однако в таких лабораториях обычно определяют только 5–10 наиболее частых мутаций, пропуская более редкие. Поэтому диагностика периодической болезни все еще основывается на клинической картине, а генетические исследования проводят лишь для подтверждения диагноза.

Патогенез обострений болезни остается мало изученным, хотя имеются сообщения о некоторых иммунных нарушениях. Особый интерес представляют данные о недостаточности ингибитора (инактивирующего фермента) C5a. Компонент комплемента C5a — анафилатоксин, обладающий высокой хемотаксической активностью. В норме небольшие количества C5a, попадающие в серозные полости, нейтрализуются инактивирующим ферментом еще до того, как вызовут воспаление. Одна из гипотез патогенеза периодической болезни заключается в том, что недостаточность ингибитора C5a (вследствие аномальности пирина) обусловливает накопление его в серозных полостях, что и лежит в основе острых приступов заболевания. Дальнейшее изучение функции пирина должно пролить свет на его взаимодействие с другими белками, принимающими участие в воспалительной реакции.

Приступы периодической болезни можно предотвратить приемом колхицина в дозе 0,02–0,03 мг/кг (максимум 2 мг) в сутки. Суточную дозу принимают за 1 или 2 раза. Лечение колхицином снижает не только частоту приступов, но и риск амилоидоза, а также уменьшает степень уже имеющегося амилоидоза. Прием колхицина во время беременности, по-видимому, не опасен ни для матери, ни для плода.

В последнее время обнаружено по крайней мере три других синдрома периодической лихорадки, которые следует отличать от периодической болезни. **Гипер-IgD периодический лихорадочный синдром (HIDS)** — аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся преимущественно в семьях европейского происхождения (голландцев, французов). В его основе лежат мутации гена мевалонаткиназы, локализованного на хромосоме 12 (участок q24). Приступы лихорадки продолжаются более 14 сут и сопровождаются увеличением шейных лимфатических узлов, болью в животе, сыпью, артралгией/артритом и иногда спленомегалией. В крови возрастает уровень белков острой фазы воспаления и IgD (> 100 ЕД/мл). Специфические методы лечения неизвестны, хотя иногда помогают глюкокортикоиды. **Периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAPS),** ранее носил другие названия: семейная ирландская лихорадка, семейная периодическая лихорадка и аутосомно-доминантная повторяющаяся лихорадка. Описано лишь несколько случаев этого синдрома в семьях ирландского и шотландского происхождения. В основе лежат мутации гена, расположенного на хромосоме 12 (участок p13) и кодирующего рецептор ФНО 1-го типа. У больных возникают кратковременные (4–6 сут) подъемы температуры, сопровождающиеся болью мышц живота. Могут иметь место сыпь, конъюнктивит

и односторонний периорбитальный отек. Иногда возрастает содержание белков острой фазы воспаления, но наиболее специфичный признак — низкий уровень растворимого рецептора ФНО 1-го типа в сыворотке крови. Для лечения применяют глюкокортикоиды. Показана терапевтическая эффективность этанерцепта (рекомбинантного рецептора ФНО). Недавно описано заболевание, названное синдромом **периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом (PFAPA)**. У некоторых больных наблюдалась и артралгия. В большинстве случаев симптомы исчезали уже после однократного приема преднизона (1–2 мг/кг). Обычно этот синдром развивается до 5-летнего возраста и через 4–8 лет самопроизвольно исчезает. Неясно, имеет ли он инфекционную природу или связан с иммуногенетическими нарушениями.

Литература

Babior B. M., Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene-cloned at last. N Engl J Med 1997; 337: 1548–9.

Drenth J. P., van der Meer J. W. Hereditary periodic fever. N Engl J Med 2001; 348: 1748–57.

Gedalia A., Adar A., Gorodischer R. Familial Mediterranean fever m children. J Rheumatol Suppl 1992; 19: 1–9.

Hull K. M., Drewe E., Aksentijevich I. et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Emerging concept of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 349–68.

The International FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 1997; 90: 797–807.

Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever mutations. Eur J Hum Genet 2001; 9: 473–83.

Глава 222
Амилоидоз

Эбрахам Гедалия (Abraham Gedalia)

Термин «амилоидоз» объединяет группу заболеваний, характеризующихся отложением **амилоида** (вещества, состоящего из нерастворимых фибриллярных белков) во внеклеточном пространстве. Это внешне гомогенное эозинофильное вещество окрашивается конго красным. При исследовании с помощью поляризационного микроскопа видно, что оно состоит из характерных двояко преломляющих нитей зеленого цвета. Микроскопические фибриллы амилоида биохимически гетерогенны; в их состав входит не менее 15 различных белков. Однако во всех амилоидных отложениях содержится один и тот же нефибриллярный компонент — **сывороточный амилоид Р.** Отложения амилоида могут не иметь явных последствий, но в конце концов обычно приводят к нарушению функции органов. Характер нарушений зависит от состава амилоида. Клинический диагноз амилоидоза, как правило, возможен лишь на поздних стадиях процесса.

Различают **системные амилоидозы** (полиорганные заболевания), в том числе первичный, вторичный, семейный и диализный, и **локальные амилоидозы**. Последние связаны со старением и сахарным диабетом и поражают **отдельные органы**, например эндокринные железы. Чаще всего встречаются первичный идиопатический амилоидоз и миеломная болезнь. Амилоид в этих случаях состоит из фрагментов легких цепей моноклональных иммуноглобулинов (AL-амилоидоз). При вторичном, или реактивном амилоидозе, развивающемся при периодической болезни и хронических воспалительных заболеваниях, откладывается амилоидный А-белок (АА-амилоидоз). При амилоидозах, связанных со старением (например, при болезни Альцгеймера) и некоторыми формами редких семейных заболеваний, в состав амилоида входят другие белки.

У детей первичный амилоидоз встречается крайне редко. Вторичный же, как отмечалось выше, развивается при периодической болезни и хронических воспалительных заболеваниях — ювенильном ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, язвенном колите, туберкулезе, муковисцидозе и др. АА-белок, выделяемый из амилоида, в таких случаях представляет собой N-концевой фрагмент сывороточного АА-белка. Последний принадлежит к белкам острой фазы воспаления, что делает понятным нарастание его количества и развитие вторичного АА-амилоидоза в перечисленных случаях. Для других воспалительных заболеваний (например, СКВ или дерматомиозита), при которых периоды воспаления продолжаются менее длительно, вторичный АА-амилоидоз нехарактерен. Вторичный амилоидоз при ювенильном ревматоидном артрите наблюдается почти у 10% детей из европейских стран и редко встречается как осложнение тех же заболеваний у детей США

и Канады. Причина такого различия неизвестна, но определенную роль могут играть факторы окружающей среды. Вторичный амилоидоз обычно возникает через несколько лет после начала воспалительного процесса и проявляется анемией, поносом, гепатоспленомегалией, протеинурией. Позднее развиваются нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность.

Диагноз амилоидоза требует выявления отложений амилоида в пораженных тканях. Биопсия почек при амилоидозе сопряжена с риском кровотечения. Часто поражается селезенка, но проводить ее биопсию трудно. Легче получать биоптаты слизистой оболочки прямой кишки и тканей десен. Для диагностики амилоидоза и наблюдения за его течением используют и сканирование с сывороточным амилоидом Р. При ювенильном ревматоидном артрите и вторичном амилоидозе обычно повышен уровень белков острой фазы воспаления и иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Амилоидоз при ювенильном ревматоидном артрите (в отличие от периодической болезни) не поддается лечению колхицином, но введение хлорамбуцила приводит к обратному развитию заболевания и продлевает жизнь больных. Хлорамбуцил разрушает хромосомы, и его применение может повышать риск злокачественных опухолей. Опыт применения других цитотоксических средств и лечения вторичного амилоидоза при других заболеваниях весьма невелик.

Амилоидоз — наиболее частое из тяжелых осложнений периодической болезни, приводящее к хронической почечной недостаточности. Частота этого осложнения зависит от этнической принадлежности больных; среди турок она достигает 60%, среди евреев-сефардов — 27%, а среди армян, проживающих в США, — 1–2%. Колхицин не только предотвращает приступы периодической болезни, но и препятствует развитию амилоидоза. Недавнее обнаружение и клонирование гена периодической болезни позволило установить, что риск амилоидоза при этом заболевании особенно высок у детей — гомозигот по мутации M694V. Эти больные должны принимать колхицин пожизненно.

Литература

Benson M. D. Amyloidosis. In: Arthritis and Allied Conditions / W. J. Koopman (ed.). — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.

David J., Vouyiouka O., Ansell B. M. et al. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: A morbidity and mortality study. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 85–90.

Mimouni A., Magal N., Stoffman N. et al. Familial Mediterranean fever: Effect of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. Pediatrics 2000; 105: E70.

Saatci U., Bakkaloglu A., Ozen S. et al. Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. Acta Paediatr 1993; 81: 705–6.

Woo P. Amyloidosis in children. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8: 691–7.

Глава 223
Саркоидоз

Маргарет У. Лей (Margaret W. Leigh)

Саркоидоз представляет собой хроническое заболевание неизвестного происхождения, в основе которого лежит гранулематозное воспаление многих органов. Оно чаще всего встречается среди молодых людей, но иногда развивается и у детей.

Этиология. Гранулемы при саркоидозе напоминают те, которые образуются при микобактериальной и грибковой инфекции или при гиперчувствительности к органическим химическим веществам. Такое сходство послужило основанием для предположений о роли микробов или органических загрязнителей в качестве причин саркоидоза, но, несмотря на обширные исследования, этого доказать не удалось.

Эпидемиология. Саркоидоз встречается во всем мире и среди всех этнических групп. В юго-восточной части США это заболевание чаще обнаруживается среди афроамериканцев, чем среди белого населения. Семейные случаи указывают на роль генетических факторов, но способ наследования остается неизвестным.

Патоморфология. Гранулемы могут появляться практически в любом органе. В типичных гранулемах отсутствует казеозный некроз; они состоят из эпителиоидных клеток, макрофагов и гигантских клеток, окруженных моноцитами, лимфоцитами и фибробластами. Активированные лимфоциты и макрофаги в гранулемах выделяют различные воспалительные медиаторы, в том числе ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН и другие цитокины, которые поддерживают

воспаление. В активной стадии заболевания в гранулемах присутствуют преимущественно Т-хелперы (CD4). Заживление обычно происходит без повреждения паренхимы органов, но примерно в 20% случаев фибробласты на периферии гранулемы пролиферируют, в тканях образуются фиброзные рубцы. Макрофаги в гранулемах секретируют 1,25-$(OH)_2$-D_3, активную форму витамина D, которая в норме образуется в почках. Избыток витамина D приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Клинические проявления. Начальные клинические проявления крайне разнообразны и зависят от поражения тех или иных органов, но у детей заболевание обычно начинается с потери массы тела, кашля, утомляемости, боли в костях и суставах и анемии. Как и у взрослых, чаще всего поражаются легкие, но степень и характер их поражений сильно различаются. Рентгенологически обнаруживаются инфильтраты в паренхиме органа, множественные мелкие узелки, увеличение прикорневых и паратрахеальных лимфатических узлов (рис. 223.1). При исследовании функции легких выявляются главным образом рестриктивные изменения. Часто имеет место периферическая лимфаденопатия, поражения глаз (увеит или ирит), кожи и печени. У детей до 4 лет иногда развивается особая форма саркоидоза, характеризующаяся крупнопятнистой эритематозной сыпью, увеитом и артритом без поражений легочной ткани. Заболевание суставов (которое можно принять за ювенильный ревматоидный артрит) сопровождается болью и выпотом в оболочки сухожилий и некоторым ограничением движений.

Диагностика. Каких-либо специфических диагностических показателей не существует. Обычно находят повышение СОЭ, гиперпротеинемию, гиперкальциемию, гиперкальциурию, эозинофилию и повышенный уровень АПФ. *Проба Квейма* — внутрикожное введение материала из саркоидозных гранулем с исследованием кожного биоптата через несколько недель — недостаточно чувствительна и специфична; кроме того, трудно получить стандартизированный материал для введения. Поэтому ее используют редко. Окончательный диагноз требует обнаружения характерных неказеозных гранулем в биоптатах пораженных тканей. У всех больных саркоидозом необходимо регулярно проверять состояние глаз и почек, поскольку изменения в этих тканях не всегда сопровождаются клиническими симптомами.



Рис. 223.1. Саркоидоз у 10-летней девочки. Обширные перибронхиальные инфильтраты, множественные узелковые уплотнения, повышенная прозрачность легочных полей и увеличение прикорневых лимфатических узлов

В силу разнообразия проявлений саркоидоза при дифференциальной диагностике приходится исключать множество заболеваний, в том числе туберкулез, пневмомикозы (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз), лимфому, болезнь Крона и воспалительные заболевания глаз (фликтенулезный конъюнктивит).

Лечение. Лечение симптоматическое. Поскольку прогноз и естественное течение саркоидоза у детей не определены, часто трудно решиться на применение потенциально опасных средств терапии. Через несколько месяцев или лет может произойти самопроизвольное выздоровление; в других случаях заболевание становится хроническим и поражения легких прогрессируют. Кортикостероиды ослабляют острые воспалительные изменения тканей глаза, замедляют прогрессирование процесса в легких и уменьшают гиперкальциемию и гиперкальциурию. В тяжелых случаях, не поддающихся кортикостероидной терапии, можно применять метотрексат. Поражение глаз грозит слепотой. Поэтому оправдано местное применение кортикостероидов, требующее, однако, тщательного наблюдения за больными.

Периодическое исследование функции внешнего дыхания позволяет оценивать динамику про-

цесса в легких. По уровню АПФ можно судить об активность заболевания.

Литература

Baughman R. P., Sharma O. P., Lynch J. P. Sarcoidosis: Is therapy effective? Semin Respir Infect 1998; 13: 255–73.

Fink C. W., Cimaz R. Early onset sarcoidosis: Not a benign disease. J Rheumatol 1997; 24: 174–7.

Newman L. S., Rose C. S., Maier L. A. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997; 336: 1224–34.

Pattishall E. N., Kendig E. L. Jr. Sarcoidosis in children. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 195–203.

Глава 224
Болезнь Кавасаки

Энн Г. Роули (Anne H. Rowley),
Стэнфорд Т. Шульман
(Stanford T. Shulman)

Болезнь Кавасаки (ранее называвшаяся синдромом кожно-слизистых лимфатических узлов или ювенильным узелковым полиартериитом) представляет собой острый васкулит с лихорадкой. Эта болезнь у детей была впервые описана Томисаку Кавасаки в Японии в 1967 г. Заболевание встречается во всем мире, но наиболее часто — в Азии. Если его не лечить, то примерно в 20% случаев развиваются аномалии коронарных артерий, в том числе аневризмы, тромбоз или стеноз, что грозит инфарктом миокарда, разрывом аневризм и внезапной смертью. В США и Японии уже не ревматизм, а болезнь Кавасаки занимает 1-е место среди причин приобретенных заболеваний сердца у детей.

Этиология. Причина болезни остается неизвестной, хотя клинические и эпидемиологические данные указывают на ее инфекционную природу. Об этом свидетельствуют заболеваемость определенной возрастной группы, периодические эпидемии с волнообразным географическим распространением, самопроизвольное излечение, а также такие клинические проявления, как лихорадка, сыпь, энантема, инъекция конъюнктив и увеличение шейных лимфатических узлов. Предполагается, что вездесущий причинный фактор вызывает заболевание только у генетически предрасположенных лиц. Тот факт, что болезнь Кавасаки редко встречается у детей до 4-месячного возраста, может указывать на пассивный иммунитет вследствие переноса материнских антител, а практическое отсутствие болезни среди взрослых может отражать приобретенный иммунитет.

Эпидемиология. В США ежегодно диагностируют 3000 новых случаев болезни Кавасаки. Эта болезнь встречается повсеместно и среди всех этнических групп, но особенно часто у детей желтой расы. В Японии с 1960-х годов зарегистрировано более 170 000 случаев. Это не новое заболевание; ретроспективный анализ результатов аутопсий свидетельствует о том, что и раньше дети погибали от узелкового полиартериита. Болезнь Кавасаки очень напоминает корь, и до внедрения вакцинации против кори ее было особенно трудно диагностировать. В 80% случаев заболевают дети до 5-летнего возраста, и лишь иногда — подростки и взрослые.

Патогенез. При болезни Кавасаки поражаются все кровеносные сосуды, но преимущественно артерии средних размеров, особенно коронарные. При аутопсии в острых или подострых случаях обнаруживают отек эндотелиальных и гладкомышечных клеток с выраженной воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки. Нейтрофилы в инфильтратах быстро уступают свое место макрофагам, лимфоцитам (главным образом, CD8 Т-клеткам) и плазматическим клеткам. Особенно много в инфильтратах плазматических клеток, продуцирующих IgA. Воспаление может захватывать все три слоя сосудистой стенки, приводя к фрагментации внутренней эластической мембраны. В результате образуются аневризмы и препятствующие кровотоку тромбы. В стадии заживления наблюдается фиброз с выраженной пролиферацией клеток интимы, что со временем приводит к стенозу или полной окклюзии сосуда.

В острой стадии воспалительные инфильтраты с IgA-продуцирующими плазматическими клетками обнаруживаются и вне сосудов — в миокарде, верхних дыхательных путях, поджелудочной железе, почках и желчных путях. По-видимому, иммунная реакция на инфекционный агент развивается не только в сосудах, хотя это и остается без значительных последствий.

В подострой стадии болезни возрастает уровень всех иммуноглобулинов в сыворотке крови, свидетельствуя о массивной продукции антител. Что является главной причиной поражения коронарных

сосудов — этиологический фактор, иммунная реакция или то и другое вместе, остается неясным.

Клинические проявления. Ремитирующая лихорадка (с подъемом температуры выше 40 °С) не реагирует на антибиотики. В отсутствие лечения лихорадка продолжается обычно 1–2 нед., но иногда сохраняется и месяц. Чем дольше она продолжается, тем выше риск поражения коронарных сосудов. Характерны также двусторонняя инъекция склер (обычно без экссудата), покраснение слизистой оболочки полости рта и глотки, красный «земляничный» язык, сухость и трещины губ, эритема и отек кистей и стоп, разнообразная сыпь (пятнисто-папулезная, скарлатиноподобная или полиморфная экссудативная эритема) преимущественно в паху и увеличение шейных лимфатических узлов до 1,5 см и больше в диаметре, обычно с одной стороны. В острой стадии наблюдается шелушение кожи промежности. Через 1–3 нед. после начала заболевания возникает шелушение вокруг ногтей, которое может распространяться на всю кисть и стопу.

Больные, особенно грудные дети, становятся очень раздражительными; иногда развиваются асептический менингит, понос, легкий гепатит, водянка желчного пузыря, уретрит со стерильной лейкоцитурией, средний отит и артрит. Последний чаще бывает у девочек либо на ранней стадии болезни (на фоне лихорадки и других острых проявлений), либо на 2–3-й неделе. Поражаются кисти, колени, голеностопные или тазобедренные суставы.

Наибольшую опасность представляет поражение сердца. Не менее чем у 50% больных развивается миокардит, проявляющийся тахикардией и снижением функции левого желудочка. В острой стадии часто возникает перикардит с небольшим выпотом. На 2–3-й неделе заболевания в отсутствие лечения почти у 25% больных образуются аневризмы коронарных артерий, которые можно выявить с помощью ЭхоКГ. В редких случаях имеют место клапанная недостаточность и аневризмы других артерий. Крупные аневризмы коронарных артерий (с внутренним диаметром более 8 мм) грозят разрывом, тромбозом или стенозом и инфарктом миокарда.

В течении болезни Кавасаки обычно выделяют три клинические стадии. *Острая лихорадочная стадия* продолжается 1–2 нед. и характеризуется высокой температурой тела и другими острыми проявлениями заболевания. После стихания этих симптомов наступает *подострая стадия*, в которой могут сохраняться раздражительность, анорексия и инъекция конъюнктив. В это время возникает шелушение кожи, развивается тромбоцитоз и образуются аневризмы коронарных артерий. Риск внезапной смерти особенно высок именно на этой стадии, которая продолжается обычно до 4-й недели после начала заболевания. Когда все клинические проявления исчезают, наступает *стадия выздоровления*, длящаяся до нормализации СОЭ, т. е. примерно еще 2–4 нед.

Прогностически неблагоприятные клинические факторы включают мужской пол, возраст до 1 года, длительную лихорадку или ее рецидив. Плохой исход предвещают и низкий уровень гемоглобина, снижение числа тромбоцитов, возрастание числа нейтрофилов и палочкоядерных форм, а также низкий уровень альбумина и IgG в крови. Однако всех этих показателей недостаточно для создания системы баллов, которая позволяла бы избирательно лечить больных, исходя из степени опасности заболевания.

Диагностика. Диагноз болезни Кавасаки устанавливают на основании характерных клинических признаков (см. ниже): лихорадки, длящейся не менее 5 сут, и как минимум 4 из 5 других клинических проявлений. Однако встречаются и случаи атипичной, или неполной, болезни Кавасаки, когда при наличии лихорадки число других признаков меньше 4, но поражение коронарных артерий, тем не менее, развивается. Такие неполные формы болезни чаще всего наблюдаются у грудных детей, у которых, к несчастью, наиболее высок и риск поражения коронарных артерий.

Диагностические критерии болезни Кавасаки:

- Лихорадка, длящаяся не менее 5 сут*.
- Наличие не менее 4 из следующих признаков:
  1. Двусторонняя инъекция склер, как правило, без гнойного отделяемого.
  2. Изменения слизистой оболочки ротоглотки — гиперемия глотки, сухие и растрескан-ные губы, малиновый язык.
  3. Отек и/или эритема кистей или стоп в острой стадии или шелушение пальцев в подострой стадии.
  4. Полиморфная (но не везикулярная) сыпь, преимущественно на туловище.

* При наличии классических признаков опытный врач может диагностировать болезнь Кавасаки раньше, чем на 5-е сутки лихорадки.

5. Увеличение шейных лимфатических узлов (> 5 мм), обычно одностороннее.

Диагностика болезни Кавасаки требует высокой настороженности и знания ее характерных проявлений. В отсутствие диагноза и вовремя начатого лечения больной может погибнуть от инфаркта миокарда или разрыва аневризмы коронарной артерии. Иногда поражения коронарных артерий клинически проявляются лишь в зрелом возрасте.

Дифференциальная диагностика. Болезнь Кавасаки следует отличать от скарлатины, токсического шока, кори, аллергических реакций, включая синдром Стивенса–Джонсона, и ювенильного ревматоидного артрита. Сходные признаки имеют и такие редкие заболевания, как пятнистая лихорадка Скалистых гор и лептоспироз. Корь отличают экссудативный конъюнктивит, пятна Коплика, сыпь на лице ниже ушей, а также лейкопения и низкая СОЭ. Для токсического шока характерны падение АД, поражение почек, повышение активности креатинфосфокиназы и очаги стафилококковой инфекции. Труднее всего отличить болезнь Кавасаки от скарлатины у ребенка со стрептококковой инфекцией (группы А). При скарлатине лихорадка быстро купируется пенициллином; поэтому оценка состояния больного через 24–48 ч после начала антибиотикотерапии позволяет уточнить диагноз. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и преходящая желтовато-розовая сыпь указывают на ювенильный ревматоидный артрит. Особенно трудно диагностировать неполную форму болезни Кавасаки. В этих случаях больных следует направлять в клиники, где имеются опытные специалисты.

Лабораторные исследования. Изменения лабораторных показателей при болезни Кавасаки неспецифичны, но достаточно характерны. Число лейкоцитов в норме или повышено, преобладают нейтрофилы и незрелые формы клеток. В острой стадии заболевания почти всегда повышена СОЭ, а также уровень С-реактивного белка и других белков острой фазы воспаления. Это повышение может сохраняться в течение 4–6 нед. Обычно имеет место нормоцитарная анемия. Число тромбоцитов, нормальное в 1-ю неделю, позднее быстро возрастает и может превысить 1 000 000 в 1 мкл. Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор отсутствуют. Иногда отмечается стерильная лейкоцитурия, небольшое повышение активности печеночных аминотрансфераз, а также цитоз СМЖ.

Аномалии коронарных артерий лучше всего выявляются с помощью двухмерной ЭхоКГ, которую должен проводить педиатр-кардиолог. Это исследование выполняют при диагностике и повторяют через 2–3 нед. В случае нормальных результатов исследование еще раз проводят через 6–8 нед. после начала заболевания, затем — после нормализации СОЭ. В ряде центров ЭхоКГ дополнительно стандартно проводят через год после начала заболевания. Однако болезнь Кавасаки — это острый васкулит, и возможность развития сосудистых осложнений спустя 2 мес. после начала заболевания остается недоказанной.

В случае обнаружения аномалий коронарных артерий ЭхоКГ выполняют более часто, может быть показана ангиография. Лечение назначают после консультации с педиатром-кардиологом.

Лечение. Начинать лечение ВВИГ и большими дозами аспирина следует сразу же после установления диагноза (бокс 224.1). Механизм действия иммуноглобулина при болезни Кавасаки неизвестен, но его введение в большинстве случаев быстро снижает температуру тела и устраняет другие клинические проявления заболевания. Если у больных, получающих в первые 10 дней только аспирин, частота поражений коронарных артерий составляет 20–25%, то при сочетанном применении аспирина и иммуноглобулина риск этого осложнения снижается до 2–4%. Особого внимания требуют лихорадящие больные, у которых диагноз был установлен позднее 10 сут после начала заболевания.

◆ **Бокс 224.1.** Лечение болезни Кавасаки

Острая стадия

ВВИГ в дозе 2 г/кг за 10–12 ч *плюс* аспирин внутрь каждые 6 ч (суточная доза 80–100 мг/кг) до 14-го дня болезни.

Стадия выздоровления

Аспирин в дозе 3–5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6–8 нед. после начала болезни.

Длительная терапия при аномалиях коронарных артерий

Аспирин в дозе 3–5 мг/кг 1 раз в сутки ± дипиридамол 2–3 раза в сутки (суточная доза 4–6 мг/кг). При высоком риске тромбоза большинство специалистов добавляют варфарин.

Острый тромбоз коронарных артерий

Быстрая фибринолитическая терапия (ТАП, стрептокиназа или урокиназа) под наблюдением педиатра-кардиолога.

Неизвестно, снижает ли противовоспалительная терапия в этих случаях риск аневризм коронарных артерий. На 14-е сутки болезни или при отсутствии лихорадки не менее 3–4 дней дозы аспирина с противовоспалительных снижают до антитромботических (3–5 мг/кг/сут). При отсутствии ЭхоКГ-изменений прием аспирина продолжают в течение 6–8 нед. после начала заболевания, т. е. до нормализации СОЭ.

Иногда первая инфузия иммуноглобулина не дает желаемых результатов. Повторное введение той же дозы (2 г/кг) требует большой осторожности. Данные об эффективности кортикостероидов противоречивы. Их следует применять лишь у больных, у которых повторное ВВИГ не привело к снижению температуры тела.

Больные с небольшой одиночной аневризмой должны принимать аспирин неопределенно долго. При крупных или многочисленных аневризмах можно после консультации с педиатром-кардиологом дополнительно назначить дипиридамол или варфарин. Иногда при аневризме коронарной артерии возникает ее острый тромбоз, и для спасения жизни больного приходится проводить тромболитическую терапию. При крупных аневризмах или риске тромбоза применяли абциксимаб (РеоПро). Этот препарат может снижать частоту тромбозов. Больные с аневризмами должны периодически обследоваться с использованием ЭхоКГ, нагрузочных проб, а возможно, и ангиографии. При стенозе коронарных артерий проводят чрескожную ротационную ангиопластику, прямую атерэктомию или имплантацию стента.

Больным, длительно получающим аспирин, для снижения риска синдрома Рейе показана иммунизация противогриппозной вакциной. У получающих салицилаты детей риск синдрома Рейе после введения вакцины против ветряной оспы значительно ниже, чем после заражения вирусом дикого типа. Врач должен сопоставить опасность вакцинации детей, длительно получающих аспирин, с риском заражения вирусом ветряной оспы. Вакцинацию против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы больных, которым внутривенно вводили иммуноглобулин (2 г/кг), необходимо отложить на 11 мес., так как специфические противовирусные антитела, содержащиеся в препарате иммуноглобулина, могут препятствовать развитию иммунной реакции на живые вирусные вакцины.

Осложнения и прогноз. В отсутствие поражений коронарных артерий больные полностью выздоравливают. Рецидивы заболевания наблюдаются лишь в 1–3% случаев. При поражении коронарных артерий прогноз зависит от тяжести этой патологии. В Японии смертность от болезни Кавасаки составляет в настоящее время менее 0,1%. Примерно в 50% случаях аневризмы коронарных артерий, выявляемые с помощью ЭхоКГ, через 1–2 года исчезают. Однако внутрисосудистое УЗИ показывает, что после того, как аневризмы пропадают, остается выраженное утолщение интимы сосудов с изменением их реакции на нагрузки. Вероятность исчезновения крупных аневризм крайне мала, и они наиболее часто приводят к тромбозу или стенозу коронарных артерий. При значительном снижении перфузии миокарда может потребоваться коронарное шунтирование. Для протезирования лучше использовать отрезки артерий, которые увеличиваются в размере по мере роста ребенка и гораздо чаще сохраняют проходимость, чем протезы из вен. В тех редких случаях, когда реваскуляризация миокарда из-за дистального коронарного стеноза или аневризмы невозможна, а также при резком нарушении функции миокарда показана трансплантация сердца. Приводят ли аномалии коронарных артерий при болезни Кавасаки к увеличению частоты их атеросклеротических поражений в молодом возрасте, неизвестно.

Литература

Akagi T., Ogawa S., Ino T. et al. Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: A report from the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Investigation Group. J Pediatr 2000; 137: 181–6.

American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease: Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Circulation 2001; 103: 335–6.

Brown T. J., Crawford S. E., Cornwall M. et al. CD8 T cells and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. J Infect Dis 2001; 184: 940–3.

Chang R. K. R. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988–1997. Pediatrics 2002; 109: e87.

Dajani A. S., Taubert K. A., Takahashi M. et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Circulation 1994; 89: 916–22.

Han R. K., Silverman E. D., Newman A. et al. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial

intravenous gammaglobulin therapy in acute Kawasaki disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 694–9.
Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. Circulation 1996; 94: 1379–85.
Newburger J. W., Takahashi M., Beiser A. S. et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 1633–9.
Rowley A. H., Shulman S. T. Kawasaki syndrome. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 313–29.
Rowley A. H., Shulman S. T., Mask C. A. et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. J Infect Dis 2000; 182: 1183–91.
Stockheim J. A., Innocentini N., Shulman S. T. Kawasaki disease in older children and adolescents. J Pediatr 2000; 137: 250–2.

Глава 225
Системные васкулиты

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller), Лорен М. Пахман (Lauren M. Pachman)

Васкулит (воспаление сосудов) в детском возрасте может быть как идиопатическим, так и результатом действия известных антигенов (например, инфекционных агентов или лекарственных средств, вызывающих аллергические реакции). Васкулитом сопровождаются и многие аутоиммунные заболевания. Степень поражения сосудов может быть от умеренной, как в большинстве случаев геморрагического васкулита, до тяжелой, как у детей с узелковым полиартериитом. Большинство классификаций системных васкулитов учитывает размеры и локализацию пораженных сосудов, а также характер воспалительного инфильтрата. Поражаться могут как крупные сосуды (аортоартериит), так и капилляры и артериолы, что характерно для ювенильного дерматомиозита. Воспалительные инфильтраты могут содержать различные количества нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.

Ключевую роль в патогенезе многих системных васкулитов играют иммунные комплексы. Они активируют комплемент, освобождая его хемотаксические компоненты (C3a, C5a), которые привлекают воспалительные клетки. Предполагается, что иммунные комплексы, связываясь с клетками эндотелия, увеличивают синтез и экспрессию на их поверхности молекул адгезии. Последние связываются с другими молекулами адгезии на поверхности нейтрофилов, привлеченных хемотаксическими факторами. Это приводит к выделению из лейкоцитов лизосомных ферментов, которые разрушают клеточный матрикс сосудов и окружающих тканей. В процессе дегрануляции нейтрофилов они могут распадаться с образованием «ядерной пыли» — характерного признака лейкокластического васкулита (рис. 225.1).

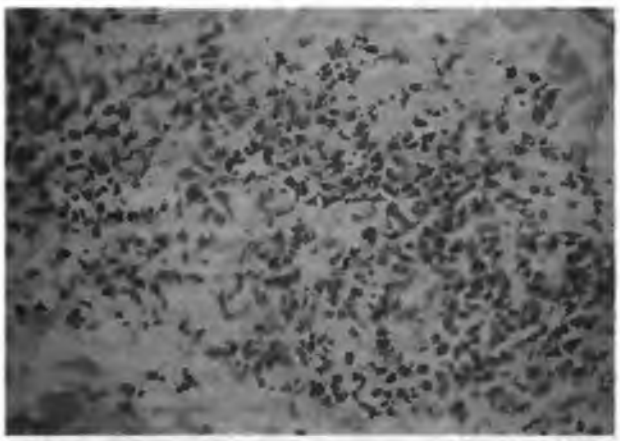


Рис. 225.1. Гистологическая картина кожного биоптата у больного с геморрагическим васкулитом. Лейкокластический васкулит с распадом клеточных ядер («ядерная пыль»)

Признаки и симптомы системных васкулитов неспецифичны. Однако некоторые проявления позволяют определить тип первично пораженных сосудов. Пальпируемая пурпура свидетельствует о воспалении мелких сосудов, расположенных в глубине сосочкового слоя дермы, тогда как округлые болезненные узелки более характерны для поражения сосудов среднего размера.

225.1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ (БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА)

Геморрагический васкулит (ранее называемый анафилактоидной пурпурой) — воспаление мелких сосудов. Именно это заболевание является наиболее частой причиной кровоточивости, не связанной с тромбоцитопенией.

Эпидемиология. Причина геморрагического васкулита неизвестна, но обычно он развивает-

ся после инфекции верхних дыхательных путей. Оценки распространенности этого состояния (9 на 100 000 населения), по-видимому, занижены, поскольку многие случаи заболевания не регистрируются. Однако из 31 333 больных, наблюдавшихся в 54 детских ревматологических центрах США, у 1120 имелась та или иная форма васкулита, у 558 был геморрагический васкулит. Раньше на долю геморрагического васкулита приходился 1% госпитализаций, но улучшение методов терапии привело к значительному снижению этого показателя. По данным одного из крупных педиатрических центров США, в 1997 г. доля больных с геморрагическим васкулитом составила 0,06% (62 из 9083) от всех госпитализированных детей. Это заболевание встречается у детей чаще, чем у взрослых. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 8 лет (обычно в зимнее время). Мальчики заболевают в 2 раза чаще девочек.

Патогенез. У больных геморрагическим васкулитом значительно повышена встречаемость антигена HLA-DRB1*07. В активной стадии заболевания возрастает концентрация ФНО-α и ИЛ-6. По данным одного из исследований, почти у 50% больных повышен титр антистрептолизина О, что указывает на роль стрептококков группы А. С гистологической точки зрения геморрагический васкулит представляет собой опосредованное IgG воспаление мелких сосудов. Иммунофлюоресцентными методами обнаруживаются отложения IgA и C3 в стенках мелких сосудов кожи и почечных клубочков, но роль активации комплемента признается не всеми исследователями.

Клинические проявления. Заболевание может начинаться остро, когда характерные признаки появляются одновременно, или постепенно, когда его проявления развиваются последовательно на протяжении нескольких недель или месяцев. Более чем в 50% случаев у детей отмечается субфебрильная температура и утомляемость. Типичная сыпь и другие клинические признаки геморрагического васкулита возникают вследствие характерной локализации поражений: страдают главным образом мелкие сосуды кожи, ЖКТ и почек.

Наиболее типичный признак болезни — сыпь. Вначале появляются розоватые пятнисто-папулезные высыпания, обесцвечивающиеся при надавливании, которые превращаются затем в петехии или пурпуру (пальпируемая пурпура), которые, прежде чем исчезнуть, меняют свой цвет с красного на фиолетовый и далее на ржаво-коричневый (рис. 225.2). Сыпь обычно обильная, сохраняется в течение 3–10 сут и через разное время (от нескольких дней до 3–4 мес.) может рецидивировать. Менее чем у 10% больных детей рецидивы сыпи наблюдаются на протяжении года (иногда — на протяжении нескольких лет) после ее первого появления. Поражение кожных сосудов лежит в основе местных отеков Квинке, которые могут предшествовать появлению пальпируемой пурпуры. Отеки обычно локализуются на местах, подвергающихся давлению (например, ниже талии или на ягодицах, а у грудных детей — на спине и затылке) или наибольшему растяжению (веки, губы, мошонка или тыльные поверхности кистей и стоп).



Рис. 225.2. Геморрагический васкулит (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, 3rd ed. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1982). См. также цветную вкладку

Артрит, наблюдающийся более чем в 60% случаев, обычно поражает коленные и голеностопные суставы и развивается одновременно с отеками. Серозное воспаление (без кровоизлияний) исчезает через несколько дней, не оставляя деформаций суставов. В реактивной фазе заболевания иногда возникает рецидив артрита.

Отек и поражение сосудов ЖКТ может приводить к периодической боли в животе, часто по типу колики. Более чем в 50% случаев у больных появляются скрытая кровь в стуле, понос с видимой примесью крови или без нее либо кровавая рвота.

Такие характерные признаки, как выпот в брюшной полости, увеличение мезентериальных лимфатических узлов, сегментарные отеки и кишечные кровотечения, позволяют избежать ненужной лапаротомии по поводу острого живота. Может иметь место инвагинация, на которую указывает пустой правый нижний квадрант живота при физикальном обследовании, или *непрерывные желеобразные испражнения*, предвещающие полную обструкцию или инфаркт с перфорацией кишечника.

В острой фазе заболевания в патологический процесс вовлекаются и другие органы — почки (в 25–50% случаев), печень и селезенка (гепатоспленомегалия), лимфатические узлы. В редких случаях наблюдается поражение ЦНС, проявляющееся судорогами, парезами или комой. К редким осложнениям относятся также образование ревматоидных узелков, поражение сердца и глаз, мононевриты, панкреатит и кровоизлияния в легкие и мышцы.

Диагностика. Для геморрагического васкулита характерна сыпь или пальпируемая пурпура того же цвета в подвергающихся давлению или трению участках кожи. Диагностические трудности возникают в тех случаях, когда отеки, сыпь, артрит, нарушения функции почек и ЖКТ сохраняются длительное время. Геморрагический васкулит может сочетаться с другими формами васкулита или аутоиммунными заболеваниями, такими как периодическая болезнь или болезнь Крона. При узелковом полиартериите кожные проявления совершенно иные, а нарушения нервной и сердечно-сосудистой системы встречаются гораздо чаще, чем при геморрагическом васкулите. Пальпируемая пурпура при менингококковом сепсисе появляется лишь на фоне исходных нарушений свертывания крови (недостаточности фактора V, протеина S или C). Стойкая лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, особенно заметная на ногах, и периферический артрит указывают на болезнь Кавасаки. Геморрагический васкулит следует отличать и от ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, при котором пятнисто-папулезная желтовато-розовая сыпь быстро исчезает, а отеки не распространяются на внесуставные ткани.

Лабораторные исследования. Результаты обычных лабораторных исследований не имеют диагностического значения. У больных детей находят умеренный тромбоцитоз и лейкоцитоз. Может быть повышена СОЭ. Хроническая или острая кровопотеря вследствие поражения ЖКТ приводит к анемии. Часто обнаруживаются иммунные комплексы. В 50% случаев повышена концентрация IgA и IgM в сыворотке крови, но антинуклеарные антитела к экстрагируемым ядерным антигенам и ревматоидный фактор (даже при наличии ревматоидных узелков) отсутствуют. Иногда находят антикардиолипиновые или антифосфолипидные антитела, играющие роль в нарушении гемостаза. Если происходит инвагинация, то обычно в подвздошной кишке. Для диагностики проводят ирригоскопию, при этом бариевая клизма нередко расправляет инвагинат. О поражении почек свидетельствует появление эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров и альбумина в моче.

Окончательный диагноз требует биопсии пораженных участков кожи, в которых обнаруживается лейкоцитокластический васкулит. В биоптате почек находят мезангиальные отложения IgA, а иногда и IgM, C3 и фибрина. При IgA-нефропатии в плазме может быть повышен титр антител к *H. parainfluenzae*.

Лечение. Лечение симптоматическое. Устранению боли, отеков, лихорадки и общего недомогания способствуют инфузионная терапия, жидкая пища и ацетаминофен. Отказ от спортивных занятий и нагрузок на ноги может уменьшить локальный отек. Если отек распространяется на мошонку, используют суспензорий и холодные компрессы.

При кишечных осложнениях (кровотечении, обструкции и инвагинации), которые могут угрожать жизни больного, применяют кортикостероиды; при необходимости проводят ирригоскопию с воздушной или бариевой клизмой. Иногда требуется резекция участка кишки. Прием кортикостероидов или их внутривенное введение (1–2 мг/кг/сут) обычно быстро снимает острые нарушения ЦНС и ЖКТ, но они могут рецидивировать в течение последующих 3 лет.

При поражении почек используют те же средства, что и при других формах острого гломерулонефрита (см. т. 5, гл. 643). У больных, в крови которых присутствуют антикардиолипиновые или антифосфолипидные антитела, уже однократный прием детской формы аспирина (81 мг) снижает вероятность тромбозов. Ревматоидные узелки поддаются лечению колхицином (0,6 мг/сут через день).

Осложнения. Главные осложнения геморрагического васкулита — нефротический синдром

и перфорация кишки. В редких случаях отек мошонки приводит к перекруту яичка, который сопровождается сильной болью и требует быстрого вмешательства.

Прогноз. Геморрагический васкулит проходит самопроизвольно, и общий прогноз весьма благоприятный. Популяционные исследования показывают, что постоянная патология почек формируется менее чем в 1% случаев, а тяжелые ее формы — менее чем в 0,1%. В острой стадии заболевания наблюдались отдельные случаи смерти больных от инфаркта кишечника, поражения ЦНС или почечной недостаточности. Иногда у детей с геморрагическим васкулитом появляются признаки других диффузных болезней соединительной ткани.

225.2. АОРТОАРТЕРИИТ (БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ)

Аортоартериит (болезнь Такаясу), или болезнь отсутствия пульса, — это воспаление крупных сосудов.

Эпидемиология. В США, в отличие от стран Азии (в частности, Индии) случаи аортоартериита у детей встречаются редко. Однако это заболевание поражает детей всех этнических групп и во всем мире занимает 3-е место среди детских васкулитов после геморрагического васкулита и болезни Кавасаки. Девочки заболевают в 2,5 раза чаще мальчиков. Примерно в $^1/_3$ случаев аортоартериит проявляется до 20-летнего возраста; симптомы обычно возникают у детей старше 10 лет, хотя описан случай заболевания и у 8-месячного ребенка. Интервал между первыми проявлениями и диагнозом у детей достигает 19 мес., т. е. почти в 4 раза больше, чем у взрослых.

Патогенез. Хроническое воспаление с облитерацией поражает преимущественно аорту и ее главные ветви. Поражения почек включают мезангиопролиферативный, мезангиокапиллярный и экстракапиллярный гломерулонефрит, а также амилоидоз.

Антиген, ответственный за развитие аортоартериита, пока не установлен, но, согласно ряду полученных в Азии данных, это заболевание ассоциировано с туберкулезом. В некоторых случаях идентификация в положениях 63 и 67 молекулы HLA-B остатков соответственно глутаминовой кислоты и серина предполагает наличие специфического антигенсвязывающего сайта. Аналогичную последовательность аминокислотных остатков находили и у больных неазиатского происхождения. Нередко обнаруживаются иммунные комплексы и активация комплемента, а также антитела к эндотелиальным клеткам, которые усиливают экспрессию молекул адгезии. Однако неизвестно, почему поражаются только крупные сосуды. Уровень цитокинов, в том числе ИЛ-6, повышен; увеличено и число Т-лимфоцитов с определенными рецепторами (V и V*), что свидетельствует о развитии иммунной реакции на антиген.

Клинические проявления. Ранние стадии заболевания, еще до исчезновения пульса, характеризуются ночной потливостью, потерей аппетита и массы тела, утомляемостью, миалгией и воспалением суставов, вслед за чем развивается необъяснимая артериальная гипертония. На стадии исчезновения пульса общие симптомы у детей имеются в 2 раза чаще, чем у взрослых; обнаруживается спленомегалия. На коже появляются узловая эритема, эритема типа бабочки и узловатый васкулит. Развиваются дилатационная кардиомиопатия, миокардит и перикардит, интерстициальный пневмонит, язвенный колит, ревматоидный артрит и полимиозит.

Диагностика. На стадии исчезновения пульса часто прослушивается характерный шум над сонными и подключичными артериями. Пульс на лучевых артериях ослаблен или отсутствует. Перемежающаяся хромота у детей наблюдается реже, чем у взрослых. У детей до 1 года эти симптомы могут сопровождаться папулезной сыпью, увеитом, симметричным полиартритом и гранулемами, характерными для саркоидоза. Такой синдром иногда называют *ювенильным системным гранулематозом.*

Своевременные диагностика и лечение замедляют прогрессирование заболевания. Периодическое появление необъяснимых общих симптомов различной продолжительности в сочетании с повышением СОЭ требует незамедлительной и частой аускультации крупных артерий и измерения АД на всех четырех конечностях.

Аортоартериит следует отличать от острого ревматизма и ювенильного ревматоидного артрита. Поскольку при аортоартериите развивается аортит и аортальная регургитация, необходимо оценить возможность наличия других заболеваний, имеющих такие же признаки, в том числе болезнь Бехчета, синдром Когана (воспалительное поражение глаз, вестибулярные нарушения и снижение слуха, системный васкулит), рецидивирующий по-

лихондрит, анкилозирующий спондилит (артрит с энтезопатией) и серопозитивный ревматоидный артрит. При редко встречающемся синдроме *ювенильного преходящего артериита* СОЭ может быть нормальной, а общие симптомы отсутствуют.

Лабораторные исследования. В типичных случаях обнаруживаются значительное повышение СОЭ (обычно не менее 60 мм/ч при измерении методом Вестергрена), микроцитарная гипохромная анемия и лейкоцитоз. У 30% больных имеет место поликлональная гипергаммаглобулинемия. Содержание иммунных комплексов может оставаться повышенным и после нормализации СОЭ, свидетельствуя о продолжении активной стадии заболевания.

Диагноз можно подтвердить данными ангиографии, при которой часто выявляется резко расширенная дуга аорты, а также аневризмы и стенозы многих крупных артерий — сонных, подключичных, брюшной аорты и (у детей редко) коронарных артерий (рис. 225.3). Для последующего наблюдения за состоянием сосудов используют МРТ.

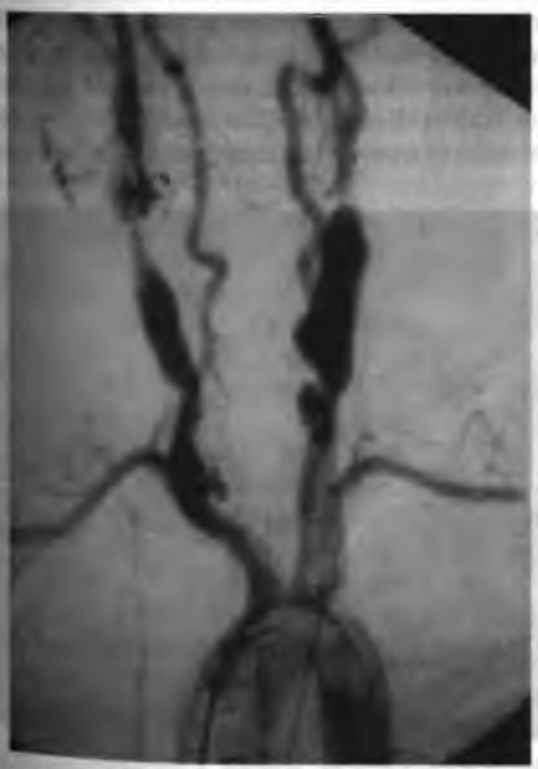


Рис. 225.3. Ангиограмма ребенка с аортоартериитом. Резкие двусторонние расширения сонных артерий, стенозированные участки и постстенотическая дилатация

Лечение. Важно как можно раньше обнаружить изменения сосудов и провести хирургическую резекцию наиболее опасных из них. Одновременно начинают активную иммуносупрессивную терапию. Используют преднизон (внутрь или внутривенно) в сочетании с другими средствами. В ряде случаев применялся метотрексат, но для подавления активной воспалительной реакции часто приходится вводить циклофосфамид (внутрь или внутривенно). Циклофосфамид повышает риск заражения *Pneumocystis carinii*, и поэтому рекомендуется профилактически принимать триметоприм/сульфаметоксазол. Уже после первого курса терапии ремиссия наблюдается более чем у 50% больных, но примерно в 25% случаев ее вообще не удается достичь. Показатель 5-летней смертности составляет 35%. Симптоматические мероприятия сводятся к лечению артериальной гипертонии и психологической поддержке. Оснований для генетического консультирования нет.

Осложнения. Самое страшное осложнение этого нередко смертельного заболевания — разрыв аневризмы. Поэтому дилатированные участки сосудов резецируют, заменяя их отрезками подвздошных вен. Во избежание хронической гипертонии и недостаточной перфузии органов иногда проводят ангиопластику стенозированных участков сосудов, а для профилактики рестеноза используют стенты.

Прогноз. В прошлом смертность была очень высокой. Такие дети требуют постоянного врачебного наблюдения. Наиболее благоприятный прогноз обеспечивается ранней диагностикой и своевременным лечением, в том числе хирургическим.

225.3. УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ

Узелковый полиартериит — это некротический васкулит, поражающий артерии малого и среднего диаметра. На разных участках пораженных сосудов образуются аневризмы и узелки.

Эпидемиология. У детей (в равной степени у мальчиков и девочек) это заболевание встречается редко. Пик заболеваемости приходится на 10-летний возраст. Причина узелкового полиартериита неизвестна, но он часто развивается на фоне инфекций верхних дыхательных путей, заражения стрептококками группы А и хронического гепатита В. По всей вероятности, это заболевание представляет собой постинфекционную аутоиммунную

реакцию на упомянутые антигены у предрасположенных лиц. С узелковым полиартериитом ассоциируются и другие инфекции — инфекционный мононуклеоз, туберкулез, а также цитомегаловирусные и парвовирусные заболевания.

Патогенез. В биоптатах тканей обнаруживается некротический васкулит; лимфоидная инфильтрация поражает все слои стенок мелких и средних мышечных артерий (рис. 225.4). Воспаление обычно захватывает отдельные сегменты сосудов, включая места их разветвления, и может быть выражено в разной степени, вплоть до обширного фибриноидного некроза с тромбозом и инфарктом. Часто образуются аневризмы. Послевоспалительный фиброз приводит к окклюзии сосудов. У большинства больных страдают артерии почек с той иной степенью поражений клубочков.

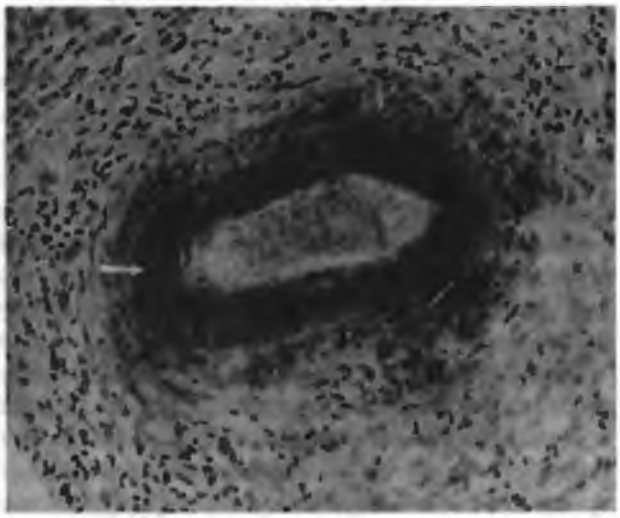


Рис. 225.4. Биоптат мышечной артерии среднего размера. Выраженный фибриноидный некроз сосудистой стенки (указано *стрелкой*) (*Cassidy J. T., Petty R. E.* Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995)

Клинические проявления. Проявления болезни зависят от локализации пораженных сосудов. У детей раньше всего повышается температура тела. Потеря массы тела и боль в животе указывают на воспаление, а возможно, и тромбоз брыжеечных артерий. Воспаление артерий почек может приводить к гипертонии, гематурии или протеинурии. При поражении сосудов кожи на ней появляются точечные кровоизлияния, отек, красноватые полосы с пальпируемыми болезненными узелками по ходу воспаленных артерий. Поражение сосудов нервной системы сопровождается инсультами, преходящей ишемией мозга, психозами, а также периферической невропатией с парестезиями или слабостью мышц. Распространение процесса на коронарные артерии приводит к ишемии миокарда и сердечной недостаточности. Отмечались случаи перикардита и аритмий. Реже возникает боль в яичках, имитирующая их перекрут, боль в костях, а также ишемическая ретинопатия, которая может стать причиной слепоты. Иногда отмечаются артралгия, артрит или миалгии.

Диагностика. Диагностика узелкового полиартериита требует биопсии или ангиографии, при которых обнаруживаются признаки васкулита. Воспаление сосудов можно выявить с помощью биопсии подозрительных изменений кожи (см. рис. 225.4). У больных с нарушением почечных функций в биоптатах почек находят характерный некротический васкулит. При периферической невропатии у детей локализовать поражение можно с помощью ЭМГ, а васкулит подтверждают с помощью биопсии икроножных нервов. Участки аневризм в местах разветвления артерий или сегментарный стеноз выявляются при ангиографии (рис. 225.5). Часто поражаются почечные и брыжеечные артерии. При подозрении на узелковый



Рис. 225.5. Подвздошная ангиография 18-летнего мальчика. Во многих сосудах аневризмы (*Cassidy J. T., Petty R. E.* Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995)

полиартериит у детей следует искать перенесенное или текущее инфекционное заболевание.

Дифференциальная диагностика. Ранние изменения кожи напоминают геморрагический васкулит. Однако в этих случаях обычно отсутствуют узелковые поражения кожи и признаки системного заболевания. Для гранулематоза Вегенера или синдрома Гудпасчера характерны легочные симптомы, для синдрома Черджа–Строс и эозинофильного фасциита — эозинофилия. СКВ, дерматомиозит и склеродермию отличают поражения определенных органов и тканей. Длительная лихорадка с потерей массы тела может наблюдаться также при язвенном колите или злокачественных заболеваниях.

Лабораторные исследования. Раньше всего обнаруживают повышение СОЭ, затем развивается анемия и лейкоцитоз. Поликлональная активация В-лимфоцитов проявляется гипергаммаглобулинемией. Мочевой осадок, протеинурия и гематурия указывают на нарушение функции почек. Об эффективности терапии можно судить по изменению маркеров васкулита. Из субэндотелиального слоя воспаленных сосудов в большом количестве выделяется антиген vWF. Для васкулита характерно также выделение неоптерина активированными макрофагами. Повышенная активность печеночных ферментов в сыворотке крови свидетельствует о заражении вирусом гепатита В, что у взрослых встречается чаще, чем у детей.

Лечение. Применяются кортикостероиды (внутрь и внутривенно), иногда в сочетании с циклофосфамидом. При эндартериите, приводящем к нарушению кровотока в конечностях, можно использовать илопрост (синтетический аналог простациклина).

Осложнения. Узелки на коже могут изъязвляться, открывая путь для инфекции. При поражении сосудов почек развивается артериальная гипертония, а воспалительные изменения сосудов сердца приводят к сердечной недостаточности или ИБС. В редких случаях наблюдался разрыв аневризм печеночных артерий.

Прогноз. Узелковый полиартериит может протекать легко, сопровождаясь лишь немногими осложнениями, но часто наблюдается тяжелое течение заболевания с множественным поражением сосудов и тканей, приводящим к смерти больных. Активная иммуносупрессивная терапия обеспечивает клиническую ремиссию. При поражении почек выживаемость в течение 1 года составляет 73%, а в течение 5 лет — 60%.

225.4. ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА

Гранулематоз Вегенера — это васкулит, поражающий сосуды верхних и нижних дыхательных путей и почек, где образуются некротические гранулемы.

Эпидемиология. Гетерогенность клинических проявлений свидетельствует о возможности существования нескольких этиологических факторов. Гранулематоз Вегенера обычно встречается у взрослых, но может возникать и у детей, преимущественно белой расы. Причина неизвестна. Однако протеиназа 3, в норме присутствующая только в α-гранулах нейтрофилов, при заболевании появляется и на поверхности этих клеток. При гранулематозе Вегенера в сыворотке крови обнаруживаются специфические антинуклеарные антитела к протеиназе 3, что указывает на патогенетическую роль аномальной экспрессии этого фермента. В ряде исследований показано, что PIZ вариант α_1-антитрипсина увеличивает риск гранулематоза Вегенера.

Патогенез. В пораженных органах, в том числе в слизистой оболочке полости носа и носовых пазух, коже и легких, образуются некротические гранулемы. В легких находят также инфильтраты, паренхиматозные кровоизлияния и васкулит. Поражения почек колеблются от очагового пролиферативного до некротического экстракапиллярного гломерулонефрита.

Клинические проявления. У детей часто возникают неспецифические общие симптомы: повышение температуры тела, недомогание, потеря массы тела, миалгия и артралгия. У многих больных обнаруживаются сезонные проявления аллергии. Позднее появляются кашель, заложенность носа и насморк вследствие хронического синусита (нередко с язвами на слизистых оболочках и деструкцией костей некротическими гранулемами), а также кровохарканье и одышка вследствие поражения легких (рис. 225.6). Наблюдаются изменения конъюнктивы и роговицы, увеит и распространяющаяся ложная опухоль глазницы. Внутричерепные и периферические гранулемы могут приводить к невропатиям. На поздних стадиях заболевания часто развивается гломерулонефрит с гематурией и протеинурией. На коже появляются пальпируемые багровые узелки и язвы.



Рис. 225.6. Рентгенограмма грудной клетки 14-летней девочки с гранулематозом Вегенера. Обширные инфильтраты, позволяющие предполагать кровоизлияния в легкие. Эти изменения непостоянны и после лечения преднизоном и циклофосфамидом полностью исчезают (*Cassidy J. T., Petty R. E.* Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1995)

Диагностика. Гранулематоз Вегенера следует подозревать у детей с тяжелым синуситом, у которых в легких рентгенологически обнаруживаются гранулемы и имеются признаки нефрита. С помощью КТ высокого разрешения в грудной клетке можно выявить уплотнения интерстициальной ткани, указывающие на васкулит или легочные кровоизлияния. Диагноз подтверждает присутствие антинуклеарных антител к протеиназе 3 и некротического гранулематозного васкулита в биоптатах легких, носовых пазух или почек.

Дифференциальная диагностика. Гранулематозные образования можно обнаружить при саркоидозе, но при этом заболевании отсутствуют антинуклеарные антитела. Васкулит с хроническим воспалением придаточных пазух носа характерен для *синдрома Черджа–Строс*. От гранулематоза Вегенера этот синдром отличают бронхиальная астма в анамнезе больных, эозинофилия и эозинофильные инфильтраты в коже. Кроме того, при синдроме Черджа–Строс обычно не наблюдается деструктивных изменений в верхних дыхательных путях. При других васкулитах в биоптатах пораженных тканей отсутствуют характерные гранулемы.

Лабораторные исследования. Могут иметь место повышение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия. Патогномоничный признак — наличие в сыворотке крови антинуклеарных антител к протеиназе 3. Эти антитела выявляются методом непрямой иммунофлюоресценции как гомогенное свечение цитоплазмы нейтрофилов. Перинуклеарное свечение, которое определяется антителами к МПО, не является специфическим признаком гранулематоза Вегенера.

Лечение. Во многих случаях помогают кортикостероиды (внутрь и внутривенно) и циклофосфамид. С успехом применялся и метотрексат.

Осложнения. Увеличивающиеся в размерах гранулемы нарушают строение органов. Гранулемы в придаточных пазухах носа могут прорастать в глазницы. Гранулематозные изменения сосудов уха грозят односторонней глухотой. Возможны также кровоизлияния в легкие и обструкция верхних дыхательных путей (вследствие стеноза диафрагмы гортани). Следствием обструкции или инфицирования гранулем может быть синусит, а гломерулонефрита — хроническая почечная недостаточность.

Прогноз. Заболевание может протекать по-разному. Циклофосфамид и другие иммуносупрессивные средства снижают смертность.

225.5. ДРУГИЕ ВАСКУЛИТЫ

Лейкоцитокластическим васкулитом называют целую группу васкулитов кожи, включая геморрагический, а также специфические изменения, обнаруживаемые при биопсии. Это заболевание характеризуется воспалением не только мелких артерий, но и посткапиллярных венул. На коже (главным образом, на конечностях) появляются точечные кровоизлияния, а иногда и сыпь. Термином «лейкопластический васкулит» обозначают и геморрагический васкулит с атипичными симптомами. **Аллергический васкулит** — это воспаление сосудов кожи, развивающееся после приема некоторых лекарственных средств, например сульфаниламидов. Клинические проявления включают лихорадку, миалгию и артралгию. Внутренние органы поражаются редко, и в этих случаях речь идет, вероятно,

о других заболеваниях, таких как узелковый полиартериит. И при лейкоцитокластическом, и при аллергическом васкулите в биоптатах пораженной кожи обнаруживаются фибриноидный некроз кровеносных сосудов, периваскулярная нейтрофильная инфильтрация и «ядерная пыль».

ЛИТЕРАТУРА

Merkel P. A. Drug induced vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27: 849–62.

Nadeau S. E. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. Neurol Clin 2002; 20: 123–50.

Yalcindag A., Sundel R. Vasculitis in childhood. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 422–7.

Геморрагический васкулит

Amoli M. M., Thomson W., Hajeer A. H. et al. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. J Rheumatol 2001; 28: 1266–70.

Rostoker G. Schönlein-Henoch purpura in children and adults: Diagnosis, pathophysiology and management. Bio Drugs 2001; 15: 99–138.

Scharer K., Krmar R., Querfeld U. et al. Clinical Outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. Pediatr Nephrol 1999; 13: 816–23.

Аортоартериит

Hoffman G. S. Takayasu arteritis: Lessons from the American National Institutes of Health experience. Int J Cardiol 1996; 54: 102–96.

Itazawa T., Noguchi K., Ichida F. et al. Magnetic resonance imaging for early detection of Takayasu arteritis. Pediatr Cardiol 2001; 22: 163–4.

Martini A. Behçet's disease and Takayasu disease in children. Curr Opin Rheumatol 1995; 7: 449–54.

Sharma B. K., Jain S., Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: The expanding spectrum. Int J Cardiol 1996; 54: 5149–54.

Узелковый полиартериит

Besbas N., Ozen S., Saatci U. Renal involvement in polyarteritis nodosa: Evaluation of 26 Turkish children. Pediatr Nephrol 2000; 14: 325–7.

David J., Ansell B. M., Woo P. Polyarteritis nodosa associated with Streptococcus. Arch Dis Child 1993; 69: 685–8.

Гранулематоз Вегенера

Gottlieb B. S., Miller L. C., Ilowite N. T. Methotrexate treatment of Wegener granulomatosis in children. J Pediatr 1996; 129: 604–7.

Harper L., Savage C. O. Leukocyte-endothelial interactions in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27: 887–903.

Roltem M., Fauci A. S., Hallahan C. W. et al. Wegener granulomatosis in children and adolescents: Clinical presentation and outcome. J Pediatr 1993; 122: 26–31.

Valentini R. P., Smoyer W. E., Sedman A. B. et al. Outcome of antineutrophil cyloplasmic autoantibodies-positive glomerulonephritis and vasculitis in children: A single-center experience. J Pediatr 1998; 132: 325–8.

Wadsworth D. T., Siegel M. J., Day D. L. Wegener's granulomatosis in children: Chest radiographic manifestations. Am J Roentgenol 1994; 163: 901–4.

Глава 226
Синдромы костно-мышечной боли

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Синдром костно-мышечной боли можно предполагать у детей с нелокализованной болью в конечностях, у которых ни при физикальном, ни при лабораторном исследовании не удается обнаружить сколько-нибудь определенных нарушений. Иногда этот синдром развивается после травмы у детей с исходными ревматическими заболеваниями. Чтобы отличить такое осложнение от обострения основного заболевания, необходимо тщательное наблюдение за больными. Сходные клинические проявления отмечаются при рефлекторной симпатической дистрофии, эритромелалгии, фибромиалгии и синдроме хронической усталости (см. т. 1, гл. 62). Все эти состояния лечатся практически одинаково.

Клинические проявления. Иногда приходится целиком полагаться на слова родителей, но если симптомы сохраняются годами, то и сами дети могут жаловаться на постоянную боль, причем их жалобы часто не совпадают с предположениями родителей. Боль может быть как локальной (в одной из конечностей), так и генерализованной. Зачастую ее не удается снять НПВС и анальгетиками. Неэффективна и физиотерапия.

С болевыми синдромами связаны утомляемость, нарушения сна и плохая посещаемость школы. В отличие от многих детей с ревматическими болезнями, больные с синдромом костно-мышечной боли обычно не хотят возвращаться в школу. Поскольку ранее они прекрасно учились, не исключено, что развитие симптомов совпало во времени с ухудшением успеваемости. Иногда на сходную боль органического или функционального характера, причем в тех же участках тела, жалуются и родители.

Физикальное обследование не обнаруживает ни снижения мышечной силы, ни отека или ограничения подвижности суставов. Прикосновение к конечностям вызывает сильную боль, однако при повторном обследовании локализация болезненных точек может оказаться иной. Иногда отмечается цианоз дистальных отделов конечностей, холодных и влажных на ощупь. Это позволяет предполагать нарушение функций вегетативной нервной системы, например рефлекторную симпатическую дистрофию. Физические упражнения могут устранять такие симптомы.

Фибромиалгию отличает наличие *триггерных точек*, при надавливании на которые возникает сильная боль, хотя это проявляется не всегда. У многих детей с фибромиалгией отмечается разболтанность суставов.

При синдроме костно-мышечной боли отсутствуют сколько-нибудь специфические изменения лабораторных показателей. Следует исключить анемию и гипотиреоз. Переломы и трещины костей выявляют с помощью рентгенографии, а поражение связочного аппарата — с помощью МРТ. Необходимость дополнительных исследований зависит от конкретных симптомов и результатов физикального обследования.

Диагностика. Если тщательные и повторные физикальные и лабораторные исследования не обнаруживают какой-либо патологии, то диагноз синдрома костно-мышечной боли устанавливают методом исключения. Нарушения сна и разлитая костно-мышечная боль в сочетании с наличием триггерных точек свидетельствуют о фибромиалгии.

Дифференциальная диагностика. Детям с соответствующими жалобами необходима консультация психиатра. Постоянное нежелание посещать школу может говорить о боязни, школьной фобии (см. т. 5, гл. 606). Когда утомляемость выражена сильнее, чем боль, следует подумать о синдроме хронической усталости. К болевым синдромам может приводить физическое и сексуальное насилие; у девочек-подростков возникают головокружения. При синдроме Мюнхгаузена (когда родители придумывают или вызывают симптомы заболевания у своего ребенка) (см. т. 1, п. 22.3) жалобы на боль обусловлены желанием пройти ненужное (часто инструментальное) исследование.

Повторные физикальные обследования могут в конце концов выявить признаки ревматического или какого-либо иного заболевания. Рентгенография, МРТ и сканирование костей с ^{99m}Tc позволят обнаружить очаговую патологию, обусловленную инфекцией, злокачественной опухолью или травмой. Слабость может быть результатом заболеваний щитовидной железы, миозита, мышечных дистрофий или неврологических расстройств. Причины боли в груди включают воспаление реберных хрящей, перикардит, ИБС или стеноз аорты. Боль в бедрах, обычно по ночам, может быть обусловлена остеоид-остеомой, а боль в спине — спондилолистезом, поражением межпозвоночных дисков и микропереломами позвонков. Если у ребенка с блуждающей болью развивается энтезопатия, следует предположить анкилозирующую спондилоартропатию (см. гл. 214).

Лечение. Прежде всего необходимо выявить и устранить возможные психические расстройства. Следует убедить больного и его семью в отсутствии серьезных заболеваний и провести симптоматическое лечение, отказавшись от ненужных диагностических исследований и терапевтических вмешательств. Лечебные мероприятия должны быть направлены на восстановление сна, укрепление мышц путем регулярных физических упражнений и психологическую поддержку. Ребенок чувствует себя лучше, если медицинскому персоналу удается убедить родителей в необходимости физиотерапии с целью укрепления суставов. Полезно также увеличивать домашние нагрузки. Иногда перед сном назначают антидепрессанты. Однако если их приходится назначать долго, то необходима консультация психиатра. В случае сохранения симптомов показана госпитализация в центры лечения боли.

Осложнения. В отсутствие лечение возможно изменение строения тела. Длительные пропуски школьных занятий ограничивают возможность получения образования и профессиональной подготовки. Если родители отвергают помощь психиатра, то возникает риск развития или обострения депрессии.

226.1. РЕФЛЕКТОРНАЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ

Рефлекторная симпатическая (или нейрососудистая) дистрофия — состояние неизвестной этиологии, при котором возникает разлитая боль в конечностях и меняется цвет и температура их кожи.

Считают, что это связано с нарушением функции вегетативной нервной системы. Рефлекторная симпатическая дистрофия часто развивается в ответ на физический или эмоциональный стресс. Иногда выясняется, что больной перегружал мышцы ног (занимаясь, например, в балетной школе) либо перенес тяжелую или длительную психологическую травму (например, развод родителей, смерть брата или сестры). По словам больных, боль усиливается при прикосновении или ходьбе, сопровождаясь ощущением отека и изменения температуры. Больной часто удерживает руки и ноги в напряженном неестественном положении и сопротивляется попыткам согнуть или разогнуть их. Длительное бездействие конечностей может стать причиной остеопении. При допплеровском исследовании или сканировании скелета с ^{99m}Tc обнаруживается снижение или увеличение кровотока. Убеждением, физиотерапией и, если необходимо, консультацией специалистов можно добиться исчезновения симптомов данного синдрома. Полезны сеансы психологического расслабления. При неэффективности всех этих мер не исключено использование симпатической блокады.

226.2. ЭРИТРОМЕЛАЛГИЯ

Дети с эритромелалгией испытывают приступы сильной боли с гиперемией и ощущением тепла в конечностях; руки страдают редко. Симптомы могут провоцироваться легким тепловым воздействием и продолжаться часами, а иногда и сутками. Большинство случаев спорадические, но описана и аутосомно-доминантная форма этого синдрома. Эритромелалгия может быть связана с невропатией, обморожением, артериальной гипертонией и ревматизмом. Лечение сводится к исключению тепловых воздействий и применению холодных компрессов во время приступа. В некоторых случаях помогают пропранолол, карбамазепин или нитропруссид натрия.

ЛИТЕРАТУРА

Finley W. H., Lindsey J. R. Jr., Fine J. D. et al. Autosomal dominant erythromelalgia. Am J Med Genet 1992; 42: 310–5.

Gedalia A., Press J., Klein M. et al. Joint hypermobility and fibromyalgia in school children. Ann Rheum Dis 1993; 52: 494–6.

Gedalia A., Garcia C. O., Molina I. F. et al. Fibromyalgia syndrome in children: Experience in a pediatric rheumatology clinic. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 415–9.

Mikkelsson M., Sourander A., Piha J. et al. Psychiatric symptoms in preadolescents with musculoskeletal pain and fibromyalgia. Pediatrics 1997; 100: 220–7.

Reid G. J., Lang B. A., McGrath P. J. Primary juvenile fibromyalgia: Psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. Arthritis Rheum 1997; 40: 752–60.

Schanberg L. E., Keefe F. J., Lefebvre J. C. et al. Pain coping strategies in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: Correlation with pain, physical function, and psychological distress. Arthritis Care Res 1996; 9: 89–96.

Sherry D. D. Pain syndromes in children. Curr Rheumatol Rep 2000; 2: 337–42.

Siegel D. M., Janeway D., Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: Clinical features at presentation and status at follow-up. Pediatrics 1998; 101: 377–82.

Stanton R. P., Malcolm J. R., Wesdock K. A. et al. Reflex sympathetic dystrophy in children: An orthopedic perspective. Orthopedics 1993; 16: 773–9.

Wilder R. T., Berde C. B., Wolohan M. et al. Reflex sympathetic dystrophy in children. Clinical characteristics and follow-up of seventy patients. J Bone Joint Surg Am 1992; 74: 910–9.

Глава 227

Прочие заболевания, сопровождаемые признаками артрита

Майкл Л. Миллер (Michael L. Miller)

Воспаление суставов или соединительной ткани может быть проявлением не только ревматических болезней. На боль в суставах иногда жалуются дети, у которых ни анамнез, ни клинические данные не дают оснований для диагностики таких заболеваний.

Рецидивирующий полихондрит. Рецидивирующий полихондрит характеризуется периодическим некротическим воспалением хрящей наружного уха, трахеи и носа. Могут развиваться также полиартрит, поражение глаз и потеря слуха вследствие воспалительного процесса вблизи слуховых и вестибулярных нервов. Вначале возникает лишь

сильная гиперемия ушных раковин. В дальнейшем может произойти полное разрушение хрящей наружного уха, носа и трахеи. Для диагностики используют те же критерии, что и у взрослых (бокс 227.1). Рецидивирующий полихондрит следует отличать от синдрома Когана (воспаление слухового нерва и кератит без хондрита) и гранулематоза Вегенера (см. п. 225.4). Заболевание протекает поразному. В некоторых случаях помогают кортикостероиды, но в других наблюдается стойкое прогрессирующее течение и обструкция дыхательных путей приводит к смерти.

◆ **Бокс 227.1.** Критерии диагностики рецидивирующего полихондрита

Неэрозивный серонегативный полиартрит
Не менее трех из следующих проявлений:
Двусторонний хондрит ушных хрящей
Неэрозивный серонегативный полиартрит
Хондрит хрящей носа
Воспаление тканей глаза
Хондрит хрящей трахеи
Нарушения слуха и вестибулярного аппарата

McAdam L. P., O'Hanian M. A., Bluestone R. et al. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 193–215.

Болезнь Мухи–Габерманна (острый лихеноидный оспенновидный парапсориаз) характеризуется рецидивами артрита, сопровождающимися сосудистыми изменениями кожи, лихорадкой и повышением СОЭ. Диагноз подтверждают биопсией кожных поражений; в биоптатах обнаруживается лимфоцитарный васкулит капилляров и венул в верхних слоях дермы.

Синдром Свита, или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, чаще всего наблюдается у молодых женщин; в детском возрасте он встречается редко. Характерные признаки — рецидивирующие лихорадка и высыпания в виде приподнятых болезненных красных бляшек на лице, конечностях и туловище. В некоторых случаях развивается артрит. Синдром Свита бывает идиопатическим, а также проявлением злокачественных новообразований, синдрома Бехчета (см. гл. 219) или хронического многоочагового остеомиелита (см. т. 1, гл. 84). При биопсии кожи находят нейтрофильные инфильтраты вокруг сосудов. Это заболевание обычно поддается лечению кортикостероидами.

Гипертрофическая остеоартропатия. У некоторых детей отмечаются симптом барабанных палочек, отеки мягких тканей кисти (особенно на кончиках пальцев), воспаление дистальных межфаланговых суставов и вызывающее боль периостальное костеобразование в трубчатых длинных костях и костях рук. Гипертрофическая остеоартропатия часто обнаруживается у детей с хроническими легочными заболеваниями (например, при муковисцидозе), врожденными пороками сердца, заболеваниями ЖКТ (например, при нарушениях всасывания, атрезии желчных путей и язвенном колите), а также при злокачественных опухолях (например, саркоме носоглотки, остеосаркоме и болезни Ходжкина). Причина гипертрофической остеоартропатии неизвестна, но, согласно ряду данных, фрагменты тромбоцитов в этих случаях не попадают в легкие, а взаимодействуют с эндотелиальными клетками периферических сосудов и другими тканями. Это приводит к выделению фактора роста фибробластов и других факторов роста, что и обусловливает клиническую симптоматику. Успешное лечение исходных заболеваний часто устраняет симптомы гипертрофической остеоартропатии. Обследование детей с такими симптомами должно включать рентгенографию грудной клетки, позволяющую обнаружить заболевания легких и опухоли.

Перфорационный синовит. Синовит с последующим развитием хронического артрита может быть следствием попадания в сустав колючек растений или других инородных тел. Исходная травма при этом часто забывается. Такой диагноз следует предполагать при хроническом моноартрите, не поддающемся противовоспалительной терапии. Для подтверждения диагноза иногда необходима МРТ или артроскопию. При гистологическом исследовании часто находят гранулематозный синовит. Лечение сводится к удалению инородного тела путем промывания сустава во время артроскопии. Хроническое воспаление синовиальной оболочки может потребовать синовэктомии.

Сахарный диабет и артропатия. Диабетическая хейроартропатия (артропатия суставов кистей и пальцев) представляет собой осложнение сахарного диабета типа 1, которое чаще всего развивается в позднем детском или подростковом возрасте. Мягкие ткани кистей и пальцев утолщаются и напрягаются, приводя к контрактурам мелких суставов кисти. При этом, в отличие от склеродактилии

(при склеродермии; см. гл. 229), кончики пальцев не заостряются и их концевые подушечки сохраняются. Физические упражнения способствуют восстановлению подвижности пораженных суставов. Диабетическую хейроартропатию следует отличать от ювенильного ревматоидного полиартрита, при котором тоже опухание суставов предшествует образованию контрактур. Оба эти состояния могут существовать одновременно.

Муковисцидоз и артропатия. Муковисцидоз может сопровождаться не только гипертрофической остеоартропатией, но и рецидивирующим или хроническим артритом. Причина артрита в этих случаях неизвестна, хотя не исключена роль отложения в суставах иммунных комплексов, образующихся при повторных легочных инфекциях. Возможно также, что хронический артрит отражает обострение одновременно существующего ювенильного ревматоидного артрита.

Острый панкреатит и артрит. Периостит, узелковые поражения кожи и некроз жировой ткани в суставах при остром панкреатите могут быть связаны с попаданием в кровь липолитических ферментов. Причиной панкреатита, сопровождающегося лихорадкой, артритом и болью в костях, которые продолжаются несколько недель, может быть тупая травма живота (в том числе и от побоев). У больных находят повышенную активность липазы и амилазы в сыворотке крови, периостальное костеобразование и закупорку сосудов жиром (при сцинтиграфии костей). В ряде случаев дренаж ложных кист поджелудочной железы устраняет симптомы артрита.

Иммунодефициты. Нарушения клеточного и гуморального иммунитета могут приводить к развитию ревматических заболеваний у детей различными механизмами. Недостаточность иммунных функций слизистых оболочек при дефекте В-лимфоцитов (например, при недостаточности IgA, ХСА и ОВГГГ) приводит к проникновению из кишечника в кровь вирусов, которые обладают сходством с аутоантигенами или вызывают инфекционный синовит. При дефектах Т-супрессоров активизируются аутореактивные Т-лимфоциты. Эпизодические и хронические артриты наблюдались у детей с гипогаммаглобулинемией разного типа, при недостаточности IgA и синдроме Ди Джорджи. Недостаточность IgA ассоциируется и с другими ревматическими заболеваниями, включая СКВ, дерматомиозит, склеродермию и спондилоартропатию. Артрит, васкулит и другие проявления ревматических заболеваний наблюдались при СВО. Артриты у детей с нарушениями иммунитета следует отличать от гнойного артрита и остеомиелита.

Литература

Akman I. O., Ostrov B. E., Neudorf S. Autoimmune manifestations of the Wiskott-Aldrich syndrome. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 218–25.

Ansell B. M. Hypertrophic osteoarthropathy in the paediatric age. Clin Exp Rheumatol 1992; 10 (Suppl. 7): 15–8.

Conley M. E., Park C. L., Douglas S. D. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. J Pediatr 1986; 108: 915–22.

Diren H. B., Kutluk M. T., Karabent A. et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. Pediatr Radiol 1986; 16: 231–4.

Luberti A. A., Rabinowitz L. G., Ververeli K. O. Severe febrile Mucha-Habermann's disease in children: Case report and review of the literature. Pediatr Dermatol 1991; 8: 51–7.

Mailloi F., Goupillc P., Valat J. P. Plant thorn synovitis diagnosed by magnetic resonance imaging. Scand J Rheumatol 1994; 23: 154–5.

Marhaug G., Hvidsten D. Arthritis complicating acute pancreatitis — a rare but important condition to be distinguished from juvenile rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1988; 17: 397–9.

McAdam L. P., O'Hanlan M. A., Bluestone R. et al. Relapsing polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976; 55: 193–215.

Oddone M., Toma P., Taccone A. et al. Relapsing polychondritis in childhood: A rare observation studied by CT and MRI. Pediatr Radiol 1992; 22: 537–8.

Staalman C. R., Umans U. Hypertrophic osteoarthropathy in childhood malignancy. Med Pediatr Oncol 1993; 21: 676–9.

Sullivan K. E., McDonald-McGinn D. M., Driscoll D. A. et al. Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge anomalad/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). Arthritis Rheum 1997; 40: 430–6.

Wulffraat N. M., de Graeff-Meeder E. R., Rijkers G. T. et al. Prevalence of circulating immune complexes in patients with cystic fibrosis and arthritis. J Pediatr 1993; 125: 374–8.

ЧАСТЬ XVIII ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Раздел 1 Общие положения

Глава 228 Лабораторная диагностика инфекций

Анита К. М. Заиди (Anita K. M. Zaidi), Дональд А. Голдманн (Donald A. Goldmann)

В лабораторной диагностике болезней инфекционной природы используются следующие методы: 1) микроскопия препаратов, в том числе с применением реакции иммунофлюоресценции; 2) выделение культуры возбудителя; 3) обнаружение специфических антител (*серодиагностика*); 4) молекулярно-генетические методы. Врач должен получить материал для исследования, выбрать необходимый метод диагностики и, если возможно, сообщить о предполагаемом возбудителе микробиологу, что позволяет провести диагностику с минимумом затрат. Микробиолог определяет не только вид возбудителя, но и его чувствительность к антимикробным средствам.

Лабораторная диагностика бактериальных и грибковых инфекций

Диагностика бактериальных и грибковых инфекций основывается главным образом на микроскопии, обнаружении антигенов возбудителя и выращивании возбудителя на питательных средах. Для выявления некоторых возбудителей разработаны также методы молекулярной диагностики.

Микроскопия. В микробиологической диагностике используется целый ряд специальных окрасок (табл. 228.1). Тем не менее наиболее важную роль в микроскопической диагностике продолжает играть *окраска по Граму*, поскольку она дешева и позволяет быстро обнаружить бактерии, грибы, лейкоциты и эпителиальные клетки. Опытный микробиолог может сделать предварительные выводы об этиологии заболевания по морфологии микроорганизмов (кокки, палочки и др.), а также по результатам их окраски: грамположительные микроорганизмы имеют синий цвет, грамотрицательные — красный. Например, грамположительные кокки скоплениями — это, скорее всего, стафилококки. Однако относиться к таким выводам следует осторожно и подтверждать их данными посева. По наличию лейкоцитов и эпителиальных клеток оценивается качество взятия материала. Так, присутствие в образце мокроты 10 эпителиальных клеток и более на каждое поле зрения микроскопа под малым увеличением — несомненный признак загрязнения слюной. Во многих случаях, например, при исследовании СМЖ, благодаря окраске по Граму удается быстро получить ценные данные. К сожалению, этот метод малочувствителен и обнаруживает микроорганизмы только в количестве не менее 10 000–100 000/мл.

Таблица 228.1

Методы приготовления препаратов для световой микроскопии

Метод	Применение
Окраска по Граму	Окраска бактерий, грибов, лейкоцитов и эпителиальных клеток
Обработка 10% раствором гидроксида калия	Растворяет органический детрит, остатки клеток и облегчает обнаружение грибов
Калкофлоруайт	Флюорохром, который связывается с целлюлозой и хитином стенок грибов. Предварительно препарат можно обработать гидроксидом калия
Окраска по Цилю–Нельсену или Киньуну	Препарат сначала помещают в карболовый фуксин, затем обесцвечивают кислотой и этиловым спиртом и, наконец, окрашивают метиленовым синим. Кислотоустойчивые микроорганизмы (например, микобактерии, криптоспоры и циклоспоры) не поддаются обесцвечиванию и остаются розовыми или красными. Для обнаружения частично кислотоустойчивых микроорганизмов, таких как нокардии, обесцвечивание проводят в более мягких условиях
Окраска акридиновым оранжевым	Флюоресцентный краситель, который соединяется с ДНК. В кислой среде бактерии и грибы приобретают оранжевый цвет, а фон становится зеленым
Окраска аурамином/родамином	Флюоресцентные красители, соединяющиеся с миколевой кислотой, содержащейся в стенке микобактерий. После обесцвечивания этиловым спиртом фон становится черным, а микобактерии сохраняют желто-оранжевую окраску
Окраска тушью	Позволяет обнаружить *Cryptococcus neoformans*, инкапсулированные дрожжи, поскольку частички туши не оседают на полисахаридной капсуле. Следует заметить, что окраска тушью намного менее чувствительна, чем исследование на антиген *Cryptococcus neoformans*
Окраска метинамином/серебром	Окрашивает элементы грибов, пневмоцисты в тканях. В основном применяется в лабораториях больниц хирургического профиля
Раствор Люголя	Добавляют к влажным мазкам кала. Повышает контрастность содержимого (ядра, вакуолей с гликогеном) в яйцах гельминтов и простейших
Окраска по Райту или Гимзе	В основном используется для обнаружения паразитов в крови (*Plasmodium*, *Babesia*, *Leishmania*), грибов в тканях (дрожжеподобных, гистоплазмы)
Трехцветная окраска	Применяется для обнаружения простейших в мазках кала
Прямая иммунофлюоресценция	Используются антитела к определенному возбудителю (*Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis carinii*, вирусам и др.), связанные с флюоресцентным красителем. Позволяет обнаружить множество микроорганизмов в различных биологических материалах

Методы быстрого обнаружения антигенов бактерий. Широко используется метод *латекс-агглютинации*. Он позволяет выявить стрептококки группы А в отделяемом глотки, *Haemophilus influenzae* типа b, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы В и *Neisseria meningitidis* в СМЖ. Однако использовать данный метод для исследования всех образцов СМЖ нецелесообразно, поскольку он дорог, а по диагностической ценности примерно соответствует окраске по Граму. Поэтому латекс-агглютинацию лучше применять при наличии плеоцитоза в СМЖ у больных, получавших антимикробные препараты.

В США есть быстрый и чувствительный тест на присутствие антигенов *Streptococcus pneumoniae* в моче — Binax NOW Urinary Antigen Test (Binax Inc., Portland, ME). Его также можно применять для обнаружения антигенов *Streptococcus pneumoniae* в СМЖ у больных менингитом. К серьезным недостаткам данного теста относится то, что он положителен примерно у 50% практически здоровых детей, у которых носоглотка колонизирована *Streptococcus pneumoniae*.

Выделение культуры возбудителя. Для выделения большинства бактерий, вызывающих заболевания у человека, используют селективные питательные среды, такие как кровяной или шоколадный агар. В частности, агар Мак-Конки подавляет рост грамположительных микроорганизмов, а грамотрицательные палочки растут на нем хорошо. Изменение цвета среды вокруг колоний бактерий, ферментирующих лактозу, на розовый позволяет отличить их от колоний других грамотрицательных палочек. Жидкие среды на мясном бульоне применяются для посевов крови, а также для накопления бактерий, находящихся в биологических материалах в небольшом количестве. Большинство грибов выращивают на среде Сабуро, содержащей глюкозу, агар и антибиотики, подавляющие рост бактерий. Многие возбудители, напри-

мер *Bartonella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Brucella spp.*, *Francisella spp.*, *Legionella spp.*, анаэробы, микобактерии, отдельные грибы (*Malassezia furfur* и др.), микоплазмы и хламидии нуждаются в специальных питательных средах и условиях выращивания. При подозрении на инфекцию, вызванную одним из этих микроорганизмов, перед посевом следует проконсультироваться с микробиологом.

После выделения культуры вид возбудителя устанавливают по биохимическим тестам или способности расти в присутствии определенных веществ, которые тормозят рост других микроорганизмов (некоторые антибиотики, соли, желчь и т. п.). Для идентификации возбудителя также исследуют антигенную структуру с помощью олигонуклеотидных зондов.

Посев крови. Выпускается несколько систем для посева крови. Большинство из них представляет собой сосуды с 50–100 мл бульона, который ускоряет рост бактерий и грибов (в первую очередь, дрожжей). Для использования в педиатрической практике производятся специальные сосуды меньшей емкости. В некоторые питательные среды добавляют смолы, которые адсорбируют антибактериальные препараты и повышают эффективность обследования больных, получающих антибактериальную терапию. Во многих лабораториях применяются автоматизированные системы, которые позволяют быстрее идентифицировать микроорганизм: более чем в 80% случаев результат удается получить в течение суток.

Очень важна тщательная дезинфекция кожи. Если используется повидон-йод, перед взятием крови кожу необходимо полностью высушить. Дезинфекцию также можно осуществлять этиловым спиртом, который быстро приводит к гибели бактерий. Йод — мощный антисептик, но после нанесения его следует смыть спиртом, чтобы избежать раздражения кожи. Не рекомендуется получать кровь для посева с помощью центральных венозных катетеров, поскольку в этом случае невозможно решить, играют ли этиологическую роль коагулазаотрицательные стафилококки и другие представители микрофлоры кожи. Если кровь берется из катетера, необходимо одновременно взять кровь и из периферической вены. Делать это следует, по возможности, до начала антимикробной терапии. При подозрении на бактериемию или фунгемию целесообразно делать 2–3 посева крови. 4 посева крови и более требуются редко, даже при бактериальном эндокардите. Для посева набирают не менее 2 мл крови. Чтобы повысить вероятность высевания возбудителя, требуется бóльший объем крови. Это особенно касается детей, поскольку у 10–20% из них уровень бактериемии невелик. В большинстве случаев всю полученную для посева кровь вводят в единственную емкость с аэробной средой (бактериемия, вызванная анаэробными организмами, у детей встречается редко). Посев на анаэробные микроорганизмы показан детям с факторами риска анаэробного сепсиса (иммунодефицит, инфекции головы, шеи, брюшной полости). Повысить надежность диагностики грибковых инфекций можно с помощью посева крови методом лизиса-центрифугирования (для этого Wampole, Cranbury, NJ выпускает специальную систему Isolator 15). Оптимальные методики посева крови для развивающихся стран, где высока частота бактериемий, вызванных *Salmonella spp.*, не разработаны.

Посев СМЖ. СМЖ необходимо быстро доставить в лабораторию, где ее подвергают центрифугированию, чтобы повысить концентрацию микроорганизмов для микроскопического исследования. Обычно СМЖ высевают на кровяной или шоколадный агар, на которых хорошо растут основные возбудители менингита. Если подозревается туберкулезный менингит, это обязательно отмечают в направлении.

Посев мочи. Мочу получают путем сбора средней порции струи, катетеризации или надлобковой пункции. Моча, собранная с помощью пластикового пакета, прикрепленного к промежности, обычно загрязнена сопутствующей микрофлорой и для посева непригодна (невозможно интерпретировать его результаты). Мочу необходимо быстро доставить в лабораторию. Это обусловлено тем, что время деления энтеробактерий составляет 20–30 мин, и любая задержка с посевом делает подсчет концентрации микроорганизмов ненадежным. Если немедленно доставить мочу невозможно, ее помещают в холодильник. Системы для посева, содержащие покрытые питательной средой лопаточки, обеспечивают быстрый посев, однако обнаружить с их помощью изолированный рост сложно, поскольку для исследования на чувствительность к антимикробным средствам требуются отдельные колонии. Если моча получена с помощью катетера, диагностически значимым считается наличие 10^3 микроорганизмов в 1 мл, а если путем сбора средней струи — 10^5 микроорганизмов в 1 мл. Тем

не менее у девушек-подростков и молодых женщин иногда при инфекциях мочевых путей число микроорганизмов не достигает вышеприведенных цифр (особенно это относится к бактериальному уретриту и грибковым инфекциям). При окраске по Граму наличие 1 микроорганизма в поле зрения (при работе с иммерсионным объективом) соответствует 10^5 микроорганизмам и более в 1 мл мочи.

Посевы при инфекциях половых органов. При подозрении на ЗППП мазки берут из половых органов, прямой кишки и зева, чтобы максимально повысить надежность диагностики. *Neisseria gonorrhoeae* быстро погибает, поэтому сразу после взятия материал высевают на среду Тайера–Мартина или аналогичную, подогретую до комнатной температуры. Для получения культуры *Chlamydia trachomatis* берут мазки из мочеиспускательного канала с помощью специального ватного тампона на алюминиевом стержне. Для взятия мазков-отпечатков из канала шейки матки используются также тампоны на пластиковом или алюминиевом стержне. *Chlamydia trachomatis* выращивают в культуре клеток, которые затем исследуют методом прямой иммунофлюоресценции. В последнее время все шире применяется иммуноферментный анализ (ИФА), прямая иммунофлюоресценция или ПЦР. Эти методы более эффективны, чем посев на хламидии.

Посев отделяемого дыхательных путей. Посев отделяемого из зева — это наиболее надежный способ подтвердить, что фарингит или тонзиллит вызван стрептококками группы А. Для посева мазки-отпечатки отбирают тампонами с миндалин и задней стенки глотки. Однако даже при правильном взятии материала диагноз подтверждается лишь в 90% случаев, поскольку в норме в глотке содержатся разнообразные микроорганизмы. Поэтому в большинстве лабораторий определяют лишь присутствие в мазках β-гемолитических стрептококков группы А. Тем не менее часть лабораторий также сообщает о наличии менингококков (обычно непатогенных и нетипируемых); изредка обнаруживаются патогенные штаммы менингококков и других микроорганизмов. Как правило, имеет место носительство данных бактерий, поэтому включение их в отчет лаборатории нецелесообразно. Если по клиническим данным подозревается дифтерия, коклюш, гонорейный фарингит или инфекция, вызванная *Arcanobacterium haemolyticum*, это обязательно указывают, направляя материал в лабораторию. Для посева на *B. pertussis* необходимо отделяемое из носоглотки. Его отсасывают шприцем или берут с помощью дакроновых тампонов либо тампонов, пропитанных альгинатом кальция (Calgiswab). Материал помещают в транспортную среду Реган–Лав (разведенный вдвое угольный агар + 10% дефибринированной лошадиной крови + цефалексин 40 мг/л) или высевают на среду Борде–Жангу.

Возбудителей инфекций нижних дыхательных путей в детском возрасте установить трудно, поскольку детям сложно собрать мокроту; кроме того, корреляция между микрофлорой верхних и нижних дыхательных путей отсутствует. Если при окраске по Граму обнаружено много эпителиальных клеток или незначительное количество нейтрофилов, такой материал для посева не пригоден. Больным муковисцидозом обычно удается собрать мокроту правильно. Для того чтобы обнаружить возбудителей, играющих важную роль при муковисцидозе, например *Burkholderia cepacia*, требуются специальные среды.

У интубированного больного для посева можно использовать аспират, взятый из трахеи. Его пригодность для посева оценивают с помощью окраски по Граму (должно присутствовать большое количество нейтрофилов и бактерий). Положительные результаты посева могут указывать как на инфекцию, так и на контаминацию микрофлорой эндотрахеальной трубки или верхних дыхательных путей. Для того чтобы отличить контаминацию от инфекции, в отдельных случаях проводят посев жидкости, собранной при бронхоальвеолярном лаваже, или материала, полученного из бронхов с помощью специальной щеточки.

При легочном туберкулезе у маленьких детей большее значение для диагноза имеет посев содержимого желудка, взятого сразу после пробуждения, чем посев мокроты. Содержимое получают с помощью аспирации (процедуру проводят 3 раза). Выращивать *Mycobacterium tuberculosis* можно лишь в специализированных лабораториях, оснащенных необходимыми средствами безопасности. Микроскопия содержимого желудка, окрашенного на микобактерии, редко дает положительные результаты.

Посев испражнений. Если нет особых указаний врача, в большинстве лабораторий Северной Америки испражнения исследуют на *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и *Campylobacter spp.* Применяются *селективные агаровые среды*, подавляющие рост

нормальной микрофлоры толстой кишки, и *дифференциальные агаровые среды*, позволяющие отличить патогенные энтеробактерии от нормальной микрофлоры. Наилучшие результаты получают при посеве свежих испражнений, но можно использовать и посев мазков из прямой кишки. Если необходим посев на *Escherichia coli O157:H7*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas spp.* или *Plesiomonas spp.*, это обязательно указывают в бланке направления. Исследование на энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli* — самую частую причину диареи путешественников — и другие патогенные штаммы *Escherichia coli*, за исключением O157:H7, обычно не проводится. Если с момента госпитализации прошло более 3 сут, посев испражнений редко имеет диагностическое значение. Посев на *Clostridium difficile* (наиболее частого возбудителя внутрибольничной диареи) в значительной мере вытеснен исследованиями на образование токсина в постановке цитотоксического теста на культуре клеток и в ИФА.

Посев других жидкостей и тканей. Гной из абсцессов, раневое отделяемое, плевральная, перитонеальная, синовиальная и другие жидкости высеваются на обычный агар либо мясной бульон. По возможности в лабораторию надо отправлять именно жидкость, а не мазки, поскольку чем больше объем материала, тем легче обнаружить в нем микроорганизмы, находящиеся в низкой концентрации. Посев синовиальной жидкости (при гнойном артрите) чаще приносит положительные результаты, если жидкость вводят в емкости с бульоном, предназначенные для посевов крови. В абсцессах брюшной полости и гнойных ранах часто обнаруживаются анаэробные микроорганизмы. Материал в таких случаях необходимо правильно собрать и быстро доставить в лабораторию в анаэробных условиях, лучше всего в специальных анаэробных контейнерах.

Проба на чувствительность к антимикробным средствам. Этому исследованию подвергаются практически все патогенные микроорганизмы. Исключения редки (например, все стрептококки группы А чувствительны к пенициллину, поэтому их чувствительность к антимикробным средствам не проверяют). Чаще всего используют *метод диффузии в агаре в модификации Кирби–Бауэра*: стандартизованный посевной материал вносят в чашку с агаром, а затем на агар помещают пропитанные антимикробными средствами диски из фильтровальной бумаги. После инкубации в течение 18–24 ч измеряют зону задержки роста микроорганизмов вокруг каждого диска и сравнивают полученные данные с национальными стандартами чувствительности и резистентности.

Другой широко применяющийся метод — это *метод последовательных разведений*: стандартное число микроорганизмов вносят в питательные среды, содержащие уменьшающуюся концентрацию антимикробного препарата. Затем рассчитывают *минимальную концентрацию препарата, подавляющую рост микроорганизмов, — МПК*. Метод последовательных разведений также позволяет узнать *минимальную бактерицидную концентрацию — МБК*. Иногда МБК определяют, чтобы исключить *толерантность бактерий* (МБК более чем в 4 раза превышает МПК). В настоящее время получил широкое распространение автоматизированный вариант метода последовательных разведений, в котором используются планшеты с лунками объемом в несколько микролитров со стандартными растворами антибиотиков. Однако к данным о МПК, полученным с помощью автоматизированных систем, надо относиться с осторожностью из-за возможной резистентности бактерий (например, некоторые штаммы пневмококков резистентны к пенициллину, энтерококков — к низким концентрациям ванкомицина). Для быстрого определения чувствительности рекомендуется метод диффузии в агаре, например, тест с оксациллиновым дисками, позволяющий определить пневмококки, резистентные к пенициллину. Полученный результат необходимо подтвердить другими методами. Новый метод измерения МПК — *Е-тест*. Он основан на диффузии в агаре, только вместо дисков используются градуированные бумажные полоски, на которых создан градиент концентрации антибиотика. Зона подавления роста в этом случае имеет овальную форму. Значение МПК считывают в месте пересечения этой зоны с полоской. Преимущества Е-теста включают надежность, воспроизводимость эффективность по отношению к микроорганизмам, которые требуют специальных сред или условий роста. Однако использованию Е-теста в качестве основного метода препятствует его высокая стоимость.

Микробиологические исследования в амбулаторных учреждениях. Во многих из таких учреждений у больных фарингитом определяют наличие антигенов стрептококков группы А. Однако все отрицательные результаты исследования на антигены

стрептококков группы А необходимо подтверждать посевом.

В амбулаторных учреждениях, которые получили сертификат соответствия Рекомендациями по усовершенствованию лабораторной службы США (1988), также может проводиться микроскопия нативных мазков, в том числе с добавлением гидроксида калия, исследование на яйца остриц, подсчет количества лейкоцитов в кале и общий анализ мочи. Такие лаборатории не могут заниматься другими исследованиями, но зато освобождены от периодических проверок и квалификационных экзаменов. Окраска по Граму и выделение культуры бактерий, согласно Рекомендациям по усовершенствованию лабораторной службы США, относятся к группе исследований средней и высокой степени сложности. Любая лаборатория, выполняющая данные исследования, должна соответствовать тем же требованиями, что и микробиологическая лаборатория в стационаре. Кроме того, она должна следить за контролем качества, а работающие в ней специалисты — подвергаться квалификационным экзаменам.

Лабораторная диагностика вирусных инфекций

Материал при вирусных инфекциях получают с учетом наиболее вероятной локализации возбудителя. Материал необходимо брать на ранних стадиях заболевания, когда количество вирусных частиц максимально. Жидкости и отделяемое из дыхательных путей собирают в стерильные контейнеры и быстро доставляют в лабораторию. Тампоном несколько раз с усилием проводят по слизистой оболочке или коже, чтобы слущить как можно больше клеток. Полученный материал помещают в транспортную среду, которая содержит антибиотики, подавляющие рост бактерий. Если материал берется из прямой кишки, на тампоне не должно оставаться много испражнений, иначе содержащихся в транспортной среде антибиотиков будет недостаточно, чтобы уничтожить всех бактерий. Материал, содержащий вирусы, всегда транспортируют на льду. При этом нельзя допускать замерзания, иначе чувствительность исследования значительно снизится. Если относительно способа получения материала или предполагаемого возбудителя имеются сомнения, рекомендуется проконсультироваться с лабораторией.

Методы лабораторной диагностики вирусных инфекций включают электронную микроскопию, исследования на вирусные антигены, выделение вируса в культуре клеток, серологические исследования и методы молекулярной биологии. Иногда серологические и молекулярно-генетические исследования играют основную роль в диагностике (в качестве примера можно привести инфекции, вызванные ВИЧ и вирусом Эпштейна–Барр).

Экспресс-анализ на вирусные антигены. Благодаря методам обнаружения антигенов вируса непосредственно в биологическом материале удается быстро идентифицировать возбудителя. В этих методах используются антитела к антигенам вируса. Это, например, РИФ (реакция иммунофлюоресценции) и ИФА. Благодаря РИФ в секрете дыхательных путей можно идентифицировать антигены респираторного синцитиального вируса, аденовирусов, вирусов гриппа и парагриппа в течение 2–3 ч после получения материала лабораторией. По сравнению с выделением вируса в культуре клеток чувствительность и специфичность РИФ при диагностике респираторного синцитиального вируса и вируса парагриппа типа 3 составляет соответственно 95 и 98%. Для вирусов гриппа и аденовирусов эти показатели ниже. Доступны также наборы для РИФ на вирус varicella-zoster и вирус простого герпеса (ВПГ). В диагностике последних двух инфекций РИФ вытеснила метод обнаружения гигантских многоядерных клеток в мазках, окрашенных по методу Тцанка. Разработаны методы обнаружения цитомегаловируса (ЦМВ) в крови у больных с высоким риском этой инфекции. К сожалению, РИФ дает положительные результаты лишь при наличии достаточно большого количества инфицированных клеток. Поэтому, если возможно, РИФ сочетают с выделением вируса в культуре клеток.

ИФА тоже позволяет быстро идентифицировать вирус. Кроме того, этот метод широко применяют для выявления вирусов, которые трудно или невозможно выделить в культуре клеток (например, ротавирусы, вирусы Норуолк и гепатита В).

Выделение и идентификация вируса. Для воспроизводства вирусов требуются живые клетки. Чаще всего используются однослойные культуры клеток (фибробластов легких эмбрионов человека, почек обезьяны и др.). Изредка вирусы культивируют *in vivo* (например, заражают мышат-сосунков арбовирусами или вирусом бешенства). Поскольку

разные вирусы размножаются в различных культурах клеток, лечащий врач должен информировать вирусолога о характере заболевания, чтобы облегчить выделение вируса.

Размножение вируса в культуре клеток можно обнаружить несколькими способами. Многие вирусы вызывают характерный *цитопатический эффект*, который заметен при малом увеличении микроскопа. В частности, ВПГ вызывает образование гигантских многоядерных клеток, а респираторный синцитиальный вирус (РСВ) — слияние клеток в многоядерный синцитий. Другие вирусы (например, вирус гриппа, вирус эпидемического паротита) приводят к появлению на мембранах зараженных клеток гемагглютининов, в результате чего повышается адгезия к ним эритроцитов. Зараженные клетки в этом случае выявляют методом гемадсорбции. Тем не менее самый достоверный метод обнаружения вируса заключается в обработке монослоя клеток моноклональными антителами к антигенам вируса. Антитела предварительно метят с помощью флюоресцентных красителей или ферментов.

Лабораторная диагностика паразитарных инвазий

Для обнаружения большинства паразитов необходима микроскопия. Так, для выявления плазмодиев и простейших рода *Babesia* исследуют окрашенные мазки крови, лейшманий — мазки костного мозга, а яиц гельминтов, *Entamoeba histolytica* и цист лямблий — мазки кала (см. табл. 228.1). Если в крови, кале и другом материале паразит отсутствует, предпочтение отдают серологической диагностике (в качестве примера можно привести трихинеллез и токсоплазмоз). Серологические исследования также играют важную роль в диагностике стронгилоидоза, поскольку исследование кала в этом случае обладает низкой чувствительностью.

Кал не должен быть загрязнен водой или мочой (в воде содержатся свободноживущие простейшие, которых можно принять за паразиты человека, а моча нарушает подвижность паразитов). Диагностику также затрудняют минеральное масло, сульфат бария и препараты висмута. В случае приема указанных веществ исследование кала откладывают на 7–10 дней. Поскольку цисты лямблий и яйца гельминтов выделяются с калом периодически, для повышения эффективности диагностики исследование кала повторяют не менее 3 раз, желательно через день. Многие простейшие быстро разрушаются, поэтому пробы кала необходимо доставлять в лабораторию как можно скорее либо сохранять их в специальных контейнерах с консервантами.

При микроскопии подходе не всегда обнаруживаются *Cryptosporidium spp.*, *Cydospora spp.* и микроспоридии (*Enterocytozoon bieneusi* и *Septata intestinalis*). Чтобы выявить *Cryptosporidium spp.* и *Cydospora spp.* мазки кала окрашивают по модифицированной методике для кислотоустойчивых бактерий. О подозрении на инвазию данными паразитами следует заранее информировать лабораторию. Диагностика некоторых инвазий, особенно вызванных *Giardia spp.* и *Cryptosporidium spp.*, значительно упростилась благодаря введению в практику ИФА.

Серологическая диагностика

Серологические методы исследования являются основными в тех случаях, когда возбудитель трудно или невозможно культивировать, а также обнаружить при микроскопии (например, *Bartonella henselae*, *Legionella spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia spp.*, ВПГ, вирусы гепатита, Эпштейна–Барр, токсоплазмы, трихинеллы).

При серологических исследованиях определяют уровень антител, относящихся к классам IgG, IgM или обоим из них. Антитела класса IgM появляются быстрее, их содержание достигает максимума на 7–10-й день инфекции, а затем обычно снижается до нуля в течение нескольких недель (при некоторых инфекциях, например при гепатите А, специфический IgM определяется спустя несколько месяцев). Уровень антител класса IgG достигает пика через 4–6 мес.; как правило, они определяются пожизненно. Поскольку антитела класса IgM быстро исчезают, их наличие в большинстве случаев говорит о недавнем заражении. Диагностически значимым считается даже однократный положительный результат. К сожалению, методы определения IgM трудно стандартизовать, а некоторые из них часто дают ложноположительные результаты. Присутствие специфических IgG свидетельствует либо о недавней сероконверсии, либо о воздействии данного возбудителя в прошлом. Чтобы доказать, что это новая инфекция, необходимо обнаружить или *сероконверсию* (т. е. переход из серонегативного состояния в серопозитивное), или *значительное*

повышение титра IgG (в большинстве случаев диагностическим считается 4-кратное *нарастание титра* через 2–3 нед. острого периода). При наличии характерной клинической картины некоторых инфекций (вызванных *Bartonella spp.*, *Legionella spp.*, *Rickettsia spp.* и др.) диагностическое значение имеет даже однократный положительный результат исследования на антитела класса IgG. Особо следует упомянуть серологическую диагностику болезни Лайма, поскольку чувствительность большинства имеющихся в продаже наборов для ИФА низка. Поэтому все позитивные и сомнительные результаты ИФА необходимо подтверждать иммуноблоттингом (вестерн-блоттингом).

Молекулярно-генетические методы диагностики

Молекулярно-генетические методы наиболее пригодны для обнаружения возбудителей, культивирование и серологическая диагностика которых затруднены, требуют слишком много времени или невозможны. В клинической микробиологии широко используются два метода: олигонуклеотидные зонды и ПЦР.

Первый метод основан на гибридизации олигонуклеотидного зонда с комплементарной последовательностью ДНК или рибосомной РНК. Поскольку при этом непосредственно определяются нуклеиновые кислоты возбудителя, он должен присутствовать в материале для исследования в довольно большой концентрации. Поэтому олигонуклеотидные зонды применяются преимущественно для идентификации микроорганизмов, выделенных в культуре (если определение возбудителя другими методами сложно или занимает много времени). Так, олигонуклеотидные зонды позволяют быстро отличить *M. tuberculosis* от *M. avium-intracellulare*, растущих на жидкой питательной среде. Исключение из этого правила — наборы для совместного определения *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в мазках, например, GenProbe PACE2 или Digene Hybrid Capture II CT/GC.

Высокая чувствительность и специфичность ПЦР делают ее методом выбора при определении нуклеиновых кислот возбудителей инфекций в образцах тканей или в биожидкостях. Метод ПЦР основан на способности термостабильной ДНК или РНК-полимеразы копировать исследуемый ген, используя комплементарные олигонуклеотиды (так называемые праймеры). Реакцию проводят циклично. Теоретически в каждом цикле количество копий исходной последовательности нуклеотидов должно удваиваться, т. е. за 30 циклов их количество должно возрасти более чем в 1 млн раз. Число возбудителей, которых можно обнаружить с помощью ПЦР, быстро растет. В продажу уже поступили наборы для определения ВИЧ, вируса гепатита С, *Mycobacterium tuberculosis* и *Chlamydia trachomatis*. Экспериментальные протоколы ПЦР разработаны для идентификации *Bartonella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, ВПГ, ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр.

Материал для исследования методом ПЦР упаковывают в раздельные стерильные контейнеры и быстро доставляют в лабораторию. К недостаткам ПЦР относится техническая сложность, большие затраты труда, а также высокая частота ложноположительных результатов (оборотная сторона чрезвычайно высокой чувствительности). Ложноположительные результаты обусловлены копированием нуклеотидных последовательностей, содержащихся в геноме непатогенных микроорганизмов или попавших из других проб. Следовательно, надежные результаты при использовании ПЦР можно получить лишь в специализированных лабораториях, где проводится тщательный контроль качества.

Литература

Adegbola R. A., Obaro S. K., Biney E. et al. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 718–9.

American Academy of Pediatrics Practice parameter. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial UTI in febrile infants and young children. Pediatrics 1999; 103: 843–52.

Dowell S. F., Garman R. L., Liu G. et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples performed among pediatric patients. Clin Infect Dis 2001; 32: 824–5.

Hale Y. M., Pfyffer G. E., Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections. New tools and lessons learned. Clin Infect Dis 2001; 33: 834–46.

Isaacman D. J., Karasic R. B., Reynolds E. A. et al. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. J Pediatr 1996; 128: 190–5.

Kaplan R. L., Harper M. B., Baskin M. N. et al. Time to detection of positive cultures in 28 to 90-day-old febrile infants. Pediatrics 2000; 106: E74.

Marcos M. A., Martinez E., Almela M. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. Lancet 2001; 357: 1499–500.

Maxson S., Lewno M. J., Schutze G. E. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. J Pediatr 1994; 125: 235–8.

Mein J., Lum G. CSF bacterial antigen detection tests offer no advantage over gram stain in the diagnosis of bacterial meningitis. Pathology 1999; 31: 67–9.

McGowan K. L., Foster J. A., Coffin S. E. Outpatient pediatric blood cultures time to positivity. Pediatrics 2000; 51–5.

Murray P. R., Baron E. J., Jorgensen J. H. et al. (eds.) Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. — Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 2003.

Paisley P. W., Lauer B. A. Pediatric blood cultures. Clin Lab Med 1994; 14: 17–30.

Pfaller M. A. Molecular approaches to diagnosing and managing infectious diseases Practicality and costs. Emerg Infect Dis 2001; 7: 312–8.

Rogers W. O., Waites K. B., Friedberg R. C. Microbiology testing and the pediatrician's office. Pediatr Infect Dis J 1991; 16: 339–45.

Storch G. A. Diagnostic virology. Clin Infect Dis 2000; 31: 739–51.

Zaidi A. K., Knaut A. L., Mirrett S. et al. Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. J Pediatr 1995; 127: 263–8.

Zaidi A. K., Macone A., Goldmann D. Impact of simple screening criteria on utilization of low-yield bacterial stool cultures in a children's hospital. Pediatrics 1999; 103: 1189–92.

Глава 229
Лихорадка

Кейт Р. Пауэлл (Keith R. Powell)

Лихорадка — это управляемый подъем температуры выше нормального уровня. Как известно, температура тела регулируется *термочувствительными нейронами*, которые находятся в передней области гипоталамуса. Эти нейроны реагируют на изменения температуры крови, а также на импульсы, поступающие от холодовых и тепловых рецепторов кожи и мышц. *Терморегуляция* включает не только изменение кровотока в сосудах кожи, потоотделения, объема внеклеточной жидкости (через секрецию АДГ), но и изменение поведения (например, поиск более теплого или холодного места). В норме температура тела подвержена *циркадианным колебаниям*: самая низкая температура регистрируется в ранние утренние часы, а к вечеру она поднимается примерно на 1 °C.

Патогенез. Терморегуляция при лихорадке осуществляется так же, как и при попадании человека с нормальной температурой в холодную среду. Отличие состоит в том, что при лихорадке центр терморегуляции устанавливается на поддержание более высокой, чем в норме, температуры (рис. 229.1). Перестройка центра терморегуляции происходит под влиянием *эндогенных пирогенов* — ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-β и ИФН-γ — и не зависит от причины лихорадки (инфекция, ревматическая болезнь или злокачественная опухоль). Активированные лейкоциты и некоторые другие клетки выделяют липиды, которые тоже служат эндогенными пирогенами. Из этих липидов наиболее изучен простагландин E_2. Большинство молекул эндогенных пирогенов слишком крупны, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер. Однако вблизи гипоталамуса находятся так называемые циркумвентрикулярные органы (структуры мозга, прилегающие к III и IV желудочкам: шишковидное тело, срединное возвышение, самое заднее поле и др.), капилляры которых фенестрированы и лишены гематоэнцефалического барьера. Благодаря этому нейроны могут контактировать с пирогенами, находящимися в крови.

Экзогенные пирогены — это вещества, не свойственные организму, которые стимулируют продукцию эндогенных пирогенов макрофагами и другими клетками, что приводит к лихорадке. К экзогенным пирогенам относятся микробы, их токсины и другие продукты их жизнедеятельности. Ряд образующихся в организме веществ не относится к пирогенам, однако они тоже способны стимулировать образование эндогенных пирогенов. Это прежде всего комплексы антиген–антитело (в присутствии комплемента), компоненты комплемента, желчные кислоты, вещества, выделяемые лимфоцитами, а также метаболиты андрогенов. Эндотоксины — одни из немногих веществ, которые непосредственно влияют на терморегуляцию в гипоталамусе и одновременно стимулируют секрецию эндогенных пирогенов. Причинами лихорадки могут быть инфекции, вакцины, биоло-

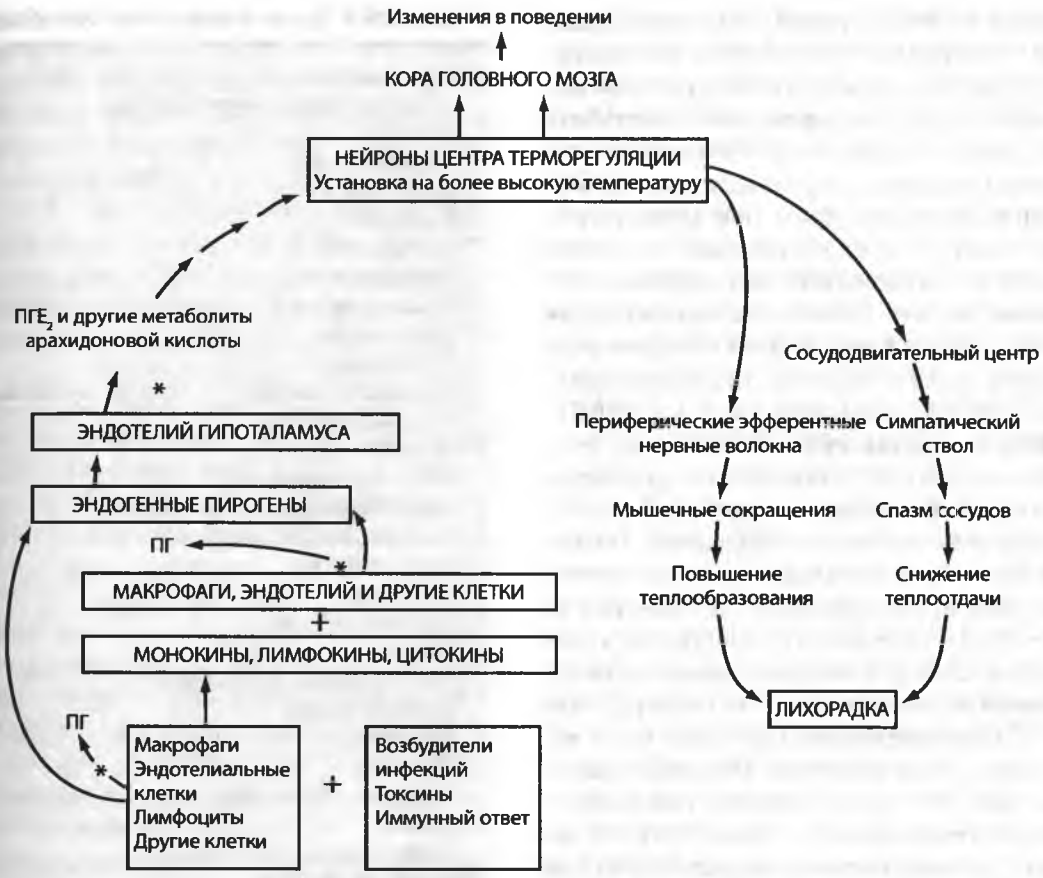


Рис. 229.1. Патогенез лихорадки. Токсины возбудителей инфекций и другие медиаторы вызывают выделение эндогенных пирогенов из клеток воспаления. К эндогенным пирогенам относятся ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-α, а также ИФН-β и ИФН-γ. Эндогенные пирогены непосредственно стимулируют секрецию гипоталамусом простагландина (*ПГ*) E_2, который изменяет установку терморегуляторного центра на более высокую. Нервные импульсы из гипоталамуса снижают теплоотдачу и повышают теплопродукцию, что ведет к росту температуры тела (*Dinarello C. A., Cannon J. G., Wolff S. M.* New concepts on the pathogenesis of fever. Rev Infect Dis 1988; 10: 168–89)

гически активные вещества (ГМ-КСФ, ИЛ, ИФН и др.), повреждение тканей (например, инфаркт, ТЭЛА, травма, внутримышечные инъекции, ожоги), злокачественные опухоли (гемобластозы, печеночноклеточный рак, метастазирующие опухоли), наркотики и лекарственные средства (кокаин, амфотерицин В), ревматические болезни (СКВ, ревматоидный артрит и др.), воспалительные заболевания (например, кишечника), гранулематозы (саркоидоз и др.), эндокринные болезни (тиреотоксикоз, феохромоцитома и др.), расстройства обмена веществ (подагра, уремия, болезнь Фабри, гиперлипидемия типа 1 и др.), наследственные болезни (например, периодическая болезнь). Некоторые из причин плохо изучены, и поэтому патогенез лихорадки остается неясной. Возможна и *симуляция лихорадки* путем манипуляций с термометром или инъекций пирогенных веществ.

Повышение температуры тела в ответ на воздействие микробов наблюдается у рептилий, рыб, птиц и млекопитающих. Если рыбам ввести экзогенный пироген, они уплывают в места с более теплой водой, чтобы повысить температуру тела. Ящерицы, которым введен экзотоксин, лежат на солнце, пока температура их тела не поднимется до уровня, соответствующего лихорадке. У людей при повышении температуры тела размножение микробов тормозится, а воспалительная реакция усиливается. Таким образом, большинство наблюдений свидетельствует о том, что лихорадка носит приспособительный характер, поэтому снижать температуру необходимо лишь в определенных случаях.

Повышенная теплопродукция, сопровождающая лихорадку, увеличивает потребление кислорода, выработку углекислого газа, а также сердечный выброс. Следовательно, лихорадка может усугубить сердечную недостаточность при болезнях сердца или анемии (например, серповидноклеточной), дыхательную недостаточность при хронических болезнях легких, а также нестабильность обмена веществ при его врожденных расстройствах или при сахарном диабете. Кроме того, при лихорадке у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет повышен риск фебрильных судорог. У больных эпилепсией может повышаться частота припадков (см. т. 5, п. 616.3).

Клинические проявления. Особенности течения лихорадки часто дают полезную информацию для диагностики. Как правило, единичный подъем температуры тела не связан с инфекцией. Он может быть обусловлен переливанием компонентов крови, приемом некоторых лекарственных средств или наркотиков, некоторыми процедурами, а также введением катетера в инфицированную или колонизированную область тела. Температура тела более 41 °С (гиперпирексия) тоже чаще всего неинфекционного происхождения. Она наблюдается при патологии ЦНС, затрагивающей гипоталамус (*центральная гипертермия*), злокачественной гипертермии, злокачественном нейролептическом синдроме, лекарственной лихорадке и тепловом ударе. Гипотермия (падение температуры тела ниже 36 °С) обычно связана с переохлаждением, гипотиреозом или передозировкой жаропонижающих средств, реже — с сепсисом.

При *перемежающейся лихорадке* увеличена амплитуда циркадианных колебаний температуры. При этом на протяжении большинства дней лихорадки температура на несколько часов опускается до нормы. Очень большая амплитуда колебаний температуры (3–5 °С) характерна для *гектической лихорадки*, которая встречается, например, при сепсисе. При *постоянной лихорадке* суточные колебания температуры тела не превышают 0,5 °С. *Возвратная лихорадка* характеризуется повышениями температуры тела до фебрильных цифр, которые сменяются периодами нормальной температуры. Так, при *трехдневной* малярии (возбудитель *Plasmodium vivax*) температура повышается каждые 48 ч, при *четырехдневной* (*Plasmodium malariae*) — каждые 72 ч. Болезни, для которых типична возвратная лихорадка, приведены в боксе 229.1. Их необходимо отличать от инфекций со склонностью к рецидивам.

◆ **Бокс 229.1.** Причины возвратной лихорадки

Инфекционные
- Эпидемический возвратный тиф
- Окопная лихорадка
- Лихорадка Ку
- Брюшной тиф
- Сифилис
- Туберкулез
- Гистоплазмоз
- Кокцидиоидоз
- Бластомикоз
- Мелиоидоз
- Инфекция, вызванная вирусом лимфоцитарного хориоменингита
- Лихорадка денге
- Желтая лихорадка
- Хроническая менингококкемия
- Колорадская клещевая лихорадка
- Лептоспироз
- Бруцеллез
- Лихорадка Ороя
- Содоку
- Висцеральный лейшманиоз
- Болезнь Лайма
- Малярия
- Бабезиоз
- Вирусные заболевания дыхательных путей, кроме гриппа
- Инфекционный мононуклеоз

Неинфекционные
- Ревматическая атака
- Болезнь Крона
- Болезнь Бехчета
- Спонтанный панникулит Вебера–Крисчена
- Лейкоцитокластический васкулит
- Синдром Свита
- СКВ

Периодическая болезнь
- Семейная средиземноморская лихорадка
- Циклическая нейтропения
- PFAPA-синдром* (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, лимфаденопатия)
- Синдром гиперпродукции IgD
- Ирландская лихорадка

Cunha B. A. The clinical significance of fever patterns. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 33–44; с изменениями.

О *двухфазной лихорадке* говорят, если одно и то же заболевание сопровождается двумя раздельными периодами лихорадки, развивающими на протяжении 1 нед. или более (классический пример — полиомиелит). Двухфазная лихорадка также наблюдается при лептоспирозе, лихорадке денге, желтой

лихорадке, колорадской клещевой лихорадке, содоку и африканских геморрагических лихорадках (Марбург, Эбола, Ласса). У термина *«периодическая лихорадка»* два толкования. В узком смысле — это лихорадка, повторяющаяся через регулярные интервалы (например, при циклической нейтропении, синдроме PFAPA). В широком смысле под периодической лихорадкой подразумевают повторные повышения температуры тела без четкой периодичности (например, при ирландской лихорадке и синдроме гиперпродукции IgD).

Дополнительную информацию дает соотношение температуры и частоты пульса. *Относительная тахикардия* (частота пульса увеличена сильнее типичной для данной температуры) обычно наблюдается при неинфекционных болезнях и при инфекциях, проявления которых обусловлены влиянием токсинов. *Относительная брадикардия* (частота пульса не достигает характерной для данной температуры) указывает на брюшной тиф, бруцеллез, лептоспироз или лекарственную лихорадку. Брадикардия при лихорадке также может быть вызвана нарушениями проводимости вследствие поражения сердца. Это встречается при ревматической атаке, болезни Лайма, вирусном миокардите, инфекционном эндокардите.

Большинство инфекций сопровождается повреждением тканей, которое приводит к воспалительной реакции и высвобождению эндогенных пирогенов. Антибактериальные средства способствуют быстрому уничтожению бактерий, однако при обширном поражении тканей воспалительная реакция и лихорадка могут сохраняться еще несколько дней.

Лечение. Если температура тела ниже 39 °C и отсутствуют сопутствующие заболевания, жаропонижающие средства не показаны. Борьба с лихорадкой целесообразна при хронических заболеваниях сердца и легких, нарушениях обмена веществ, нервных болезнях и высоком риске фебрильных судорог. Подъем температуры тела выше 39 °C влечет за собой выраженное нарушение состояния больного. В таком случае назначают жаропонижающие средства. Следует помнить, что эти средства только устраняют симптомы, не влияя на течение инфекций. Снижение температуры после приема жаропонижающих средств не может быть дифференциально-диагностическим признаком между тяжелыми бактериальными инфекциями и менее тяжелыми вирусными инфекциями. Гиперпирексия указывает на тяжелую инфекцию, поражение гипоталамуса или внутричерепное кровоизлияние. Жаропонижающие средства при гиперпирексии используются всегда. Высокая лихорадка у беременных повышает риск врожденных аномалий у плода.

Ацетаминофен (парацетамол), аспирин, ибупрофен представляют собой ингибиторы циклооксигеназы, которые блокируют синтез простагландина E_2 в гипоталамусе. Все они снижают температуру тела примерно в одинаковой степени. Однако, поскольку аспирин может вызвать синдром Рейе, применять его при лихорадке у детей и подростков не следует. Парацетамол в дозе 10–15 мг/кг внутрь каждые 4 ч не вызывает значимых побочных эффектов. Тем не менее длительный прием парацетамола может привести к повреждению почек, а значительная передозировка — к печеночной недостаточности. Ибупрофен назначают внутрь по 5–10 мг/кг каждые 6–8 ч. Он может вызвать диспепсию, желудочно-кишечное кровотечение, кроме того, ибупрофен снижает почечный кровоток. Редкие побочные эффекты препарата — асептический менингит, токсическое поражение печени и апластическая анемия. Однако даже передозировка ибупрофена редко приводит к серьезным осложнениям.

Еще один способ снизить температуру — обтирание губкой, смоченной прохладной водой без добавки этилового спирта. Обтирание можно применять как при инфекциях, так и при перегревании (например, при тепловом ударе).

Литература

Crocetti M., Moghbeli N., Serwint J. Fever phobia revisited. Have parental misconceptions about fever changed in 20 years? Pediatrics 2001; 107: 1241–6.

Cunha B. A. The clinical significance of fever patterns. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 33–44.

Dinarello C. A., Cannon J. G., Wolff S. M. New concepts on the pathogenesis of fever. Rev Infect Dis 1988; 10: 168–89.

Kluger M. J., Kozak W., Conn C. et al. The adaptive value of fever. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 1–20.

Mackowiak P. A., Boulant J. A. Fever's glass ceiling. Clin Infect Dis 1996; 22: 525–36.

Saper C. B., Breder C. D. The neurologic basis of fever. N Engl J Med 1994; 330: 1880–6.

Scholl P. R. Periodic fever syndromes. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 563–60.

Глава 230
Лихорадка неясного генеза

Кейт Р. Пауэлл (Keith R. Powell)

Лихорадка неизвестного происхождения — это лихорадка, зафиксированная медицинским работником, причину которой не удалось установить в течение 3 нед. амбулаторного обследования или за 1 нед. пребывания в стационаре. Если лихорадка не соответствует этим критериям, особенно если не удается установить локализацию инфекции, а неинфекционные заболевания маловероятны, ставится диагноз *лихорадки без локальных признаков инфекции*. Как правило, у таких детей вскоре появляются дополнительные симптомы, говорящие об инфекционной природе лихорадки.

Лихорадка — частое проявление инфекций, независимо от их тяжести. Многие распространенные вирусные (например, ринит, фарингит, пневмония) и бактериальные (например, средний отит, фарингит, импетиго) инфекции у лиц с нормальным иммунитетом не имеют тяжелого течения; на фоне антибактериальной терапии или симптоматического лечения быстро наступает выздоровление. Другие инфекции (сепсис, менингит, пневмония, гнойные инфекции костей и суставов, пиелонефрит) без лечения часто приводят к развитию осложнений, а иногда и к летальному исходу. Диагноз больному с лихорадкой и нормальным иммунитетом в большинстве случаев можно поставить на основе тщательно собранного анамнеза, физикального обследования и, если требуется, немногочисленных лабораторных исследований. Лицам, которые входят в группу риска по возрасту, сопутствующим заболеваниям, наличию иммунодефицита (табл. 230.1) требуется углубленное обследование. Антимикробную терапию им начинают, не дожидаясь идентификации возбудителя.

Лихорадка без локальных признаков инфекции

Лихорадка без локальных признаков инфекции обычно возникает остро, и ребенок поступает под наблюдение врача в течение первой недели от ее появления. Эта разновидность лихорадки у детей до 3 лет представляет собой известную диагностическую проблему для педиатров. Лихорадка у новорожденных может быть обусловлена внебольничным инфицированием либо представлять собой позднее начало перинатальных инфекций (как бактериальных, так и инфекций, вызванной ВПГ). Отсутствие локальных признаков инфекции у грудных детей с лихорадкой затрудняет дифференциальный диагноз между тяжелыми бактериальными и легкими вирусными инфекциями.

Лихорадка у детей до 3 мес. Выделить возбудитель инфекции, преимущественно вирусный, удается у 70% детей этого возраста с лихорадкой. Остальные случаи, по-видимому, вызваны недиагностированной вирусной инфекцией, склонной к самоизлечению. Тем не менее при лихорадке у детей до 3-месячного возраста всегда исключают бактериальные инфекции. Тяжелые бактериальные инфекции выявляются у 10–15% ранее здоровых грудных детей, поступивших с ректальной температурой 38 °C и выше. В число этих инфекций входят сепсис, менингит, инфекции мочевых путей, энтерит, остеомиелит и гнойный артрит. У 5% детей до 3-месячного возраста с лихорадкой обнаруживается бактериемия. Ее причинами служат стрептококки группы B, *Listeria monocytogenes* (сепсис и менингит новорожденных с поздним началом), а также возбудители, инфицирование которыми происходит вне лечебных учреждений: *Salmonella spp.* (энтерит), *Escherichia coli* (инфекции мочевых путей), *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b и *Staphylococcus aureus* (остеомиелит, гнойный артрит). Пиелонефрит чаще встречается у необрезанных мальчиков, детей до 1 года с пороками мочевых путей и у маленьких девочек. Прочие бактериальные инфекции в этом возрасте включают средний отит, пневмонию, омфалит, мастит, инфекции кожи и мягких тканей.

Вирусную этиологию лихорадки у детей до трехмесячного возраста удается установить в 40–60% случаев. Вирусные инфекции, в отличие от бактериальных, имеют сезонность: инфекции, вызванные РСВ и вирусом гриппа A, чаще встречаются зимой, а энтеровирусные — летом и осенью.

Необходимо собрать подробный анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Если состояние ребенка тяжелое, его обязательно госпитализируют, проводят посевы крови, мочи и СМЖ. Немедленно начинают парентерально вводить ан-

Таблица 230.1

Причины лихорадки в зависимости от наличия факторов риска

Факторы риска	Причины лихорадки
Больные без иммунодефицита	
Новорожденные до 28-го дня жизни	Сепсис, менингит, вызванные стрептококками группы B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* и ВПГ
Грудные дети до 3 мес.	Тяжелые бактериальные инфекции (10–15 %), бактериемия (5 %)
Дети 3 мес. — 3 лет	Бактериемия (15 %). Риск возрастает, если температура тела выше 39 °C или число лейкоцитов становится больше 15 000/мм^3
Гиперпирексия (>40 °C)	Менингит, бактериемия, пневмония, тепловой удар, геморрагический шок с энцефалопатией
Появление петехий	Бактериемия и менингит, вызванные *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* типа b или *Streptococcus pneumoniae*
Больные с иммунодефицитом	
Серповидноклеточная анемия	Сепсис, пневмония и менингит, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, остеомиелит, вызванный *Salmonella spp.* или *Staphylococcus spp.*
Аспления	Бактериемия и менингит, вызванные *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* типа b или *Streptococcus pneumoniae*
Недостаточность комплемента или пропердина	Сепсис, вызванный *Neisseria meningitidis*
Агаммаглобулинемия	Бактериемия, синуситы в сочетании с инфекциями нижних дыхательных путей
СПИД	Инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b или *Salmonella spp.*
Врожденные пороки сердца	Инфекционный эндокардит, абсцесс мозга (при наличии пороков со сбросом крови справа налево)
Установка центральных венозных катетеров	Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, коагулазаотрицательными стафилококками, *Candida spp.*
Злокачественные опухоли	Бактериемия, вызванная грамотрицательными кишечными бактериями, *Staphylococcus aureus*, коагулазаотрицательными стафилококками. Фунгемия (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*)

тибактериальные препараты. Рекомендуется цефтриаксон (если показатели СМЖ в норме, вводят 50 мг/кг 1 раз в сутки, при наличии плеоцитоза — 80 мг/кг 1 раз в сутки) или цефотаксим (50 мг/кг каждые 6 ч) в сочетании с ампициллином (50 мг/кг каждые 6 ч). Эти комбинации активны против *Listeria monocytogenes* и *Enterococcus spp.*, а также против распространенных возбудителей сепсиса, инфекций мочевых путей и энтерита. Если результаты анализа СМЖ характерны для менингита, к указанным препаратам добавляют ванкомицин (15 мг/кг каждые 6 ч), который воздействует на устойчивый к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*. Эмпирическую антибактериальную терапию продолжают до получения результатов посева и исследования чувствительности возбудителя.

Тяжелые бактериальные инфекции маловероятны при наличии следующих обстоятельств: ранее ребенок был здоров; состояние его удовлетворительно; отсутствуют признаки инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов и уха; число лейкоцитов составляет 5000–15 000 /мм^3, абсолютное число палочкоядерных нейтрофилов — менее 1500/мм^3; результаты общего анализа мочи в норме. Прогностическая ценность отрицательного результата (с 95%-ным доверительным интервалом) в отношении тяжелых бактериальных инфекций превышает 98 %, в отношении бактериемии — 99 %.

Бессимптомная бактериемия у детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет. Локальные признаки инфекции отсутствуют приблизительно у 30 % детей этого возраста с лихорадкой. Бессимптомная бактериемия возникает у 1,5 % детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет, ректальная температура которых выше 38 °C. Такая высокая частота бактериемии, по-видимому, объясняется тем, что иммунная система в этом возрасте недостаточна зрелая (мало вырабатывается опсонинов — антител класса IgG, которые связываются с антигенами полисахаридной капсуы бактерий). Причиной бактериемии в 90 % случаев служит *Streptococcus pneumoniae*, в большинстве оставшихся случаев высеваются *Neisseria meningitidis* или *Salmonella spp. Haemophilus influenzae* типа b занимал видное место среди причин бактериемии

у детей, пока не начала проводиться повсеместная иммунизации конъюгированной вакциной против этого микроорганизма. Бактериальные инфекции с локальными проявлениями у детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет включают средний отит, инфекции верхних дыхательных путей, энтерит, инфекции мочевых путей, остеомиелит и менингит. У детей этого возраста с лихорадкой бактериемия обнаруживается у 11% больных пневмонией и у 1,5% больных средним отитом или фарингитом.

Факторы риска бессимптомной бактериемии включают температуру тела 39 °С и более; число лейкоцитов 15 000/мм^3 и более или повышенное абсолютное количество нейтрофилов, в том числе палочкоядерных; увеличенную СОЭ и высокую концентрацию С-реактивного белка. Чем выше температура тела и число лейкоцитов, тем больше вероятность бактериемии. Однако с уверенностью определить наличие бактериемии на основе лабораторных и физикальных данных невозможно. Риск бактериемии не зависит от социально-экономического статуса, расы, пола и возраста (в пределах от 3 мес. до 3 лет).

Без лечения бессимптомная бактериемия может исчезнуть бесследно или сохраняться, а может привести к локальной инфекции (менингит, пневмония, флегмона, гнойный артрит и др.). Спектр осложнений зависит от уровня иммунитета и патогенности возбудителя. У некоторых детей бактериемия может оказаться ранним признаком локальной инфекции. При бактериемии, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b, содержание бактерий в крови обычно велико. Риск локальной инфекции при этом выше, чем при бактериемии, обусловленной *Streptococcus pneumoniae*. Так, менингит, эпиглоттит, флегмоны, остеомиелит или гнойные артриты развиваются у большинства госпитализированных больных с бактериемией, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b. Преходящая или бессимптомная бактериемия наблюдается менее чем у 5% таких больных. Для сравнения: у 30–40% больных с пневмококковой бактериемией (бессимптомной, сопровождающейся клиническими проявлениями или локальной инфекцией) наступает спонтанное выздоровление. Этот показатель выше при удовлетворительном состоянии и бессимптомной бактериемии.

Если ребенок в тяжелом состоянии, его госпитализируют, проводят посев крови, мочи и СМЖ, после чего немедленно начинают антимикробную терапию. Менингит, развившийся у детей с бессимптомной бактериемией, связан, вероятно, с активацией латентной инфекции.

Было проанализировано более 500 историй болезни (начиная с 1987 г.) детей с лихорадкой и бактериемией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*. Критерием отбора было удовлетворительное состояние на момент осмотра. После осмотра в приемном отделении все они были отправлены домой. Среди детей, которым лечение не проводилось, локальные инфекции развились у 28% (менингит — у 4%). У детей, которые получали антибактериальные препараты внутрь или парентерально, локальные инфекции зарегистрированы лишь у 5% (менингит — у 1%). Кроме того, на фоне лечения реже отмечалась лихорадка при повторном осмотре. Ретроспективный анализ историй болезни детей с пневмококковым менингитом показал, что у тех из них, которые получали антибактериальные препараты до постановки диагноза, реже развивались осложнения. Следовательно, детям младше 3 лет, несмотря на удовлетворительное состояние, показана эмпирическая антибактериальная терапия, если они не получали конъюгированную вакцину против *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae*, ректальная температура 39 °С и выше, а число лейкоцитов 15 000/мм^3 и более.

Согласно официальным рекомендациям, опубликованным в 1993 г., дети в возрасте от 3 мес. до 3 лет с ректальной температурой ниже 39 °С и удовлетворительным общим состоянием должны наблюдаться амбулаторно. Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, а также антибактериальные лекарственные средства не показаны. Если ректальная температура 39 °С и выше, лейкоцитоз 15 000/мм^3 и более, но состояние ребенка удовлетворительное, проводят посев крови и назначают эмпирическую антибактериальную терапию (например, цефтриаксон однократно в дозе 50 мг/кг, но не более 1 г).

В отдельных случаях допустимо провести посев крови и отправить ребенка домой, не назначая антибактериальных препаратов, с указанием родителям явиться для повторного осмотра через 24 ч. Независимо от того, какую тактику изберет врач, родителей предупреждают, чтобы они немедленно обратились к врачу, если состояние ребенка ухудшится или появятся новые симптомы, например сыпь.

В 2000 г. появилась конъюгированная вакцина против семи штаммов *Streptococcus pneumoniae*,

которую рекомендовали вводить всем детям младшего возраста. Опираясь на данные клинических исследований, можно предположить, что вакцинация снизит частоту бессимптомной бактериемии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, более чем на 90%. Официальных рекомендаций по ведению детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет с лихорадкой, вакцинированных против *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae*, пока не существует, однако есть веские факты в пользу того, что таких детей надо наблюдать без назначения антибактериальных средств.

Если результаты первичного посева крови на *Streptococcus pneumoniae* положительны, ребенка необходимо осмотреть повторно как можно скорее. Если самочувствие его удовлетворительное, температура тела в норме, патологии при физикальном обследовании не найдено и при первом осмотре антибактериальные препараты не назначались, проводят повторный посев крови. Всем детям назначают антибактериальные препараты внутрь в течение 7–10 дней. Если самочувствие ребенка плохое, сохраняется лихорадка без локальных признаков инфекции либо при посеве крови обнаружены *Haemophilus influenzae* или *Neisseria meningitidis*, показаны повторный посев крови и люмбальная пункция. При физикальном обследовании особое внимание обращают на признаки менингита. В зависимости от его результатов ребенка либо госпитализируют и назначают антибактериальную терапию, либо вводят ему цефтриаксон и наблюдают амбулаторно. При развитии локальной инфекции вводят антибиотики, активные против возбудителя, и проводят местное лечение.

Лихорадка с петехиальной сыпью. Независимо от возраста появление петехиальной сыпи при лихорадке обычно наблюдается при бактериемии, сепсисе, а также при некоторых инфекциях, угрожающих жизни (менингит и др.). В частности, тяжелые бактериальные инфекции диагностируются у 8–20% таких больных, в том числе менингококкемия у 7–10% (см. гл. 244). Лихорадкой и петехиальной сыпью может проявляться также инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae* типа b (см. гл. 246). Ребенка госпитализируют, проводят посев крови и СМЖ, начинают парентеральное введение антибактериальных средств.

Лихорадка у больных гемоглобинопатиями. Инфекция — наиболее частая причина смерти детей с серповидноклеточной анемией (см. т. 4, п. 555.1). Заболеваемость инфекциями особенно велика у детей до 5 лет. Повышенный риск инфекций объясняется функциональным аспленизмом и дефектом пропердина, который участвует в альтернативном пути активации комлемента. В основе лихорадки у больных серповидноклеточной анемией, как правило, лежат инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae* (сепсис, пневмония, менингит), *Haemophilus influenzae* типа b (менингит), *Staphylococcus aureus* (остеомиелит), *Salmonella spp.* (остеомиелит), *Escherichia coli* (пиелонефрит).

Детям с лихорадкой и гемоглобинопатией проводят посев крови (если имеются показания, то и СМЖ, кала и костного мозга), затем начинают вводить антибактериальные препараты. Показания к госпитализации включают тяжелое общее состояние, температуру тела 40 °C и выше, число лейкоцитов менее 5000/мм^3 или более 30 000/мм^3, наличие инфильтратов в легких, осложнений гемоглобинопатии или резкой боли. В остальных случаях показаны посев крови (других биожидкостей — по показаниям), внутримышечное введение цефтриаксона и амбулаторное наблюдение. Повторный осмотр проводят через 24 ч, а если состояние ухудшается или появляются новые симптомы — раньше.

Для профилактики пневмококкового сепсиса назначают феноксиметилпенициллин внутрь на длительный срок, вплоть до подросткового возраста. Доза для детей до 5 лет составляет 125 мг 2 раза в сутки, для более старших — по 250 мг 2 раза в сутки. Некоторую защиту обеспечивает вакцинация против *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae*, но она не заменяет пенициллинопрофилактику.

Гиперпирексия (температура тела выше 41 °C) встречается редко и обычно не связана с тяжелыми бактериальными инфекциями. Обследование такое же, как и при других разновидностях лихорадки.

Лихорадка неизвестного происхождения

Этиология. Основные причины лихорадки неизвестного происхождения у детей (четко укладывающейся в приведенные выше критерии) — это инфекционные и ревматические болезни (бокс 230.1). Также необходимо исключить злокачественные опухоли, хотя лихорадка редко бывает их единственным проявлением. Если ребенок получает

◆ **Бокс 230.1.** Причины лихорадки неизвестного происхождения у детей

Инфекции
- Бактериальные
  - Специфические
    - Актиномикоз
    - Болезнь кошачьей царапины
    - Бруцеллез
    - Кампилобактериоз
    - Туляремия
    - Листериоз
    - Менингококкемия (хроническая)
    - Инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*
    - Болезнь крысиного укуса — хейверхиллская лихорадка (*Streptobacillus moniliformis*)
    - Сальмонеллез
    - Туберкулез
    - Иерсиниоз
  - Локализованные
    - Псевдоопухоль (воспалительная)
    - Абсцессы брюшной полости (печеночный, тазовый, поддиафрагмальный)
    - Абсцесс мозга
    - Периодонтит, парапроктит; перинефрит
    - Холангит
    - Инфекционный эндокардит
    - Мастоидит
    - Остеомиелит
    - Пневмония
    - Пиелонефрит
    - Синусит
- Спирохетозы
  - Болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi*)
  - Эпидемический возвратный тиф (*Borrelia recurrentis*)
  - Лептоспироз
  - Болезнь крысиного укуса — содоку (*Spirillum minus*)
  - Сифилис
- Микозы
  - Бластомикоз (внелегочный)
  - Кокцидиоидоз (диссеминированный)
  - Гистоплазмоз (диссеминированный)
- Инфекции, вызываемые хламидиями
  - Венерическая лимфогранулема
  - Пситтакоз
- Риккетсиозы
  - Эрлихиоз (*Ehrlichia canis*)
  - Лихорадка Ку
  - Пятнистая лихорадка Скалистых гор
  - Клещевые пятнистые лихорадки Старого Света
- Вирусные
  - ЦМВ
  - Вирусные гепатиты
  - ВИЧ-инфекция
  - Инфекционный мононуклеоз
- Инвазии
  - Амебиаз; бабезиоз; лямблиоз; малярия; токсоплазмоз; трихинеллез; трипаносомозы
  - Синдром larva migrans, висцеральная форма (*Toxocara spp.*)

Ревматические болезни
- Болезнь Бехчета
- ЮРА
- Ювенильный дерматомиозит
- Ревматическая атака
- СКВ

Аллергические реакции
- Лекарственная лихорадка
- Аллергический пневмонит
- Сывороточная болезнь

Злокачественные опухоли
- Миксома сердца
- Эпидермоидная киста головного мозга
- Лимфогранулематоз; лейкоз; лимфома
- Нейробластома; нефробластома

Гранулематозы
- Болезнь Крона
- Гранулематозный гепатит
- Саркоидоз

Наследственные болезни
- Ангидротическая эктодермальная дисплазия
- Болезнь Фабри
- Семейная вегетативная дисфункция
- Периодическая болезнь
- Гипертриглицеридемия
- Ихтиоз
- Гемолитические кризы при серповидноклеточной анемии

Другие причины
- Хронический активный гепатит
- Несахарный диабет (центральный и нефрогенный)
- Симуляция
- Лихорадка гипоталамического генеза
- Детский кортикальный гиперостоз
- Воспалительные заболевания кишечника
- Болезнь Кавасаки
- Болезнь Кикучи–Фуджимото
- Панкреатит
- Периодическая болезнь
- Отравление
- Сионтатный панникулит Вебера–Крисчена
- ТЭЛА
- Тромбофлебит
- Тиреотоксикоз

Возвратная лихорадка — см. бокс 229.1

Недиагностированная лихорадка
- Упорная
- Возвратная
- Самопроходящая

какое-либо лекарственное средство, возможна лекарственная лихорадка.

Лекарственная лихорадка обычно длительная и не сопровождается другими симптомами. Отмена лекарственного средства приводит к нормализации температуры тела (обычно в течение 72 ч). Следует учитывать, что некоторые вещества, например йодиды, выводятся из организма медленно, поэтому лихорадка после их отмены может сохраняться до 1 мес.

В большинстве случаев за лихорадкой неизвестного происхождения скрываются распространенные заболевания с атипичной клинической картиной. Иногда длительная лихорадка характерна для определенного заболевания, например ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), однако диагноз можно поставить лишь путем продолжительного наблюдения. Это связано с тем, что в дебюте заболевания типичные изменения при физикальном обследовании не обнаруживаются, а лабораторные данные отрицательны или находятся в пределах нормы.

В США у детей с лихорадкой неизвестного происхождения чаще всего обнаруживаются следующие системные инфекции: сальмонеллез, туберкулез, риккетсиозы, сифилис, болезнь Лайма, фелиноз, инфекционный мононуклеоз, ЦМВ-инфекция, вирусный гепатит, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, малярия, токсоплазмоз. Реже выявляются туляремия, бруцеллез, лептоспироз, болезнь крысиного укуса. СПИД сам по себе редко бывает причиной лихорадки неизвестного происхождения, однако при нем часто возникают лихорадочные состояния как результат оппортунистических инфекций.

Среди ревматических болезней, которые могут быть причиной лихорадки неизвестного происхождения, следует отметить ЮРА, СКВ, ревматизм и болезнь Кавасаки. Кроме того, лихорадкой могут проявляться воспалительные заболевания кишечника.

Если подозревается симуляция (введение гноя, манипуляции с термометром, которые производит больной или его родители), необходима госпитализация, чтобы подтвердить наличие лихорадки и уточнить характер температурной кривой. Обязателен постоянный контроль, для которого могут использоваться электронные средства слежения.

Лихорадка, длящаяся свыше 6 мес., у детей наблюдается редко и заставляет подозревать гранулематоз или аутоиммунное заболевание. Необходимы повторные обследования, включающие уточнение анамнеза, физикальное обследование и рентгенографию.

Диагностика. Обязателен подробный сбор анамнеза, тщательное физикальное обследование, а также обычные лабораторные исследования. На их основе планируют углубленное исследование, включающее лабораторные и лучевые методы диагностики.

Анамнез. Большое значение для диагностики имеет *возраст*. У детей до 6 лет лихорадка часто обусловлена инфекциями дыхательных или мочевых путей, половых органов, а также локальными инфекциями (абсцесс, остеомиелит), ЮРА, изредка — лейкозом. У подростков более вероятны туберкулез, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания или лимфомы.

Подробно расспрашивают о *контактах с дикими или домашними животными*. Зоонозы встречаются в США все чаще, причем нередко их источником служит домашнее животное без явных признаков болезни. Иммунизация собак против лептоспироза предохраняет их от заболевания, но не от носительства лептоспир, которые они могут передавать своим хозяевам. Употребление в пищу мяса кроликов и зайцев может стать ключом к диагнозу ангинозно-бубонной, бубонной или генерализованной форм туляремии. Выясняют, не подвергался ли ребенок укусам клещей, не пребывал ли он в очагах трансмиссивных и паразитарных инфекций.

Уточняют, не страдает ли ребенок *извращением аппетита*. Поедание земли играет важную роль в заражении токсокарозом (вызывает висцеральную форму синдрома larva migrans) и токсоплазмозом.

Собирают сведения о необычных привычках, связанных с питанием, а также о путешествиях, начиная с момента рождении ребенка. Малярия, гистоплазмоз и кокцидиоидоз могут проявиться спустя годы после посещения эндемичных районов или проживания в них. Обязательно расспрашивают об иммунизации и мерах, которые предпринимались, чтобы избежать употребления зараженной пищи или воды во время путешествия. Камни, грунт, изделия местных жителей, сохраненные на память о поездках в другие страны, — все это может служить источником инфекции.

Подробно выясняют сопутствующие заболевания, а также *лекарственные средства*, которыми пользуется больной (в том числе препараты, про-

дающиеся без рецепта, и средства для местного применения, например глазные капли, так как лихорадку иногда вызывает входящий в их состав атропин).

Не следует забывать и о *наследственности*. Так, среди выходцев из Северной Ирландии распространен нефрогенный несахарный диабет, который может проявляться лихорадкой. Семейная вегетативная дисфункция (синдром Райли–Дея) — заболевание, при котором периодически возникают подъемы температуры тела, — чаще всего встречается у евреев. У выходцев из Средиземноморья необходимо исключить периодическую болезнь.

Физикальное обследование. Обращают внимание на потоотделение. Отсутствие потливости при лихорадке или изменениях температуры тела свойственно обезвоживанию (причиной его служит рвота или диарея), несахарному диабету (центральному и нефрогенному), ангидротической эктодермальной дисплазии, семейной вегетативной дисфункции, а также действию атропина.

Большое значение имеет офтальмологическое обследование. Красные, слезящиеся глаза могут оказаться симптомом ревматической болезни, в первую очередь узелкового периартериита. Конъюнктивит с преимущественным поражением конъюнктивы век на фоне лихорадки характерен для кори, Коксаки-вирусной инфекции, туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, венерической лимфогранулемы и фелиноза. Конъюнктивит, поражающий в основном конъюнктиву глазного яблока, наблюдается при болезни Кавасаки и лептоспирозе. Петехии на конъюнктиве указывают на инфекционный эндокардит. Увеит заставляет подозревать саркоидоз, ЮРА, СКВ, болезнь Кавасаки, болезнь Бехчета и васкулиты. Хориоретинит встречается при ЦМВ-инфекции, токсоплазмозе и сифилисе. Появление экзофтальма возможно при опухоли, псевдоопухоли или флегмоне глазницы, тиреотоксикозе и гранулематозе Вегенера.

Офтальмоскоп также можно использовать для осмотра капилляров ногтевых валиков. Аномалии этих капилляров часто наблюдаются при ревматических болезнях, например ЮРА или СКВ (см. рис. 149.3). Вблизи от ногтевого валика помещают каплю иммерсионного масла или геля-любриканта, офтальмоскоп устанавливают на +40.

Иногда причиной лихорадки неясного происхождения служит дисфункция гипоталамуса. Ключ к диагнозу — нарушение сокращения зрачков вследствие отсутствия мышц, сжимающих зрачок. Эти мышцы в эмбриогенезе развиваются одновременно с гипоталамусом.

Заподозрить семейную вегетативную дисфункцию помогает отсутствие слез и корнеального рефлекса, а также гладкий язык без грибовидных сосочков. Болезненность при пальпации в проекции придаточных пазух носа и верхних зубов указывает на синусит. Рецидивирующий кандидоз ротовой полости наблюдается при различных иммунодефицитах.

Отмечают активность больного и наличие сыпи. Образование пузырей нередко встречается при инфекциях, вызванных пневмококками, стрептококками и риккетсиями, а также при малярии. Пузыри часто возникают при менингококковом менингите (который редко служит причиной лихорадки неизвестного происхождения), но нехарактерны для менингококкемии. Они также нетипичны для сальмонеллезных и стафилококковых инфекций.

Гиперемия глотки, иногда с экссудацией, возможна при инфекционном мононуклеозе, ЦМВ-инфекции, токсоплазмозе, сальмонеллезе, туляремии, болезни Кавасаки и лептоспирозе.

Внимательно пальпируют мышцы и кости. Ограниченная болезненность в проекции кости указывает на остеомиелит или на злокачественную опухоль с инвазией в костный мозг. Болезненность при пальпации трапециевидных мышц встречается при субдиафрагмальных абсцессах. Разлитая болезненность мышц наблюдается при дерматомиозите, трихинеллезе, узелковом периартериите, болезни Кавасаки, а также микоплазменных и арбовирусных инфекциях.

Исследование прямой кишки помогает выявить увеличение параректальных лимфатических узлов и болезненность, указывающие на тазовый абсцесс, аденит подвздошных лимфоузлов или остеомиелит таза.

Обязательно исследуют кал на скрытую кровь. Положительный результат характерен для гранулематозного или язвенного колита.

Повторные подъемы температуры тела с ознобами часто наблюдаются при септицемии, независимо от ее причины. В основном они характерны для заболеваний почек, печени или желчевыводящих путей, инфекционного эндокардита, малярии, бруцеллеза, болезни крысиного укуса и абсцессов.

Оживление сухожильных рефлексов может указывать на тиреотоксикоз.

Лабораторные исследования. Выполнение всех возможных исследований при лихорадке неизвестного происхождения отнимает много времени и денег. В целом скорость обследования должна быть пропорциональна темпам развития болезни. Если больной в тяжелом состоянии, обследование проводят в сжатые сроки, в противном случае оправдано длительное наблюдение, обычно амбулаторное, и продуманный выбор исследований. Если данные анамнеза и физикального обследования не указывают на определенную инфекцию или пораженную область, лабораторные и инструментальные исследования, скорее всего, тоже не позволят поставить диагноз.

Лабораторные исследования начинают с общих анализов крови и мочи. Абсолютное число нейтрофилов менее 5000/мм^3 противоречит диагнозу бактериальной инфекции, за исключением брюшного тифа. Напротив, если число нейтрофилов превышает 10 000/мм^3 или число палочкоядерных нейтрофилов более 500/мм^3, вероятность тяжелой бактериальной инфекции весьма высока. С помощью микроскопии мазка крови, окрашенного по Гимзе или Райту, можно обнаружить плазмодий, трипаносомы, простейшие рода *Babesia* и боррелии.

СОЭ более 30 мм/ч указывает на воспаление, причиной которого могут быть инфекции, аутоиммунные болезни и злокачественные опухоли. СОЭ, превышающая 100 мм/ч, встречается при туберкулезе, болезни Кавасаки, злокачественных опухолях и аутоиммунных болезнях. Низкая СОЭ не исключает наличия инфекции или ЮРА. С-реактивный белок — еще один маркер острой фазы воспаления. Его уровень повышается и снижается быстрее, чем СОЭ. Одни врачи предпочитают ориентироваться на уровень С-реактивного белка, другие — на СОЭ. Нет данных о том, что целесообразно измерять оба этих показателя одновременно.

Всем больным показаны *посевы крови* и *мочи*. Проводить посев крови надо в аэробных условиях. Посев крови на анаэробные микроорганизмы требуется очень редко, только при подозрении на ссответствующую инфекцию. Чтобы обнаружить бактериемию при инфекционном эндокардите, остеомиелите и глубоко расположенных абсцессах, посев крови повторяют несколько раз. Полимикробная бактериемия указывает на симуляцию или на патологию ЖКТ. Для выделения лептоспир, *Francisella spp.* и *Yersinia spp.* требуются специальные среды и условия; в обычных условиях посев на них не проводится.

Необходима также *кожная проба Манту*, для чего внутрикожно вводят 5 ед. очищенного туберкулина (туберкулин должен храниться в холодильнике!).

По показаниям выполняют *рентгенографию* придаточных пазух носа, грудной клетки, сосцевидных отростков и ЖКТ. Рентгенография ЖКТ нередко дает ценную информацию в случаях, когда лихорадка — единственное проявление воспалительных заболеваний кишечника.

Исследование *костного мозга* позволяет обнаружить лейкозы, метастазы опухолей, микобактериальные, грибковые и паразитарные заболевания, гистиоцитоз, вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром и болезни накопления. Во время стернальной пункции также делают посев костного мозга на бактерии, микобактерии и грибы.

Серологические тесты помогают диагностировать инфекционный мононуклеоз, ЦМВ-инфекцию, токсоплазмоз, сальмонеллезы, туляремию, бруцеллез, лептоспироз, фелиноз, болезнь Лайма, риккетсиозы, а в отдельных случаях — ЮРА. Прежде чем полагаться на серологические тесты, надо удостовериться в специфичности и чувствительности каждого из них в лаборатории данного учреждения. К примеру, серологическая диагностика болезни Лайма вне специализированных лабораторий обычно ненадежна.

Диагностику абсцессов брюшной полости и остеомиелита (особенно если локализовать очаг не удается или подозревается множественное поражение) облегчает *сцинтиграфия*. Цитрат галлия (^{67}Ga) накапливается в лейкоцитах, находящихся в очаге воспаления или опухоли. Фосфат ^{99m}Tc позволяет обнаружить очаги остеомиелита еще до того, как они станут видны на рентгенограммах. Гранулоциты, меченные ^{111}In или йодированным IgG, используются для визуализации скоплений гноя. *ЭхоКГ* позволяет увидеть вегетации на клапанах сердца, указывающие на инфекционный эндокардит. *УЗИ* выявляет абсцессы печени, таза, селезенки, а также поддиафрагмальные абсцессы.

КТ или *МРТ всего тела* применяются для обнаружения опухолей и скоплений гноя. Эти методы позволяют обойтись без операции и применения

радиоактивных изотопов. Благодаря КТ и МРТ удается увидеть патологические образования головы, шеи, грудной клетки, средостения, забрюшинного пространства, печени, селезенки, почек, таза, оценить состояние внутригрудных лимфатических узлов. КТ и УЗИ повышают точность биопсии или аспирации подозрительных образований, что снижает потребность в лапаро- и торакотомии. МРТ высокоинформативна при подозрении на остеомиелит конечности. В целом лучевые методы диагностики играют большую роль в подтверждении или уточнении диагноза, однако неожиданные находки при них редки.

Если лихорадка неизвестного происхождения сопровождается признаками поражения определенной системы органов, используют бронхоскопию, лапароскопию, медианоскопию и эндоскопию органов ЖКТ, которые позволяют не только непосредственно осмотреть патологический очаг, но и получить материал для цито- и гистологического исследования. Тем не менее *биопсия* нечасто помогает определить причину лихорадки.

Лечение. Лихорадка у детей — это не синоним инфекции, поэтому для снижения температуры тела нельзя использовать антимикробные средства. Лечения *ex juvantibus* тоже следует по возможности избегать. Исключение — назначение противотуберкулезных средств детям с предположительным диссеминированным туберкулезом, которые находятся в тяжелом состоянии. Эмпирическое лечение другими антибактериальными средствами небезопасно и может затруднить диагностику инфекционного эндокардита, менингита, инфекционных очагов, расположенных вблизи оболочек мозга, и остеомиелита. Госпитализация показана для проведения лабораторных или лучевых исследований, невыполнимых в амбулаторных условиях, более тщательного наблюдения и для того, чтобы ослабить тревогу родителей. После того как обследование завершено, можно назначить жаропонижающие средства (см. гл. 229), чтобы облегчить состояние больного.

Прогноз при лихорадке неизвестного происхождения у детей лучше, чем у взрослых. Исход зависит от основного заболевания (как уже говорилось, обычно это распространенное заболевание детского возраста с атипичными проявлениями). Нередко диагноз остается неизвестным, а температура тела нормализуется самостоятельно. При сохраняющейся лихорадке диагноз не удается поставить в 25% случаев, несмотря на самое тщательное обследование.

Литература

Bachur R., Harper M. B. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. Pediatrics 2000; 105: 502–9.

Baker R. C., Seguin J. H., Leslie N. et al. Fever and petechiae in children. Pediatrics 1989; 84: 1051–5.

Baraff L. J., Bass J. W., Fleisher G. R. et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0–36 months of age with fever without a source. Ann Emerg Med 1993; 22: 1198–210.

Baraff L. J., Schriger D. L., Bass J. W. et al. Commentary on pediatric guidelines. Pediatrics 1997; 100: 134–6.

Bauchner H., Pelton S. I. Management of the young febrile child. A continuing controversy. Pediatrics 1997; 100: 137–8.

Bonsu B. K., Harper M. B. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2001; 32: 566–72.

Dagan R., Hall C. B., Powell K. R. et al. Epidemiology and laboratory diagnosis of infection with viral and bacterial pathogens in infants hospitalized for suspected sepsis. J Pediatr 1989; 115: 351–6.

Jaskiewicz J. A., McCarthy C. A., Richardson A. C. et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection — an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Pediatrics 1994; 94: 390–6.

Knockaert D. C., Vanneste L. J., Bobbaers H. J. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. Medicine 1993; 72: 184–96.

Kramer M. S., Shapiro E. D. Management of the young febrile child. A commentary on recent pediatric guidelines. Pediatrics 1997; 100: 128–34.

Lee G. M., Harper M. B. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 624–8.

Lohr J. A., Hendley J. O. Prolonged fever of unknown origin. A record of experiences with 54 childhood patients. Clin Pediatr 1977; 16: 768–73.

McClung H. J. Prolonged fever of unknown origin in children. Am J Dis Child 1972, 124: 544–50.

Miller M. L., Szer I., Yogev R. et al. Fever of unknown origin. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 999–1015.

Norris A. H., Krasinskas A. M., Salhany K. B. et al. Kikuchi-Fujimoto disease. A benign cause of fever and lymphadenopathy. Am J Med 1996; 171: 401–5.

Pizzo P. A., Lovejoy F. H. Jr., Smith D. H. Prolonged fever in children. Review of 100 cases. Pediatrics 1975; 55: 468–73.

Steele R. W., Jones S. M., Lowe B. A. et al. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. J Pediatr 1991; 119: 526–30.

Wilimas J. A., Flynn P. M., Harris S. et al. A randomized study of outpatient treatment with ceftriaxone for selected febrile children with sickle cell disease. N Engl J Med 1993; 329: 472–6.

Глава 231
Сепсис и септический шок

Энн Сторморкен (Anne Stormorken), Кейт Р. Пауэлл (Keith R. Powell)

Наличие в крови жизнеспособных бактерий (*бактериемия*) может быть преходящим явлением, не связанным с болезнью, или служить признаком распространения инфекции. Бактериемией обычно сопровождаются такие локальные инфекции, как менингит, остеомиелит, эндокардит, эпиглоттит и флегмона лица. *Преходящая бактериемия* нередко возникает вслед за инструментальными вмешательствами на дыхательных, мочевых или половых путях. Бактериемия может протекать бессимптомно. Если иммунная система не может уничтожить бактерий, находящихся в крови, запускается системная воспалительная реакция, развитие которой происходит независимо от изменений в первичном очаге инфекции. Таким образом, *сепсис* — это генерализованная воспалительная реакция, возникшая в ответ на бактерии, вирусы, грибы, простейших или риккетсии. Сепсис представляет собой частный случай *синдрома системной воспалительной реакции* — ССВР (этиология последнего может быть неинфекционной). Без лечения сепсис прогрессирует, развиваются септический шок (сепсис с артериальной гипотонией), *полиорганная недостаточность* и смерть (рис. 231.1). Проявления сепсиса разнообразны, в связи с чем дифференциальный диагноз приходится проводить со многими заболеваниями, в том числе неинфекционными (бокс 231.1).

Этиология. Сепсис может развиться как осложнение локальных внебольничных инфекций (см. бокс 231.1) либо возникнуть вслед за колонизацией слизистых оболочек вирулентными бактериями (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Salmonella spp.*) и их локальной инвазией. Дети в возрасте от 3 мес. до 3 лет составляют группу риска бессимптомной бактериемии, которая иногда трансформируется в сепсис (см. гл. 230).

Внутрибольничные инфекции особенно опасны при иммунодефицитах (см. гл. 351). У лиц с нейтропенией, а также у больных в отделениях реанимации нередко отмечается колонизация грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*) или фунгемия. Вслед за этим возможно развитие тяжелого сепсиса. Сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus* или коагулазаотрицательными стафилококками, наблюдается у пациентов с венозными катетерами (см. гл. 232) или перенесших операции. Полимикробный сепсис встречается у больных с венозными катетерами, заболеваниями ЖКТ, нейтропенией или злокачественными опухолями. Следует помнить, что у путешественников, а также у лиц, контактировавших с вещами, произведенными в других странах, у больных со злокачественными опухолями, нарушениями клеточного или гуморального иммунитета либо подвергшихся спленэктомии, сепсис может быть вызван необычными возбудителями.

Бактериемию необходимо отличать от *псевдобактериемии*, которая возможна при обсеменении



Рис. 231.1. Трансформация инфекции в сепсис (ССВР) и развитие его осложнений (*Sáez-Llorens X., McCracken G. H. Jr.* Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics. Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. J Pediatr 1993; 123: 497–508; с изменениями)

◆ **Бокс 231.1.** Дифференциальная диагностика сепсиса

Инфекции
- Бактериемия или менингит, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis*
- Вирусные инфекции (грипп, энтеровирусные инфекции, геморрагическая лихорадка; инфекции, вызванные ВПГ, РСВ, ЦМВ или вирусом Эпштейна–Барр)
- Энцефалит, вызванный арбовирусами, энтеровирусами, ВПГ
- Риккетсиозы (пятнистая лихорадка Скалистых гор, эрлихиоз, лихорадка Ку)
- Сифилис
- Реакции на иммунизацию вакциной против коклюша, гриппа, кори
- Реакции, опосредованные токсинами (синдром токсического шока, синдром ошпаренной кожи)

Болезни сердца и легких
- Пневмония (бактериальная, вирусная, микобактериальная, грибковая)
- Аллергический пневмонит
- ТЭЛА
- Сердечная недостаточность
- Аритмия
- Перикардит
- Миокардит

Метаболические и эндокринные болезни
- Надпочечниковая недостаточность (врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром отмены глюкокортикоидов)
- Электролитные нарушения (гипо- или гипернатриемия, гипо- или гиперкальциемия)
- Диабет несахарный
- Диабет сахарный
- Врожденные нарушения обмена органических кислот и мочевины, дефицит карнитина
- Гипогликемия
- Синдром Рейе

Болезни ЖКТ
- Гастроэнтерит с дегидратацией
- Заворот кишки
- Инвагинация кишки
- Аппендицит
- Перитонит (спонтанный, обусловленный перфорацией или перитонеальным диализом)
- Гепатит
- Желудочно-кишечное кровотечение

Болезни крови
- Анемия (серповидноклеточная, алиментарная или вследствие кровопотери)
- Метгемоглобинемия
- Секвестрационный криз при гемоглобинопатиях
- Гемобластозы

Неврологические болезни
- Отравление наркотиками, монооксидом углерода, случайная или умышленная передозировка лекарственных препаратов
- Внутричерепное кровоизлияние
- Младенческий ботулизм
- Травма (случайная или при жестоком обращении с ребенком)
- Синдром Гийена–Барре
- Миастения gravis

Другие болезни и состояния
- Анафилактические реакции на пищевые продукты, лекарственные средства, укусы насекомых
- Гемолитико-уремический синдром
- Болезнь Кавасаки
- Полиморфная экссудативная эритема
- Синдром геморрагического шока/энцефалопатии

растворов для промывания катетеров или парентерального введения (гепарина, альбумина, криопреципитата и т. п.), а также систем для их введения. Обычно в таких случаях обнаруживаются микроорганизмы, обитающие в воде (*Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*).

Патогенез. Причиной ССВР при сепсисе служит повреждение тканей вследствие иммунного ответа на вещества, синтезируемые бактериями, например эндотоксин грамотрицательных бактерий или комплекс липотейхоевых кислот и пептидогликанов грамположительных бактерий (см. рис. 231.1). Нарушения деятельности сердца и легких при сепсисе, вызванном грамотрицательной микрофлорой (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* и др.), можно воспроизвести в эксперименте путем введения эндотоксина или ФНО. При ингибировании действия ФНО с помощью антител проявления септического шока у экспериментальных животных значительно ослабляются. Попадание компонентов бактериальной стенки в кровь приводит к активации цитокинов, которые обусловливают дальнейшие патофизиологические изменения (рис. 231.2). К настоящему времени идентифицирован ряд эндогенных медиаторов сепсиса: ФНО-α, ИЛ-1, -2, -4, -6 и -8, фактор активации тромбоцитов, ИФН-γ, эйкозаноиды (лейкотриены B_4, C_4, D_4, E_4, тромбоксан A_2, простагландины E_2, I_2), ГМ-КСФ, оксид азота, эндотелин-1, компоненты комплемента C3a

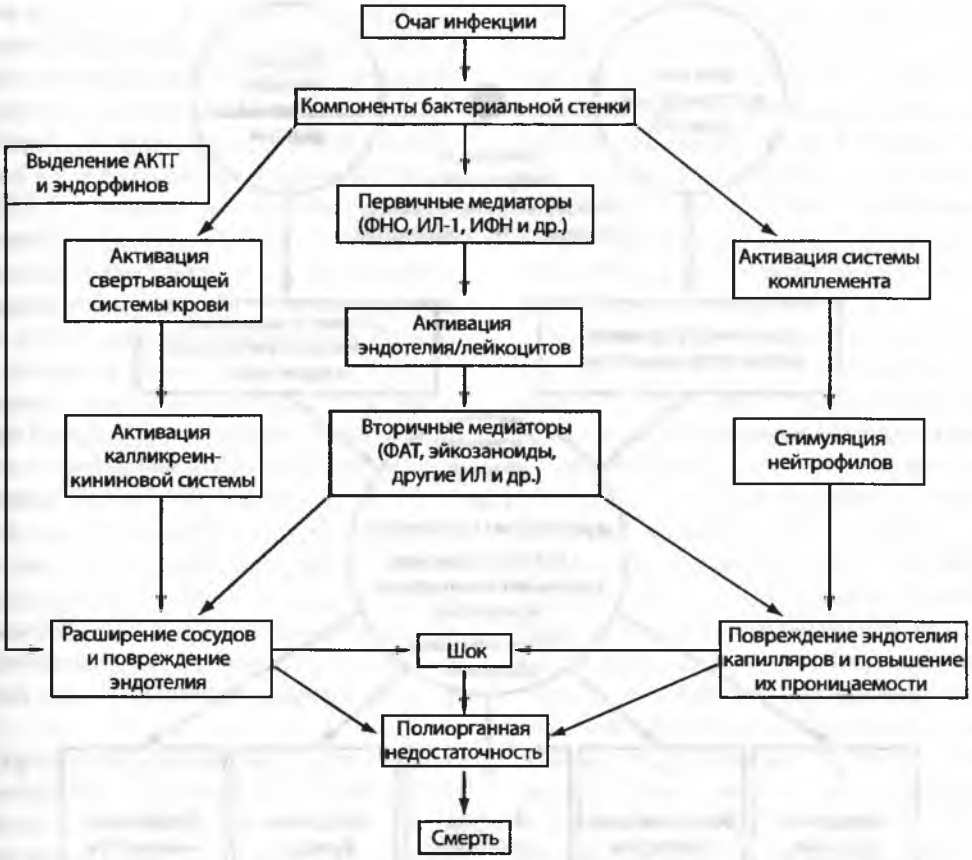


Рис. 231.2. Гипотетический патогенез сепсиса (*Sáez-Llorens X., McCracken G. H. Jr.* Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics. Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. J Pediatr 1993; 123: 497–508):
ФАТ — фактор активации тромбоцитов

и C5a, свободные формы кислорода, протеолитические ферменты нейтрофилов, молекулы адгезии, трансформирующий фактор роста β, фактор проницаемости сосудов, выделяемые макрофагами воспалительные цитокины, брадикинин, факторы свертывания крови (тромбин, фибрин, ингибиторы активатора плазминогена), фактор угнетения миокарда, β-эндорфин и белки теплового шока.

Вещества, синтезируемые бактериями, и воспалительные цитокины (вместе или по отдельности) запускают физиологические реакции, противодействующие распространению бактерий (см. рис. 231.2). В результате 1) активируется система комплемента; 2) активируется фактор Хагемана (фактор XII), запускающий свертывание крови; 3) повышается секреция АКТГ и β-эндорфина; 4) активируются нейтрофилы; 5) Активируется калликреин-кининовая система. ФНО и другие медиаторы воспаления повышают проницаемость сосудов (это ведет к диффузному выходу жидкости из капилляров в ткани), снижают сосудистый тонус, а на уровне микроциркуляторного русла создают дисбаланс между кровоснабжением и потребностью тканей в кислороде и питательных веществах (рис. 231.3).

Шок — это нарушение кровообращения, в результате чего снижается кровоснабжение тканей и поступление в них кислорода и питательных веществ (см. т. 2, п. 122.2). Снижение сердечного выброса вначале компенсируется увеличением ЧСС и спазмом периферических сосудов. Артериальная гипотония служит показателем того, что компенсаторные резервы исчерпаны и вскоре наступит остановка дыхания и кровообращения.

В начальной фазе сепсиса уменьшаются общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и преднагрузка. Это приводит к тахикардии, росту пульсового давления и сердечного вы-

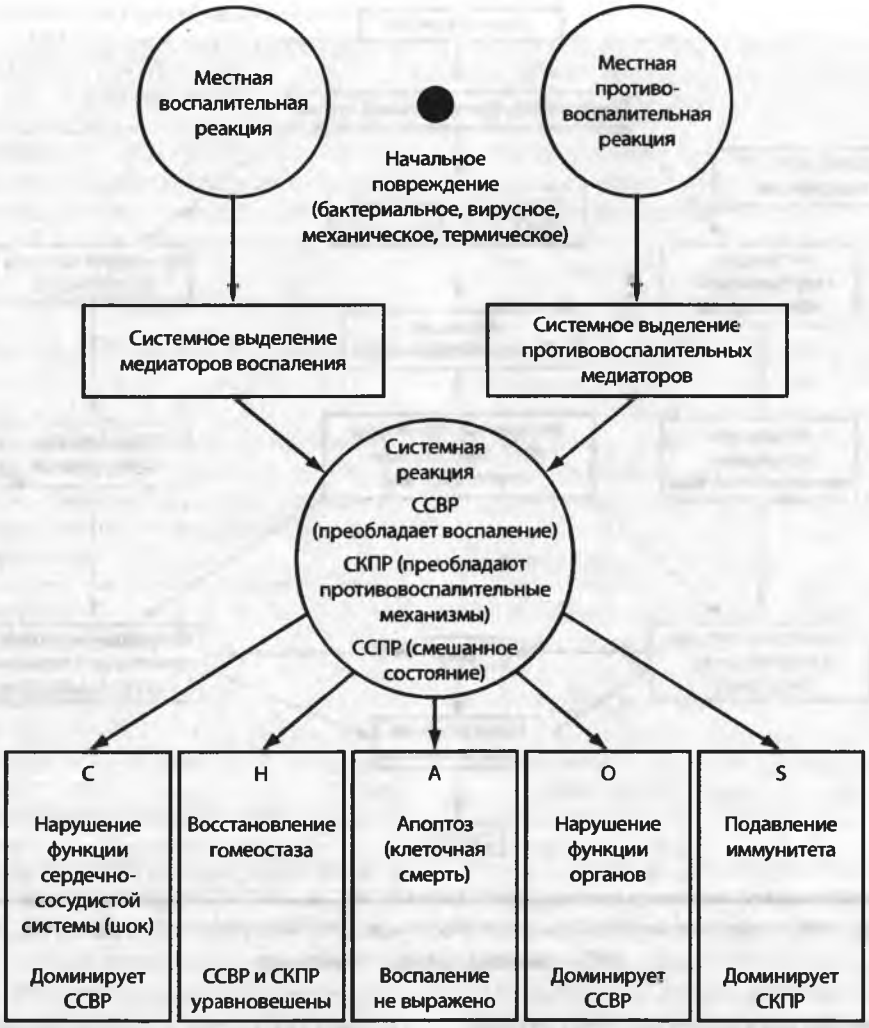


Рис. 231.3. Гипотетические взаимоотношения между ССВР, синдромом компенсаторной противовоспалительной реакции (СКПР) и синдромом смешанной противовоспалительной реакции (ССПР) (*Bone R. C., Grodzin C. J., Balk R. A.* Sepsis. A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997, 112: 235–43)

броса. Цитокины повреждают эндотелий, в результате чего жидкость из кровотока переходит в ткани и развивается гиповолемия. При физикальном обследовании в эту фазу кожа теплая, пульс частый, капилляры после надавливания наполняются быстро. Позднее конечности холодеют, периферический пульс ослабевает, АД падает, что обусловлено нарушением функции миокарда и снижением сердечного выброса. Поскольку доставка кислорода к тканям отстает от потребности в нем, развивается лактат-ацидоз.

Нередко серьезно нарушается функция дыхательной системы. При развитии острого респираторного дистресс-синдрома — ОРДС (см. т. 2, гл. 123) прогноз плохой. Возможно как изолированное развитие острой почечной и печеночной недостаточности, панкреатита, ДВС-синдрома и нарушения функции ЦНС, так и их сочетание, ведущее к полиорганной недостаточности.

Клинические проявления. Начальная фаза сепсиса проявляется лихорадкой, потрясающим ознобом, гипервентиляцией, тахикардией, гипотермией, сыпью (петехии, экхимозы, гангренозная эктима, диффузная гиперемия и др.), а также психическими расстройствами — дезориентацией, беспокойством, возбуждением, оглушенностью, сопором или комой. Возможны также артериальная гипотония, цианоз, молниеносная пурпура,

олигурия или анурия, желтуха (за счет прямой гипербилирубинемии) и сердечная недостаточность. Нередко имеется локальная инфекция (менингит, пневмония, артрит, флегмона или пиелонефрит).

Диагностика. Диагностика септического шока складывается из обнаружения признаков шока (см. т. 2, п. 122.2) и микробиологического доказательства его инфекционной этиологии (например, посев крови, окраска по Граму мазка лейкоконцентрата или содержимого петехий). Необходим посев крови, мочи, СМЖ, любого отделяемого, гноя из абсцессов, материала из кожных поражений. Из указанных материалов также готовят мазки и окрашивают их по Граму. Кроме того, показаны общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определение ПВ и АЧТВ, концентрации фибриногена, D-димера, ионизированного кальция, содержания газов в артериальной крови и биохимических показателей состояния почек и печени. Ребенка переводят в отделение реанимации для постоянного мониторирования центрального венозного давления, АД и сердечного выброса (см. т. 2, гл. 122).

Лабораторные исследования. Часто обнаруживаются метаболический ацидоз, тромбоцитопения, удлинение ПВ и АЧТВ, сниженный уровень фибриногена и повышенное содержание продуктов его расщепления, анемия, уменьшенное Pao_2 и увеличенное $Paco_2$, изменения формы и количества нейтрофилов. Повышенное содержание нейтрофилов со сдвигом влево, вакуолизация нейтрофилов, токсигенная зернистость и тельца Деле свидетельствуют о бактериальной инфекции. Нейтропения — грозный признак. В СМЖ могут присутствовать нейтрофилы и бактерии. Иногда бактерии обнаруживаются в СМЖ раньше, чем разовьется воспалительная реакция в мозговых оболочках.

Лечение. При септическом шоке показано комбинированное применение антибактериальных средств широкого спектра действия, обладающих синергизмом. Выбор антибактериальных средств диктуется наличием специфических факторов риска. При внебольничных инфекциях (*Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*) используют цефтриаксон, цефотаксим и др. В случае внутрибольничных инфекций показаны цефалоспорины III поколения либо пенициллины, активные против грамотрицательных бактерий (например, мезлоциллин, пиперациллин-тазобактам), в сочетании с аминогликозидами. Больным с постоянными катетерами и подобными устройствами (см. гл. 233) дополнительно назначают ванкомицин, воздействующий на коагулазаотрицательные стафилококки. Ванкомицин также показан при подозрении на менингит (в этом случае цель его применения — уничтожить *Streptococcus pneumoniae*, устойчивого к пенициллинам). При иммунодефицитах в отдельных случаях оправдано эмпирическое назначение амфотерицина В (противогрибкового средства).

Основа интенсивной терапии — поддержание функции жизненно важных органов. При поступлении в отделение реанимации всем больным (даже если насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови в норме) начинают подачу кислорода с высокой скоростью через маску без возвратного дыхания. Это делается, поскольку нарушена доставка кислорода к тканям. В некоторых случаях при тахипноэ проводят интубацию трахеи и начинают ИВЛ, несмотря на, казалось бы, удовлетворительное самостоятельное дыхание и достаточное содержание кислорода в крови. Сказанное в первую очередь относится к детям младшего возраста, у которых особенно легко возникает дыхательная недостаточность вследствие тахипноэ на фоне метаболического ацидоза. Если состояние ребенка ухудшается, целесообразнее интубировать его и начать ИВЛ, чем дожидаться признаков дыхательной недостаточности. Начинают с подачи 100% кислорода, чтобы максимизировать насыщение гемоглобина и доставку кислорода к тканям. Повышенная проницаемость сосудов ведет к отеку интерстиция легких. В таких условиях повысить насыщение гемоглобина кислородом помогает ИВЛ с ПДКВ. Если, несмотря на подачу кислорода, гипоксия сохраняется, это говорит о выраженном внутрилегочном артериовенозном сбросе крови. Наличие двустороннего обширного затенения легочных полей на рентгенограммах — признак ОРДС (см. т. 2, гл. 123). Основы предупреждения этой патологии — введение седативных средств и миорелаксантов, а также ИВЛ, поскольку часто требуется низкая скорость вдувания и высокое ПДКВ. Обязательно оценивают влияние высокого ПДКВ на деятельность сердца и легких, для чего мониторируют ЦВД и ДЗЛА.

Стабилизируют гемодинамику. Если возможно, устанавливают два периферических венозных катетера с большим просветом и начинают вводить растворы электролитов. Хотя только 25% объема

введенного раствора электролитов задерживается в сосудистом русле, коллоидные растворы, по данным клинических исследований, не имеют перед ними преимуществ. Вводят изотонические растворы, такие как раствор натрия хлорида или раствор Рингера с лактатом, со скоростью 20 мл/кг, пока кровоснабжение, ЧСС и АД не нормализуются. Успех во многом зависит от скорости введения; иногда растворы электролитов приходится дополнительно вводить шприцем.

Если после введения 60 мг/кг растворов электролитов состояние не улучшилось, это говорит о дисфункции миокарда. Причиной этого могут оказаться цитокины, высвобождающиеся при ССВР, поскольку многие из них угнетают сократимость миокарда. Уточнить, что лежит в основе нарушения гемодинамики (сниженная сократимость миокарда, нарушение диастолического расслабления желудочков или ОПСС), помогают данные, полученные с помощью катетера Свана—Ганца. Для улучшения сократимости миокарда используются дофамин и адреналин, которые стимулируют соответственно дофаминовые и β-адренорецепторы. Низкое ОПСС можно повысить с помощью α-адреномиметиков, например норадреналина. Однако следует помнить, что при септическом шоке доказана низкая восприимчивость миокарда к действию катехоламинов. Ингибиторы фосфодиэстеразы (милринон, амринон) усиливают сократимость, улучшают диастолическое расслабление миокарда и снижают ОПСС. При септическом шоке у детей милринон повышает сердечный индекс на 20%. Расширение сосудов во время септического шока сопровождается падением уровня АДГ. Введение небольших доз вазопрессина (0,02–0,04 ед./мин) помогает восстановить ОПСС. Поскольку этиология дисфункции миокарда комплексная, обычно используют комбинацию перечисленных средств.

Коррекция метаболических нарушений тоже улучшает функцию миокарда. Как уже говорилось, недостаточное кровоснабжение ведет к росту концентрации лактата и метаболическому ацидозу. Введение бикарбоната натрия не улучшает выживаемости и не снижает частоты осложнений. С другой стороны, по содержанию оснований и лактата в сыворотке крови можно судить об адекватности интенсивной терапии. Также мониторируют уровень кальция и калия и, при необходимости, восполняют их недостаток, поскольку эти ионы участвуют в проведении возбуждения и сокращении миокарда. Безопаснее и быстрее всего нормализовать уровень электролитов можно, вводя их растворы через центральные венозные катетеры. При этом еще раз необходимо подчеркнуть необходимость постоянного мониторинга.

ДВС-синдром разрешается с ликвидацией первоначального очага инфекции. Если возникает кровотечение или больному с ДВС-синдромом требуется инвазивное вмешательство, недостаток факторов свертывания восполняют, вводят свежезамороженную плазму, криопреципитат и тромбоцитную массу. Цитокины обладают прокоагулянтным свойством, снижая уровень антитромбина III и активированного протеина С. Согласно существующим взглядам, заместительная терапия при подтвержденной недостаточности антитромбина III или протеина С проводится лишь в рамках клинических исследований или благотворительной помощи.

Разрабатывался ряд мер, направленных на то, чтобы смягчить чрезмерно бурный иммунный ответ (внутривенное введение иммуноглобулина — ВВИГ, моноклональных антител к эндотоксину, поликлональных антиядерных антител к эндотоксину, антител к ФНО-α, антагониста рецептора ИЛ-1 и переливание лейкоцитной массы), однако польза от них была небольшой. Лейкоцитную массу целесообразно переливать лишь тем больным, у которых развитию сепсиса предшествовала нейтропения, а введение антибактериальных средств не привело к исчезновению бактериемии. Применение глюкокортикоидов у взрослых с септическим шоком или начальной фазой ОРДС бесполезно, однако эти препараты улучшают состояние на поздней фазе ОРДС (см. т. 2, гл. 123). Глюкокортикоиды в больших дозах показаны при кровоизлиянии в надпочечники, которое служит компонентом синдрома Уотерхауса—Фридериксена.

Прогноз. Летальность при септическом шоке зависит от локализации первичного очага инфекции, свойств возбудителя, наличия полиорганной недостаточности и уровня иммунитета. При септическом шоке, вызванном грамотрицательными энтеробактериями, летальность достигает 40–60%. Если септический очаг находился в органах мочевыводящей системы, прогноз намного лучше, чем при криптогенном сепсисе. При менингококковом сепсисе неблагоприятными прогностическими признаками служат артериальная гипотония, кома, лейкопения (менее 5000/мм^3), уровень фибриноге-

на менее 150 мг/дл, отсутствие в СМЖ плеоцитоза (хотя в мазках СМЖ, окрашенных по Граму, менингококки обнаруживаются), быстрое (в течение 1 ч) возникновение петехий, а также гипотермия. Благоприятный прогностический признак при септическом шоке — рост сердечного индекса на фоне лечения.

Профилактика. Всем детям младшего возраста рекомендуется иммунизация конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae* типа b и *Streptococcus pneumoniae* (см. гл. 350). Детям группы риска в возрасте 2 лет дополнительно вводят вакцину против 23 штаммов *Streptococcus pneumoniae* и вакцину против менингококков групп A, C, Y и W-135. Больным с асплением, в том числе функциональной (например, вследствие серповидноклеточной анемии), рекомендуется пенициллинопрофилактика. Профилактические мероприятия необходимы и при контакте с больными с инвазивными формами инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis* или *Haemophilus influenzae* типа b (см. гл. 244 и 246). Предупреждение инфекций и сепсиса у детей с иммунодефицитами рассматривается в гл. 232.

Литература

Balk R. A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000; 16: 179–92.

Barton P., Garcia J., Giroir B. et al. Hemodynamic effects of IV milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled interventional study. Chest 1996; 109: 1302–12.

Bernard G. R., Vincent J. L., Laterre P. F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699–709.

Bone R. C., Grodzin L. I., Balk R. A. Sepsis. A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112: 235–43.

Casey L. C., Balk R. A., Bone R. C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with sepsis syndrome. Ann Intern Med 1993; 119: 771–8.

Jindal N., Hollenberg S. M., Dellinger R. P. Pharmacologic issues in the management of septic shock. Crit Care Clin 2000; 16: 233–49.

Landry D. W., Oliver J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med 2001; 345: 588–95.

Malay M. B., Ashton R. C. Jr., Landry D. W. et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. J Trauma 1999; 47: 699–703.

Sáez-Llorens X., McCracken G. H. Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics. Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. J Pediatr 1993; 123: 497–508.

Глава 232

Инфекционные заболевания у детей с иммунодефицитом

Мэриан Дж. Майклс (Marian G. Michaels), Майкл Грин (Michael Green)

Любой человек на протяжении всей своей жизни контактирует с микробами. Если иммунная система не в состоянии полностью защитить от них, развивается инфекция. Разумеется, инфекции развиваются и у лиц с нормальным иммунитетом, это происходит либо в случае, когда организм впервые встречается с данным микробом и еще не имеет к нему иммунитета, либо когда микробу удается преодолеть защитные барьеры организма, например кожу. Тем не менее иммунная система в норме способна предотвратить развитие тяжелых заболеваний при встрече с большинством существующих микробов. Как только начинается инфекция, запускаются иммунные реакции, которые сдерживают развитие болезни и предотвращают возникновение ее вновь. У детей с иммунодефицитами баланс сил складывается в пользу возбудителей инфекций. В зависимости от уровня и типа имеющегося дефекта иммунная система может оказаться не способной как ограничить размножение микробов, так и предупредить повторное заражение.

Врачу общей практики все чаще приходится иметь дело с детьми, страдающими нарушениями иммунитета. Это объясняется тем, что улучшилась выживаемость детей с первичными иммунодефицитами, а также тех, кто получает иммуносупрессивные средства в связи со злокачественными опухолями, аутоиммунными заболеваниями или трансплантацией органов. Поэтому крайне важно, чтобы каждый врач мог с уверенностью распознать проявления инфекций на фоне иммунодефицита.

Первичные иммунодефициты возникают из-за наследственных нарушений в одном или нескольких звеньях иммунной системы. *Вторичные, или*

◆ **Бокс 232.1.** Основные факторы риска инфекций у детей с иммунодефицитом

Первичные иммунодефициты
- *Недостаточность гуморального иммунитета* (дефекты В-лимфоцитов, см. гл. 182)
  - Агаммаглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой
  - Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия
  - Изолированная недостаточность IgA
  - Недостаточность отдельных подклассов IgG
  - Синдром гиперпродукции IgM
- *Недостаточность клеточного иммунитета* (дефекты Т-лимфоцитов, см. гл. 183)
  - Синдром Ди Джорджи
  - Дефекты рецепторов Т-лимфоцитов
  - Нарушения продукции цитокинов
  - Нарушения активации Т-лимфоцитов
  - Недостаточность CD8-лимфоцитов
- *Комбинированные нарушения гуморального и клеточного иммунитета* (см. гл. 184)
  - Синдром Оменна
  - Синдром Вискотта–Олдрича
  - Атаксия-телеангиэктазия
  - Синдром гиперпродукции IgE
- *Нарушения фагоцитоза* (см. гл. 188)
  - Синдром недостаточной адгезии лейкоцитов
  - Синдром Чедиака–Хигаси
  - Недостаточность миелопероксидазы
  - Хроническое гранулематозное воспаление
- *Лейкопения* (см. гл. 189)
  - Врожденная нейтропения (синдром Костмана, синдром Швахмана)
- *Патология системы комплемента* (см. гл. 192)

Вторичные иммунодефициты
- ВИЧ-инфекция
- Злокачественные опухоли и противоопухолевая химиотерапия
- Трансплантация
  - Костного мозга и стволовых клеток крови
  - Органов
- Ожоги
- Серповидноклеточная анемия
- Муковисцидоз
- Сахарный диабет
- Иммуносупрессивные лекарственные средства
- Аспленизм
- Имплантаты
- Недостаточность питания

приобретенные, иммунодефициты возникают на фоне инфекций, таких как ВИЧ, злокачественных опухолей или приема некоторых лекарственных средств. Нарушение целости слизистых оболочек и кожи либо угнетение нормальной микрофлоры тоже ведет к вторичным изменениям иммунитета, в результате которых повышается восприимчивость к инфекциям, хотя бы на короткий период времени (бокс 232.1).

Во многих случаях инфекции у детей с иммунодефицитами вызываются теми же возбудителями, что и у детей с нормальным иммунитетом. Кроме того, на фоне иммунодефицита патогенные свойства могут обнаружиться даже у микробов, которые обычно считаются авирулентными. Тяжелые, порой угрожающие жизни инфекции у детей с иммунодефицитами могут вызываться микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры кожи, полости рта и ЖКТ, повсеместно распространенными грибами и малопатогенными вирусами (бокс 232.2). Правильная диагностика зависит от тесного сотрудничества лечащего врача и лаборатории, иначе микробиолог может недооценить значение представителей нормальной микрофлоры либо посчитать, что высеянный микроорганизм попал в культуру случайно.

Инфекции у детей с первичными иммунодефицитами

Нарушения фагоцитоза. При нарушениях функции фагоцитов (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов) ослабляется элиминация бактерий и грибов, что проявляется рецидивирующими инфекциями кожи, слизистых оболочек, легких, печени и костей. Нарушения фагоцитоза могут быть обусловлены низким числом нейтрофилов, расстройствами адгезии или функции лейкоцитов.

Нейтропения — это снижение абсолютного числа нейтрофилов менее 1000 в 1 мм^3. При этом возникает серьезная угроза тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, особенно если число нейтрофилов падает ниже 500/мм^3. Чаще всего нейтропения бывает приобретенной вследствие действия вирусов или лекарственных средств, но существуют и наследственные формы. Первичная врожденная нейтропения (синдром Костманна) обычно проявляется на первом году жизни флегмонами, парапроктитами или стоматитом, вызванными *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Реже наблюдается бактериемия или менингит. Генетический дефект при синдром Костманна остается неизвестным. При исследовании костного мозга обнаруживается нарушение созревания клеток миелоидного ростка. Другие разновидности врожденной нейтропении (некоторые формы синдрома

◆ **Бокс 232.2.** Наиболее распространенные возбудители инфекций у детей с иммунодефицитами

Аэробные бактерии
Acinetobacter spp.
Bacillus spp.
Burkholderia cepacia
Citrobacter spp.
Corynebacterium spp.
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Escherichia coli
Haemophilus influenzae типа b
Klebsiella spp.
Listeria monocytogenes
Mycobacterium spp.
Neisseria meningitidis
Nocardia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Staphylococcus spp. коагулазаотрицательные
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus группы viridans

Анаэробные бактерии
Bacillus spp.
Clostridium spp.
Fusobacterium spp.
Propionibacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Veillonella spp.

Грибы
Aspergillus spp.
Candida spp.
Cryptococcus neoformans
Плесневые грибы (*Absidia spp., Mucor spp., Rhizopas spp., Rhizomucor spp.*)

Вирусы
Аденовирусы
ЦМВ
Вирус Эпштейна–Барр
ВПГ
Герпесвирус человека типа 6
Вирусы, вызывающие респираторные инфекции, а также инфекции ЖКТ
Varicella-zoster

Простейшие
Cryptosporidium parvum
Giardia lamblia
Toxoplasma gondii
Pneumocystis carinii

Костманна и синдром Швахмана) обусловлены аутосомными рецессивными мутациями. При синдроме Костманна повышен риск миелодиспластических синдромов и острого миелолейкоза. Синдром Швахмана помимо нейтропении включает в себя недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, задержку физического развития, метафизарную дисхондроплазию и др. Периодическая наследственная нейтропения — заболевание, характеризующееся циклически возникающими периодами тяжелой нейтропении, в интервалах между которыми число нейтрофилов в норме. Продолжительность цикла постоянна и в типичном случае составляет 21 день (колебания 14–36 дней), длительность нейтропении — 3–6 дней. Чаще всего заболевание проявляется афтозным стоматитом, который возникает во время нейтропении. Периодическая наследственная нейтропения может сопровождаться и угрожающими жизни инфекциями (гнилостная флегмона и сепсис, возбудителем которых чаще всего служит *Clostridium perfringens*). Устранить нейтропению при большинстве описанных синдромов позволяет введение КСФ.

В основе нарушений адгезии лежат дефекты R-цепи интегрина (CD18), который необходим для нормальной агрегации нейтрофилов и прикрепления их к эндотелию. В наиболее тяжелых случаях CD18 отсутствует полностью. Нарушения адгезии обычно проявляются поздним отпадением пуповины и рецидивирующими инфекциями кожи, слизистой оболочки полости рта и половых органов, реже — гангренозной эктимой и пиодермией. Число нейтрофилов в крови, как правило, значительно выше нормы, но поскольку их перемещение в очаги инфекции и адгезия нарушены, гной не образуется. Без пересадки костного мозга длительность жизни обычно не достигает 10 лет.

Хроническая гранулематозная болезнь — это группа врожденных (сцепленных с Х-хромосомой или аутосомно-рецессивных) нарушений функции гранулоцитов. В гранулоцитах при этом заболевании нарушена функция НАДФ-оксидазы, в результате резко снижена способность образовывать перекись водорода и уничтожать бактерии. Поэтому микробы, разрушающие перекись водорода (*Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Burkholderia cepacia u Aspergillus spp.*), вызывают при хронической гранулематозной болезни рецидивирующие инфекции, в первую очередь легких, печени и костей. В настоящее время заболеваемость тяжелыми инфекциями удалось значительно снизить благодаря профилактическому назначению триметоприм/сульфаметоксазола и рекомбинантного че-

ловеческого ИФН-γ. Многие специалисты также назначают итраконазол для профилактики заболеваний, вызываемых *Aspergillus spp*. При тяжелых инфекциях действенно сочетание антимикробных средств с переливаниями лейкоцитной массы.

Аспленизм и недостаточность комплемента. Врожденная аспления, функциональный аспленизм при гемоглобинопатиях (например, серповидноклеточной анемии) и спленэктомия повышают риск тяжелых бактериальных инфекций. Этим детям, особенно не достигшим 5-летнего возраста, показана пенициллинопрофилактика. Возбудителями инфекций (сепсиса, пневмонии, менингита, остеомиелита) чаще всего служат бактерии, имеющие капсулу: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Salmonella spp*. Эти же микроорганизмы вызывают тяжелые инфекции при недостаточности компонентов комплемента, особенно C2 и C3. Недостаточность компонентов C5, C6, C7, C8 и C9 сопровождается рецидивирующими инфекциями, вызванными *Neisseria spp*. При недостаточности комплемента также повышен риск аутоиммунных болезней. Всем детям с аспленизмом или недостаточностью комплемента показана иммунизация вакцинами против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b и *Neisseria meningitidis*.

Нарушения гуморального иммунитета. Недостаточность антител свойственна большинству первичных иммунодефицитов. При дефектах B-лимфоцитов в той или иной степени нарушается выработка антител — от агаммаглобулинемии до неспособности образовывать антитела к определенным антигенам или микроорганизмам. X-сцепленная агаммаглобулинемия и общая вариабельная гипогаммаглобулинемия повышают восприимчивость к бактериям, в первую очередь к покрытым капсулой (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b и др.) (см. бокс 232.2). Течение грибковых и вирусных инфекций при этих иммунодефицитах мало отличается от обычного, однако существуют и исключения: ротавирусы могут вызвать длительную диарею, энтеровирусы — хронический менингоэнцефалит, вакцинный штамм вируса полиомиелита — параличи. Протозойные инфекции, такие как лямблиоз, протекают тяжело и могут стать хроническими. С течением времени у детей с дефектами гуморального иммунитета нередко формируются бронхоэктазы из-за хронических и рецидивирующих инфекций легких.

Нарушения гуморального иммунитета обычно начинают проявляться клинически в возрасте 5–6 мес., когда исчезают антитела, полученные от матери. Возникают рецидивирующие средний отит, бронхит, пневмония, менингит и бактериемия. Поскольку под влиянием антибактериальных средств быстро наступает излечение, нарушения гуморального иммунитета нередко диагностируются поздно. Поэтому у детей, особенно мальчиков, которым в возрасте до 2 лет потребовалось рассечение барабанной перепонки и дренирование барабанной полости в связи со средним отитом (3 эпизода и более в течение 6 мес. либо 4 эпизода и более в течение 12 мес.), следует проверить уровень иммуноглобулинов.

Значение недостаточности отдельных подклассов IgG изучено меньше и продолжает вызывать споры. Впервые недостаточность отдельных подклассов IgG была зафиксирована у здоровых доноров крови без повышенной восприимчивости к инфекциям. Однако, по данным других авторов, недостаточность отдельных подклассов IgG предрасполагает к рецидивирующим инфекциям придаточных пазух носа и легких, бактериемии, менингиту, остеомиелиту и пиодермии. Так, недостаточность IgG2 связана с ослабленной выработкой антител к антигенам полисахаридной капсулы бактерий, например *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae* типа b. Недостаточное образование антител наблюдается как после инфекции, так и вакцинации.

При изолированном дефиците IgA нарушается выделение основного иммуноглобулина слизистых оболочек. В большинстве случаев риск инфекций при изолированном дефиците IgA не повышен, однако у части больных развиваются легкие или умеренно тяжелые рецидивирующие инфекции придаточных пазух носа и дыхательных путей, а также ЖКТ. Кроме того, изолированный дефицит IgA повышает риск аллергических реакций и аутоиммунных заболеваний.

Синдром гиперпродукции IgM вызван дефектом лиганда CD40 T-лимфоцитов и сопровождается недостаточностью IgG и IgA. Клинические проявления включают рецидивирующую нейтропению, гемолитическую или апластическую анемию, бактериальные инфекции придаточных пазух носа и дыхательных путей, пневмоцистную пневмонию и криспоридиоз.

Основной метод лечения первичных нарушений гуморального иммунитета — ВВИГ. Этот препарат

не подходит для больных с дефицитом IgA, поскольку у них могут вырабатываться антитела к остаточным количествам IgA, содержащимся в ВВИГ, что увеличивает риск анафилактических реакций. Мнения об антибиотикопрофилактике противоречивы. По-видимому, ее следует проводить лишь при неэффективности ВВИГ.

Нарушения клеточного иммунитета. Первичные нарушения клеточного иммунитета обычно сочетаются с нарушениями гуморального иммунитета и проявляются рано в виде повышенной восприимчивости к вирусам, грибам и паразитам. Клинические проявления включают длительную диарею, кандидоз кожи и слизистых оболочек, пневмонии, ринит и средний отит. Синдром Ди Джорджи включает гипоплазию или аплазию тимуса и паращитовидных желез, а также пороки развития других органов, в первую очередь — сердца. Поэтому детям с гипокальциемией и пороками сердца показано исследование клеточного иммунитета. Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек встречается редко. Он поражает больных с врожденными нарушениями клеточного иммунитета и эндокринными болезнями. При хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек реакция на внутрикожное введение антигена *Candida spp.* отсутствует, но риск диссеминированных инфекций, вызванных дрожжеподобными грибами, по-видимому, не повышен.

Комбинированные нарушения гуморального и клеточного иммунитета. Проявления комбинированных иммунодефицитов разнообразны и зависят от выраженности дефекта. Тяжелая недостаточность гуморального и клеточного иммунитета наблюдается при атаксии-телеангиэктазии, синдроме Вискотта–Олдрича, гиперпродукции IgE и Х-сцепленном синдроме иммунодефицита. Тяжелый комбинированный иммунодефицит проявляется в первые 6 мес. жизни рецидивирующими бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями. В раннем возрасте отмечается задержка развития, хроническая диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек или диссеминированный кандидоз, пневмоцистная пневмония и ЦМВ-инфекция. В первые месяцы жизни материнские антитела предохраняют от бактерий, но позже развиваются инфекции, вызванные как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями. Иммунизация живыми вирусными вакцинами может привести к диссеминированной инфекции. Без трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови большинство детей умирает в течение первого года жизни.

Атаксия-телеангиэктазия проявляется в более старшем возрасте, но для нее также характерны рецидивирующие бактериальные и вирусные инфекции придаточных пазух носа и дыхательных путей. Кроме того, при атаксии-телеангиэктазии повышен риск злокачественных опухолей. Синдром Вискотта–Олдрича — Х-сцепленное рецессивное заболевание, которое проявляется сниженным число CD3-лимфоцитов, умеренным угнетением реакции на митогены и слабой выработкой антител к полисахаридным антигенам. Поэтому у таких детей часто развиваются инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b и *Pneumocystis carinii*. У мальчиков с синдромом Вискотта–Олдрича, кроме того, развивается тромбоцитопения и экзема.

Синдром гиперпродукции IgE характеризуется значительно повышенным уровнем иммуноглобулинов этого класса, эозинофилией, рецидивирующими абсцессами кожи, пневмониями с абсцедированием, гнойными инфекциями костно-мышечной системы (возбудителем, как правило, оказывается *Staphylococcus aureus*) и повышенным риском грибковых инфекций. О нарушении гуморального иммунитета говорит ослабленная выработка антител при первом контакте с антигеном.

Инфекции у детей со вторичными иммунодефицитами

Причиной вторичных (приобретенных) иммунодефицитов служат инфекции, сопутствующие заболевания (злокачественные опухоли, муковисцидоз, сахарный диабет, серповидноклеточная анемия), недостаточность питания, а также прием иммуносупрессивных лекарственных средств (например, чтобы подавить реакцию отторжения после пересадки внутренних органов или реакцию «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга). Кроме того, риск инфекции возрастает при любом нарушении целости кожи и слизистых оболочек (вследствие ожогов, операций, постоянной катетеризации мочевого пузыря и др.).

Вторичные иммунодефициты, обусловленные инфекцией. Наиболее важная причина иммунодефицитов этого рода — ВИЧ-инфекция (см. гл. 322). Без лечения развивается тяжелое пораже-

ние клеточного иммунитета; больные становятся высоко восприимчивыми к тем же инфекциям, которые характерны для первичной недостаточности клеточного иммунитета.

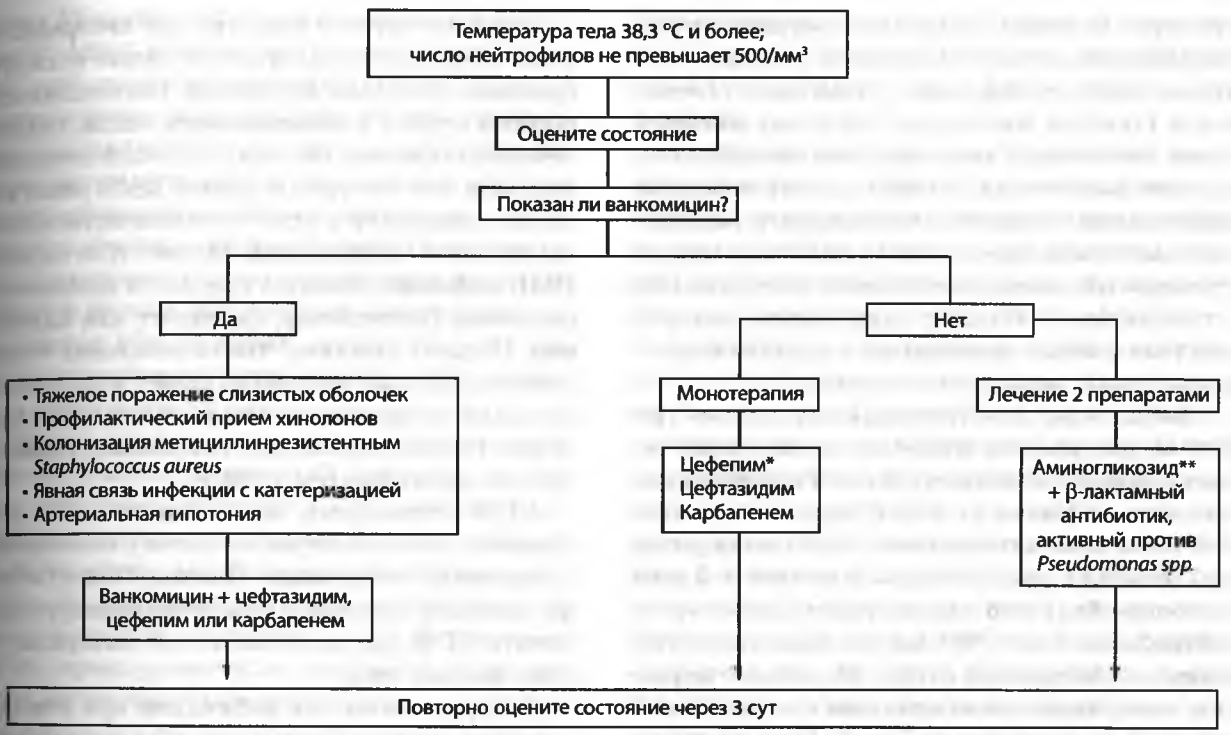
Другие вирусы вызывают преходящее угнетение иммунитета. В частности, многие вирусные инфекции сопровождаются преходящей нейтропенией, которая изредка может привести к тяжелым бактериальным инфекциям. Вторичные инфекции могут развиваться и вследствие нарушения иммунитета слизистых оболочек. Так, вирус гриппа типа А повышает восприимчивость к пневмококковой пневмонии, вирус varicella-zoster — к гнойным стрептококковым инфекциям.

Злокачественные опухоли. Иммунитет при злокачественных опухолях угнетается, с одной стороны, за счет противоопухолевой химио- и лучевой терапии, с другой — за счет воздействия самой опухоли. Патология слизистых оболочек, постоянная катетеризация мочевого пузыря, нарушения питания, длительный прием антибиотиков и частые госпитализации еще больше повышают вероятность инфекций. Тем не менее риск инфекций определяется в первую очередь типом, продолжительностью и интенсивностью противоопухолевого лечения.

Обычно в ходе лечения подавляется несколько звеньев иммунитета (см. бокс 232.2), однако самое частое нарушение — нейтропения. Выраженность и длительность нейтропении в течение долгого времени считались факторами, позволяющими точно определить риск инфекции. Риск бактериальных инфекций особенно велик, если количество нейтрофилов падает ниже 500/мм^3. При количестве нейтрофилов более 500/мм^3, но менее 1000/мм^3 риск тоже повышен, но в значительно меньшей степени. Нейтропения ведет к ослаблению воспалительной реакции. В этих условиях единственным проявлением инфекции может оказаться лихорадка. При лихорадке на фоне нейтропении необходима эмпирическая антибиотикотерапия, схема выбора которой приведена на рис. 232.1.

Поскольку объективные и субъективные признаки инфекции на фоне нейтропении нередко выражены слабо, при появлении лихорадки показано тщательное физикальное обследование. Особое внимание уделяют ротоглотке, легким, промежности, заднему проходу, коже, ногтевым ложам, а также местам установки венозных катетеров. Из лабораторных исследований необходимы общий анализ крови, определение концентрации в сыворотке креатинина, азота мочевины и активности аминотрансфераз. Проводят посевы крови из всех портов центральных венозных катетеров, а также из периферической вены. Остальные исследования выполняют по показаниям. Так, при воспалении верхних дыхательных путей берут аспират из полости носа для вирусологического исследования. При диарее показано исследование кала на *Clostridium difficile*, в зимние месяцы — на ротавирусы. Больным с частыми мочеиспусканиями, императивными позывами или болью при мочеиспускании проводят посев мочи. При поражении кожи требуется биопсия и посев. Всем детям с признаками поражения дыхательных путей показана рентгенография грудной клетки. Следует заметить, что при выраженной нейтропении инфильтраты в легких могут не определяться. При длительном насморке выполняют рентгенографию придаточных пазух носа. При боли в животе на фоне выраженной нейтропении показана КТ, чтобы исключить тифлит. При обнаружении любой патологии в процессе эндоскопического исследования или очаговых затенений на рентгенограммах грудной клетки следует получить материал для цитологического исследования, окраски по Граму и посева.

До того как назначение эмпирической антибиотикотерапии при лихорадке на фоне нейтропении стало общепринятым, очаг инфекции рано или поздно обнаруживался в 75% случаев. В настоящее время возбудителями большинства инфекций служат грамположительные кокки. Однако при эмпирическом выборе антибиотиков нельзя забывать и о грамотрицательных бактериях (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*), которые порой могут вызвать угрожающие жизни инфекции. Увеличивается распространенность других грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Enterobacter spp.* и *Acinetobacter spp.* Возбудителями инфекций у детей с центральными венозными катетерами часто являются коагулазаотрицательные стафилококки. Эти инфекции обычно прогрессируют медленно, поэтому небольшая задержка с началом лечения не приводит к пагубным последствиям. Течение инфекций, вызванных другими грамположительными бактериями (например, *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae*), напротив, бурное. Лечение в этих случаях начинают незамедлительно. У больных с воспалением слизистой оболочки полости рта (часто наблюдается



* Согласно последним данным, цефепим или меропенем в качестве монотерапии могут быть столь же эффективными, как и цефтазидим или имипенем.

** Противопоказаниями к использованию аминогликозидов служат прием нефротоксичных либо ототоксичных препаратов, а также миорелаксантов, почечная недостаточность, тяжелые электролитные нарушения и подозрение на менингит (поскольку мозг при этом плохо кровоснабжается).

Рис. 232.1. Эмпирический выбор антибиотиков при лихорадке на фоне нейтропении (*Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P.* et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730–51)

при использовании цитарабина и некоторых антибактериальных средств, например фторхинолонов) инфекции обычно вызываются зеленящими стрептококками. Последние могут послужить причиной септического шока. При длительном применении антибиотиков на фоне нейтропении возрастает риск грибковых инфекций, особенно вызванных *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*

Лечение. При лихорадке на фоне нейтропении назначают эмпирическую антибиотикотерапию, которая снижает риск сепсиса, септического шока, ОРДС, органной недостаточности и летального исхода. В 2002 г. Общество инфекционных болезней США пересмотрело рекомендации по антибиотикотерапии при нейтропении у больных злокачественными опухолями (см. рис. 232.1). В этих рекомендациях подробно описана врачебная тактика как у взрослых, так и у детей. Выбор препаратов зависит от наиболее распространенных в данном лечебном учреждении возбудителей и их чувствительности. Кроме того, этот выбор ограничивается при аллергии, почечной и печеночной недостаточности. Прием антибиотиков внутрь безопасен у взрослых с низким риском, у которых нет локальных признаков бактериальной инфекции, общее состояние нетяжелое (т. е. отсутствуют озноб, артериальная гипотония, психические нарушения и др.) и ожидается быстрое восстановление функции костного мозга. Аналогичные данные для детей отсутствуют, поэтому им рекомендуется назначать антибиотики внутривенно. Решение о том, вводить ли один антибиотик или несколько, зависит от тяжести инфекции, наличия в анамнезе колонизации микроорганизмами, устойчивыми к антибактериальным средствам, а также признаков инфекции в местах установки катетеров (см. рис. 232.1). Если имеется артериальная гипотония, признаки септического шока, инфекции в местах установки

катетеров, колонизация метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* либо велика вероятность того, что возбудители инфекции — зеленящие стрептококки (тяжелое воспаление слизистых оболочек, прием хинолонов в анамнезе), дополнительно назначают ванкомицин. Эффективность цефепима, цефтазидима и карбапенемов (например, имипенема/циластатина, меропенема) в виде монотерапии примерно одинакова. Комбинация пиперациллина с тазобактамом обладает подходящим спектром действия и может применяться в качестве монотерапии, однако недостаточно изучена.

Любая схема антибактериальной терапии требует оценки реакции больного, что позволяет вовремя выявить развитие вторичной инфекции или побочных эффектов. Если возбудитель не установлен, но на фоне антибиотикотерапии температура тела остается в пределах нормы в течение 3–5 дней, состояние больного удовлетворительное, число нейтрофилов более 1000/мм^3, то можно перейти к приему антибиотиков внутрь. Назначают цефиксим, комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не менее чем на 7 дней. Если же проявления инфекции сохраняются или нарастают либо число нейтрофилов остается низким, антибиотики продолжают вводить внутривенно.

Если возбудитель неизвестен, а лихорадка сохраняется, через 3–5 дней схему антибактериальной терапии пересматривают. У больных с удовлетворительным самочувствием можно продолжить введение тех же антибиотиков, за исключением ванкомицина (если он был назначен с самого начала). Если больной не получал ванкомицина, а инфекция прогрессирует или имеются другие показания для его применения (см. выше), добавляют ванкомицин и решают вопрос о смене антибиотиков. При лихорадке, продолжающейся более 5 дней, большинство авторов советуют назначить противогрибковый препарат, например флуконазол или амфотерицин В. Если лихорадка неясной этиологии сохраняется, маловероятно, чтобы в ее основе лежала бактериальная или грибковая инфекция. Поэтому при отсутствии инфекционных осложнений антимикробную терапию можно прекратить через 4–5 дней после того, как число нейтрофилов превысит 500/мм^3. Антимикробные препараты можно отменить и в случае, когда в течение 2 нед. от начала антимикробной терапии лихорадка неясной этиологии и нейтропения сохраняются, а больной остается под наблюдением.

Противовирусные средства при лихорадке на фоне нейтропении назначаются только если есть признаки вирусной инфекции. Высыпания при простом герпесе и опоясывающем лишае требуют лечения, поскольку они могут служить входными воротами для бактерий и грибов. ЦМВ редко вызывает лихорадку у детей со злокачественными опухолями и нейтропенией. Однако, если наличие ЦМВ-инфекции доказано или почти несомненно, назначают ганцикловир, фоскарнет или цидофовир. Следует помнить, что ганцикловир может угнетать костный мозг, а фоскарнет и цидофовир обладают нефротоксичностью (см. гл. 302). При гриппе показан занамивир, оселтамивир, римантадин или амантадин (см. гл. 305).

КСФ укорачивают продолжительность нейтропении, но влияние их на частоту осложнений и летальность не доказано. Поэтому Общество инфекционных болезней США не рекомендует применять КСФ при неосложненной лихорадке на фоне нейтропении.

Восприимчивость к инфекциям при злокачественных опухолях повышена даже в отсутствие нейтропении. В первую очередь это относится к бактериям, вызывающим заболевания и у здоровых (*Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы А и др.), а также к *Pneumocystis carinii*. Действенный способ профилактики пневмоцистной пневмонии — прием триметоприм/сульфаметоксазола; он рекомендуется всем детям, получающим лечение в связи со злокачественными опухолями (см. гл. 335). Возбудителями инфекций также могут стать грибы (*Cryptococcus spp.*, *Histoplasma spp.* и *Coccidioides spp.*), изредка — *Toxoplasma gondii*.

Трансплантация. Роль трансплантации костного мозга, стволовых клеток крови и внутренних органов (сердце, печень, почка, легкое, поджелудочная железа и кишка) в лечении различных заболеваний возрастает. Трансплантация повышает риск инфекций, причем их возбудители те же, что и при первичных иммунодефицитах. Тип и время возникновения инфекций после трансплантаций имеют как сходства, так и различия. Последние связаны с видом трансплантированного органа, схемой иммуносупрессивной терапии, а также с иммунитетом к специфическим микробам, который был выработан до трансплантации.

Трансплантация костного мозга и стволовых клеток крови. Инфекции подразделяются на возникшие до трансплантации, до приживления

(ранее 30-го дня после трансплантации), в ранние (на 30–100-й день) и отдаленные сроки (более 100 дней) после приживления. Нарушения иммунитета и причины их в каждый из этих периодов различаются (табл. 232.1). Нейтропения, снижение клеточного и гуморального иммунитета развиваются в определенные периоды после трансплантации, в то время как нарушение целости анатомических барьеров (например, повреждение слизистых оболочек постоянным мочевым катетером или их воспаление, обусловленное лучевой терапией или иммуносупрессивными средствами) может возникнуть в любой момент.

Период перед трансплантацией. Сопутствующие заболевания, химиотерапия в анамнезе, степень угнетения иммунитета и перенесенные инфекции у детей, поступающих для трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови, различны. До 12% инфекций у взрослых возникает перед трансплантацией костного мозга. Как правило, в этот период развиваются локальные инфекции кожи, мягких тканей и мочевых путей, вызываемые преимущественно аэробными грамотрицательными палочками. Важно помнить, что эти инфекции не влияют на успех трансплантации и ее отсрочка не нужна.

Период до приживления. До 30-го дня после трансплантации преобладают бактериальные инфекции, среди которых 1-е место занимает бактериемия, частота которой у реципиентов костного мозга может доходить до 50%. Бактериемия обычно развивается на фоне воспаления слизистых оболочек или постоянной катетеризации мочевого пузыря, реже — пневмонии. Что касается детей — реципиентов стволовых клеток крови, то по крайней мере одну инфекцию в первые 30 дней после трансплантации переносят более 40% из них. Возбудителями могут быть грамположительные кокки, грамотрицательные палочки, дрожжеподобные грибки, реже другие грибы. *Aspergillus spp.* выявляется у 4–20% реципиентов костного мозга, обычно после 3-й недели нейтропении. Инфекции, вызванные *Fusarium spp.* и *Pseudallescheria boydii*, возникают на фоне длительной нейтропении.

Таблица 232.1

Нарушения иммунитета и распространенные возбудители инфекций у детей, подвергшихся трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови

Период	Нарушения	Причины	Возбудители
До трансплантации	Нейтропения Нарушение анатомических барьеров	Сопутствующие заболевания Химиотерапия в анамнезе	Аэробные грамотрицательные бактерии
До приживления трансплантата	Нейтропения Нарушение анатомических барьеров	Химиотерапия Лучевая терапия Постоянная катетеризация мочевого пузыря	Аэробные грамположительные кокки Аэробные грамотрицательные палочки *Candida spp.* *Aspergillus spp.* ВПГ (заражение происходит до трансплантации) Вирусы, широко распространенные среди населения
Вскоре после приживления	Нарушение клеточного иммунитета Нарушение анатомических барьеров	Химиотерапия Иммуносупрессивные лекарственные средства Лучевая терапия Постоянная катетеризация мочевого пузыря Трансплантация стволовых клеток крови от неродственного донора	Грамположительные кокки Аэробные грамотрицательные бациллы ЦМВ Аденовирусы Вирусы, широко распространенные среди населения *Pneumocystis carinii*
Поздние сроки после приживления	Замедленное восстановление гуморального и клеточного иммунитета Нарушение анатомических барьеров	Для развития иммунитета, обеспечиваемого клетками донора, требуется время Реакция «трансплантат против хозяина»	Вирус varicella-zoster *Streptococcus pneumoniae*

Вирусные инфекции тоже отмечаются в этот период. У взрослых чаще всего наблюдается активация инфекции, вызванной ВПГ. Детям это несвойственно, поскольку распространенность ВПГ у них намного ниже. Однако при наличии этой инфекции в анамнезе или обнаружении антител к вирусу показана медикаментозная профилактика. Еще один источник инфекции — внутрибольничный контакт с широко распространенными вирусами (РСВ, вирусы гриппа, аденовирусы, ротавирусы и др.). Непрерывно растет число данных о том, что эти вирусы могут вызвать развитие осложнений, а также летальный исход после трансплантации костного мозга. Особо важная роль принадлежит аденовирусам. Аденовирусная инфекция может возникнуть до трансплантации, однако типичное время ее развития — период до приживления.

Период после приживления. В этот период угнетен в основном клеточный иммунитет. Среди инфекций преобладают вызванные условно-патогенными микроорганизмами. Риск наиболее велик в период с 50-го по 100-й день после трансплантации, когда иммунитет реципиента подавлен, а иммунитет, опосредованный клетками донора, еще не установился. Если профилактика триметоприм/сульфаметоксазолом не проводилась, нередко развивается пневмоцистная пневмония. В некоторых случаях после трансплантации костного мозга активируется инфекция, вызванная *Toxoplasma gondii*. Нейтропения способствует обсеменению *Candida spp.*, однако кандидоз с поражением печени и селезенки развивается редко.

Одна из наиболее значимых причин осложнений и летальных исходов у реципиентов костного мозга и стволовых клеток крови — ЦМВ-инфекция. Как новое заражение, так и активация латентной инфекции могут привести к тяжелому заболеванию (после трансплантации органов этого не наблюдается). Второй по значимости возбудитель — аденовирус, который выделяется у 5% взрослых реципиентов костного мозга и детей — реципиентов стволовых клеток крови. В 20% случаев аденовирусная инфекция становится генерализованной. Частота аденовирусной инфекции у детей, получивших костный мозг или стволовые клетки крови от неродственного донора, в ранние сроки после приживления достигает 14%. Инфекции, вызванные другими распространенными во внебольничных условиях возбудителями, тоже увеличивают частоту осложнений и летальность.

Отдаленные сроки после трансплантации. При отсутствии реакции «трансплантат против хозяина» инфекции в отдаленные сроки после трансплантации возникают редко. Реакция «трансплантат против хозяина» сопровождается выраженным нарушением анатомических барьеров, снижением гуморального и клеточного иммунитета, а также расстройством функций селезенки (см. гл. 195). Частота различных возбудителей распределяется следующим образом: вирусы — более 40%, бактерии — около 33%, грибы — менее 20%. Среди вирусных инфекций чаще всего встречается активация латентной инфекции, вызванной varicella-zoster. Бактерии вызывают в основном заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Повышенная восприимчивость к ним связана, вероятно, с ослаблением синтеза антител, особенно относящихся к подклассу IgG2.

Трансплантация внутренних органов. Факторы, предрасполагающие к возникновению инфекций, делятся на существовавшие до трансплантации, интраоперационные и возникшие после трансплантации (бокс 232.3). Некоторые из них устранить невозможно, возникновение других связано с действиями врачей, осуществляющих трансплантацию. Основной фактор риска инфекций — это применение мощных иммуносупрессивных средств. Все попытки разработать такую схему иммуносупрессивной терапии, которая предупреждала бы или подавляла реакцию отторжения трансплантата, при этом минимально угнетая сопротивляемость инфекциям, не увенчались успехом. Большинство иммуносупрессивных средств в основном угнетает клеточный иммунитет, однако могут нарушаться и другие звенья иммунитета.

Время, прошедшее с момента трансплантации. Время возникновения большинства специфических инфекционных осложнений можно прогнозировать в зависимости от пересаженного органа (табл. 232.2). Как правило, инфекционные осложнения развиваются в пределах 180 дней после трансплантации. Выделяют три периода их развития: ранний (менее 30 дней с момента трансплантации), средний (от 30 до 180 дней, или 1–6 мес.) и поздний (более 180 дней, или 6 мес.). Бóльшая часть инфекций в ранний период связана с осложнениями операции или с постоянной катетеризацией мочевого пузыря. Инфекции в средний период обусловлены иммуносупрессией, которая наиболее

◆ **Бокс 232.3.** Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации внутренних органов

Дооперационные
- Возраст
- Сопутствующие болезни, недостаточность питания
- Трансплантация определенных органов
- Контакт с источником инфекции
- Иммунизация

Интраоперационные
- Продолжительность операции
- Переливание компонентов крови
- Технические сложности
- Перенос микроорганизмов с трасплантируемым органом

Послеоперационные
- Иммуносупрессия
  - Индукция иммуносупрессии
  - Поддержание иммуносупрессии
  - Интенсивное лечение реакции отторжения
- Постоянная катетеризация мочевого пузыря
- Контакт с возбудителями внутрибольничных инфекций
- Контакт с окружающими

выражена в первые 6 мес. после трансплантации. В этот период наиболее высок риск инфекций, вызванных ЦМВ и *Pneumocystis carinii*. К развитию инфекций в средний период также предрасполагают анатомические аномалии, такие как стеноз бронха или желчевыводящих путей, развившиеся как послеоперационное осложнение. Возникновению инфекций в поздний период способствуют анатомические аномалии, хроническая реакция отторжения и контакт с возбудителями, распространенными во внебольничной среде. Инфицирование этими возбудителями (например, РСВ) в ранний и промежуточный периоды приводит к тяжелым заболеваниям вследствие угнетения иммунитета. Внебольничные инфекции в поздний период, напротив, обычно протекают легко, поскольку степень иммуносупрессии в это время невелика. Тем не менее определенные возбудители (вирусы varicella-zoster, Эпштейна–Барр и др.) представляют опасность даже в поздний период после трансплантации.

Бактериальные и грибковые инфекции. Хотя вероятность тех или иных грибковых и бактериальных инфекций зависит от трансплантированного

Таблица 232.2

Смена возбудителей инфекции в зависимости от срока, прошедшего с момента трансплантации органов

Ранний период (до 30 сут)	Промежуточный период (1–6 мес.)	Поздний период (более 6 мес.)
Бактериальные инфекции	Вирусные инфекции	Вирусные инфекции
Грамотрицательные кишечные бактерии	ЦМВ	Вирус Эпштейна–Барр
Тонкая кишка, печень, сердце новорожденного	Все виды трансплантатов	Все виды трансплантатов. Риск ниже, чем в средний период
Pseudomonas, Burkholderia, Stanotrophomonas, Alcaligenes	Серонегативный реципиент органов серопозитивного донора	Вирус varicella-zoster
Легкие при муковисцидозе	Вирус Эпштейна–Барр	Все виды трансплантатов
Грамположительные бактерии	Все виды трансплантатов (наивысший риск при трансплантации тонкой кишки)	Вирусные инфекции, широко распространенные среди населения
Все виды трансплантатов	Серонегативный реципиент	Все виды трансплантатов
Грибковые инфекции	Вирус varicella-zoster	Бактериальные инфекции
Все виды трансплантатов	Все виды трансплантатов	*Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes*
Вирусные инфекции	Оппортунистические инфекции	Легкие при муковисцидозе
ВПГ	*Pneumocystic carinii*	Реципиенты с хроническим отторжением легких
Все виды трансплантатов	Все виды трансплантатов	Бактериемия, вызванная грамотрицательными бактериями
Возбудители респираторных вирусных инфекций, широко распространенные среди населения	*Toxoplasma gondii*	Тонкая кишка
Все виды трансплантатов	Серонегативный реципиент сердца серопозитивного донора	Грибковые инфекции
	Бактериальные инфекции	*Aspergillus*
	Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes	Реципиенты с хроническим отторжением легких
	Легкие при муковисцидозе	
	Грамотрицательные кишечные бактерии	
	Тонкая кишка	

Green M., Michaels M. G. Infections in solid organ transplant recipients. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease / S. S. Long, L. Pickering, C. Prober (eds.), — New York: Churchill Livingstone, 1997.

органа, можно выделить некоторые общие положения. Развитие бактериальных и грибковых инфекций связано с операционной травмой, нарушением целости анатомических барьеров, наличием инородных тел, а также сужением или обструкцией просвета органов. Очаг бактериальной инфекции, как правило, локализуется вблизи трансплантированного органа (за исключением инфекций, обусловленных постоянной катетеризацией мочевого пузыря). Так, после трансплантации печени, кишки, почки очаг инфекции обычно расположен в брюшной полости или в области операционной раны. Возбудители в большинстве случаев — энтеробактерии, *Enterococcus spp.*, изредка *Candida spp.* После трансплантации органов грудной полости (например, сердце, легкое) очаг инфекции обычно находится в нижних дыхательных путях или в области операционной раны. Возбудители — *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бактерии. Риск инфекций после трансплантации легких особенно высок у больных муковисцидозом, поскольку дыхательные пути у них часто до трансплантации колонизированы *Pseudomonas spp.* или *Aspergillus spp.* После удаления инфицированных легких указанные возбудители сохраняются в придаточных пазухах носа и верхних дыхательных путях. Отсюда нередко и происходит обсеменение трансплантированных легких. Дети, подвергшиеся трансплантации любого органа, много времени проводят в больницах и получают различные антибактериальные средства, поэтому у них часто обнаруживаются бактерии с полирезистентностью. Инфекции, вызванные *Aspergillus spp.*, встречаются нечасто, но они сопровождаются высокой частотой осложнений и летальностью.

Вирусные инфекции. Вирусы, особенно герпесвирусы, служат главной причиной осложнений и летальности после трансплантации внутренних органов. Возбудители обычно одни и те же, однако частота, проявления и тяжесть вирусных инфекций зависят от вида трансплантированного органа и наличия антител к тем или иным вирусам до трансплантации.

Вирусы можно разделить на *попадающие в организм с донорскими органами* (например, ЦМВ и вирус Эпштейна–Барр) и те, заражение которыми происходит вне лечебного учреждения. Чаще других после трансплантации развивается ЦМВ-инфекция, а также инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр. Эти же инфекции сопровождаются наибольшим числом осложнений и наивысшей летальностью. Самому большому риску подвергается реципиент без иммунной защиты, получивший орган от инфицированного донора. Заражение также возможно при тесном контакте и переливании компонентов крови. Реактивация латентной инфекции или суперинфекция новым штаммом вируса протекает нетяжело, если нет выраженного угнетения иммунитета (например, вследствие борьбы с выраженной реакцией отторжения). ЦМВ остается самой частой причиной инфекционных осложнений после трансплантации внутренних органов. Проявления болезни варьируют от утомляемости и лихорадки до диссеминированной инфекции, поражающей в первую очередь печень, легкие и ЖКТ. Вирус Эпштейна–Барр вызывает вторую по значимости инфекцию у реципиентов внутренних органов. Она может протекать в виде легкой формы мононуклеоза или посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. Последние более распространены у детей, чем у взрослых, поскольку первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, на фоне иммуносупрессии чаще приводит к неконтролируемой пролиферации клеток, в том числе к посттрансплантационной лимфоме. С донорскими органами в организм могут также проникнуть вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, изредка аденовирусы.

К вирусам, инфицирование которыми происходит во внебольничных условиях, относятся возбудители заболеваний дыхательных путей (например, РСВ, вирусы гриппа и парагриппа) и ЖКТ (например, энтеровирусы, ротавирусы). Тяжелые инфекции развиваются у детей младшего возраста, при инфицировании вскоре после трансплантации и на фоне выраженного угнетения иммунитета. В остальных случаях инфекции протекает почти так же, как у детей с нормальным иммунитетом.

Условно-патогенные микроорганизмы, как правило, не вызывают клинически значимых инфекций у лиц с нормальным иммунитетом. Чаще всего оппортунистические инфекции развиваются в промежуточный период, но у больных с длительной и выраженной иммуносупрессией они могут возникать и позднее. Широко известно о пневмониях, вызванных *Pneumocystis carinii*. Благодаря массовой профилактике триметоприм/сульфаметоксазолом

пневмоцистная пневмония почти не встречается. Еще один условно-патогенный микроорганизм, *Toxoplasma gondii*, обычно вызывает осложнения после трансплантации сердца вследствие тропизма к миокарду и может передаваться с трансплантируемым органом. Реже токсоплазмозом осложняется трансплантация почки или печени.

Профилактика инфекций при иммунодефицитах

Детей с нарушениями иммунитета невозможно избавить от инфекций, но можно снизить их риск. В качестве профилактических мероприятий можно привести ВВИГ детям с первичными нарушениями гуморального иммунитета, а также назначение ИФН-γ и триметоприм/сульфаметоксазола при хронической гранулематозной болезни. При нарушениях клеточного иммунитета (первичных, обусловленных ВИЧ-инфекцией или применением иммунодепрессантов) показана профилактика пневмоцистной пневмонии. Развитие многих инфекций можно предотвратить с помощью иммунизации, особенно большое значение это имеет при нарушениях иммунитета. Иммунизацию следует начинать перед любыми событиями, которые могут ослабить иммунитет, однако это не всегда возможно (например, при первичных иммунодефицитах или у детей, которым требуется трансплантация органов в раннем возрасте).

Хотя дети с иммунодефицитами представляют собой гетерогенную группу, можно выделить несколько универсальных принципов профилактики. Живые вирусные вакцины на фоне иммунодефицита могут вызвать инфекцию. Этого лишены инактивированные вакцины, однако их эффективность может оказаться недостаточной. В целом предпочтение следует отдавать инактивированным вакцинам. При первичных нарушениях клеточного иммунитета живые вакцины противопоказаны. Тем не менее при угрозе тяжелых вирусных инфекций у детей с некоторыми иммунодефицитами могут использоваться и живые вирусные вакцины. Например, детям с ВИЧ-инфекцией, у которых доля CD4-лимфоцитов составляет более 15%, показана иммунизация противокоревой вакциной. Если доля CD4-лимфоцитов превышает 25%, следует ввести также вакцину против вируса varicella-zoster. При некоторых нарушениях иммунитета помимо обязательных прививок проводят и ряд дополнительных. Так, детям с асплинезмом или недостаточностью комплемента показана иммунизация менингококковой вакциной, 23-валентной пневмококковой вакциной и конъюгированной пневмококковой вакциной. Всем детям с иммунодефицитами, а также лицам, находящимся с ними в тесном контакте, рекомендуется вакцинация против гриппа.

Литература

Benjamin D. K. Jr., Miller W. C., Bayliff S. et al. Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 227–34.

Buckley R. H. Primary immunodeficiency disease due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000; 343: 1313–1324.

Burroughs M., Moscona A. Immunization of pediatric solid organ candidates and recipients. Clin Infect Dis 2000; 30: 857–69.

Green M., Michaels M. G., Webber S. A. et al. The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. Pediatr Transplant 1999; 3: 271–81.

Green M., Wald E. R., Fricker F. S. et al. Infections in pediatric orthotopic heart Transplant. recipients Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 87–93.

Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P. et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730–51.

Kusne S., Dummer J. S., Singh N. et al. Infection after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine 1988; 67: 132–43.

Mackay I. R., Rosen F. S. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. Advances in immunology. N Engl J Med 2000; 143: 1703–14.

Palmer S. M., Alexander B. D., Sanders L. L. Significance of bloodstream infection after lung transplantation analysis in 176 consecutive patients. Transplantation 2000; 69: 2360–6.

Paya C., Fung J. J., Nalesnik M. A. et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. Transplantation 1999; 68: 1517–25.

Sable C. A., Donowitz G. R. Infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1994; 18: 273–81.

Their M., Holmberg C., Lautenschlager I. et al. Infections in pediatric kidney and liver patients after perioperative hospitalization. Transplantation 2000; 69: 1617–23.

Глава 233
Инфекционные осложнения медицинских манипуляций

Патриция М. Флинн (Patricia M. Flynn), Фред Ф. Барретт (Fred F. Barrett)

В данной главе речь пойдет о приспособлениях, которые используются в медицинских учреждениях: катетерах, шунтах и ортопедических протезах. Польза и удобство от их применения несомненны, однако инородные тела повышают риск инфекций. Патогенез данных инфекций изучен не полностью, но основное значение в их развитии придается восприимчивости к инфекциям, строению устройства, способности микроорганизмов прикрепляться к его поверхности или быстро формировать пленку, а также методике введения средств и уходу за ними.

Сосудистые катетеры. Современные многоканальные пластиковые катетеры могут находиться в сосуде годами. Применение сосудистых катетеров может сопровождаться как местными, так и системными инфекционными осложнениями. Местные осложнения включают инфекции кожи в месте введения катетера, инфекции канала, по которому он вводился, а также гнойный флебит. К системным осложнениям относится бактериемия и фунгемия. Развитие их обычно связано с обсеменением катетера во время введения, реже — с гематогенным обсеменением вследствие первичной или вторичной бактериемии. Вслед за обсеменением катетера наступает его колонизация. Бактерии, входящие в состав микрофлоры кожи, могут распространяться из места пункции вдоль наружной поверхности катетера. Это самый частый путь обсеменения катетеров, которые находятся в сосуде менее 30 дней. Внутрь катетера микроорганизмы попадают вследствие неправильного обращения с заглушкой катетера или введения инфицированных растворов. Данный путь обсеменения превалирует, если катетер находится в сосуде более 30 дней. Возбудителями инфекции, независимо от пути обсеменения, чаще всего оказываются грамположительные кокки, причем более чем в 50% случаев — коагулазаотрицательные стафилококки. Энтеробактерии высеваются в 20–30% случаев, грибы — в 5–10%.

О развитии местной инфекции свидетельствуют гиперемия, болезненность по ходу катетера и гнойные выделения из места пункции. Катетерный сепсис может проявляться лихорадкой без локальных признаков инфекции.

Диагноз местной инфекции ставят на основании клинической картины. Из отделяемого берут мазки и окрашивают по Граму — это помогает установить возбудителя. Чтобы подтвердить наличие катетерной бактериемии или фунгемии, берут посевы крови одновременно из катетера и из периферической вены. Доказательством служит преобладание более чем в 4–10 раз количества микроорганизмов в посеве крови, взятой из катетера, по сравнению с их числом в посеве крови из периферической вены. Для оценки роста бактерий можно также использовать радиометрический метод (объем проб крови при этом должен быть одинаковым). В последнем случае, при наличии катетерной бактериемии положительные результаты посева крови из катетера получают более чем на 2 ч раньше, чем посева крови из периферической вены. О катетерном сепсисе свидетельствует обнаружение одного и того же микроорганизма в крови и в кончике катетера (для этого катетер необходимо удалить, что нельзя признать оптимальным в случае необходимости долговременного сосудистого доступа).

Детям сосудистые катетеры обычно устанавливают на небольшой срок. Инфекционные осложнения у детей возникают редко: частота катетерной бактериемии составляет менее 0,15%. Факторы риска инфекции включают возраст до 1 года, пребывание катетера в сосуде более 144 ч, а также введение определенных жидкостей (растворов для полного парентерального питания, липидов).

Бóльшая часть инфекций связана с центральными венозными катетерами, которые широко применяются как у взрослых, так и у детей. Центральные венозные катетеры часто устанавливаются детям (в том числе новорожденным), находящимся в тяжелом состоянии, у которых имеются и другие факторы риска внутрибольничных инфекций. Показано, что установка центрального венозного катетера ребенку, находящемуся в отделении реанимации, повышает риск бактериемии и сепсиса в 5 раз. Единого подхода, касающегося частоты замены катетеров, пока не выработано. Хотя дли-

тельное нахождение катетера в сосуде повышает риск инфекции, регулярная замена центральных венозных катетеров часто сопровождается осложнениями. Если необходимость в замене катетера все же возникла, рекомендуется выбрать другое место для венепункции либо ввести новый катетер, не извлекая проводника.

Все чаще центральные катетеры устанавливают, проводя их через периферическую вену. Публикаций, касающихся этой проблемы у детей, немного, однако клинические исследования у взрослых показали, что средний срок службы таких катетеров составляет 3 мес., а частота инфекций 1,9 на 1000 сут пребывания катетера в вене (т. е. существенно ниже, чем при традиционном способе установки центральных катетеров).

Если необходим долговременный венозный доступ, можно установить туннельный силиконовый катетер с манжеткой (Хикмана или Бровиака) в правое предсердие, проведя его через подключичную, яремную или латеральную подкожную вену руки. Внесосудистая часть такого катетера проходит сквозь канал в подкожной клетчатке, наружная часть обычно располагается в верхней части грудной клетки. Существуют и полностью имплантируемые устройства. В них проксимальный конец катетера соединен с резервуаром, который помещают в подкожную клетчатку. Если требуется ввести тот или иной раствор, резервуар прокалывают сквозь кожу. Отверстие в резервуаре вследствие эластичности силиконовой резины закрывается самостоятельно.

Благодаря центральным венозным катетерам качество жизни тяжелобольных улучшилось, но одновременно возрос и риск катетерных инфекций. Частота инфекций в месте пункции, установки резервуара, а также «туннельных» инфекций составляет 0,2–2,8 на 1000 сут пребывания катетера в вене. Частота катетерного сепсиса при использовании катетеров Бровиака или Хикмана достигает 0,5–6,8 на 1000 сут пребывания катетера в вене, в то время как при применении полностью имплантируемых устройств этот показатель составляет всего 0,3–1,8. Риск инфекций выше у недоношенных, детей первого года жизни и у получающих полное парентеральное питание.

Как при системной, так и местной катетерной инфекции центральный или периферический катетер, предназначенный для кратковременного венозного доступа, удаляют. При системной инфекции назначают антибиотики (исключение — неосложненная бактериемия у детей с нормальным иммунитетом, вызванная коагулазаотрицательными стафилококками).

Устройства для долговременного венозного доступа (катетеры Хикмана, Бровиака, полностью имплантируемые устройства) при системных бактериальных инфекциях, как правило, не удаляют. Обычно достаточно 10–14-дневной антибактериальной терапии, которую проводят с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. До того как будут получены результаты бактериологического исследования, назначают эмпирическое лечение цефалоспоринами III поколения или аминогликозидами в сочетании с ванкомицином. На результатах лечения положительно сказывается введение через катетер растворов с высокой концентрацией антибактериальных средств в виде инфузии длительностью до 24 ч. Если через 72 ч от начала лечения антибактериальными средствами, к которым чувствителен данный возбудитель, он продолжает обнаруживаться в крови либо состояние больного ухудшается, инфицированный катетер или имплантируемое устройство удаляют. При развитии фунгемии большинство специалистов рекомендуют извлечь катетер сразу и назначить противогрибковые средства. Инфекции, возникшие в месте прокола кожи, обычно требуют только местного лечения или введения антибактериальных средств. При развитии «туннельных» инфекций удалять катетер приходится в $^2/_3$ случаев.

Профилактика инфекции. Предупреждение инфекций, связанных с устройствами для долгосрочного венозного доступа, включает в себя тщательное соблюдение асептики при их установке (лучше всего эту процедуру выполнять в операционной). Необходимо регулярно обрабатывать антисептиками кожу в месте установки катетера и ухаживать за наружной частью катетера. На наружную часть катетера нельзя накладывать окклюзионные или малопроницаемые повязки. Кроме того, больным запрещается принимать ванну и плавать. Возможно, эффективным профилактическим средством окажется добавка антибактериальных средств в материалы, из которых производят центральные венозные катетеры.

Ликвороотводящие шунты. Требуются многим детям с гидроцефалией. Обычно материалом для изготовления шунтов служит силикон. Они состоят из центральной части, которую помещают

в желудочек мозга, одностороннего клапана шунтового резервуара и периферической части, которая отводит СМЖ в брюшную полость (вентрикулоперитонеальные шунты) или в правое предсердие (вентрикулоатриальные шунты). Частота инфицирования шунтов, по разным данным, колеблется от 1 до 20% (в среднем 10%). Чаще всего инфекция развивается у детей младшего возраста. Бóльшая часть инфекций обусловлена интраоперационным обсеменением раны микрофлорой кожи. Поэтому более чем в 50% случаев возбудитель — коагулазаотрицательные стафилококки. *Staphylococcus aureus* высевается примерно в 20% случаев, грамотрицательные палочки — в 15%.

Обсеменение может приводить к колонизации шунта, раневой инфекции, перитониту или менингиту.

Самый распространенный вид инфекции — колонизация шунта, которая нарушает его дренажную функцию. Клинически колонизация шунта проявляется сонливостью, головной болью, рвотой и выбуханием родничков. Нередко температура тела повышается до субфебрильной. Обычно указанные признаки возникают в пределах нескольких месяцев с момента наложения шунта. При колонизации вентрикулоатриального шунта общие симптомы выражены резче, а признаки несостоятельности шунта обычно отсутствуют. Колонизация этого типа шунтов часто осложняется септической эмболией легочной артерии, легочной гипертензией, а также инфекционным эндокардитом. Длительная колонизация вентрикулоатриального шунта может привести к гломерулонефриту из-за отложения комплексов антиген–антитело в клубочках почек. *Иммунокомплексный гломерулонефрит* проявляется артериальной гипертонией, микрогематурией, анемией, гипокомплементемией, повышением уровня азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. При колонизации шунта микроорганизмы обычно высеваются только из шунтового резервуара, а СМЖ, полученная путем пункции желудочков мозга или люмбальной пункции, остается стерильной. В связи с этим вентрикулит почти не встречается, а изменения в СМЖ выражены минимально. Посев крови при колонизации вентрикулоперитонеального шунта обычно отрицателен, а вентрикулоатриального — положителен.

Раневая инфекция проявляется нагноением по ходу шунта или несостоятельностью швов. Помимо местных симптомов воспаления часто имеется лихорадка. Позднее в большинстве случаев нарушается отток СМЖ по шунту. Обычно раневая инфекция развивается в течение нескольких дней или недель после операции. Чаще всего высевается *Staphylococcus aureus*.

Инфекция дистальной части вентрикулоперитонеального шунта проявляется симптомами перитонита. Признаки нарушения функции шунта обычно отсутствуют. Вероятно, развитие перитонина обусловлено перфорацией кишки во время установки шунта или проникновением бактерий сквозь кишечную стенку. Преобладает грамотрицательная флора, обычно полимикробная. Возбудитель нередко удается высеять лишь из дистальной части шунта.

Возбудителями менингита, возникшего на фоне ликвороотводящего шунта, как правило, служат *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* типа b. Клиническая картина такая же, как и при бактериальном менингите (см. т. 5, гл. 624).

Лечение колонизации шунта и перитонита заключается в антибактеральной терапии с учетом чувствительности возбудителя. Вентрикулоперитонеальный шунт обычно удаляют. Рекомендуется вводить антибактериальные средства в шунт, поскольку невоспаленные мозговые оболочки малопроницаемы для них. Препараты выбора — антистафилококковые пенициллины (их вводят парентерально) и ванкомицин (вводят в шунт). Если возбудитель устойчив к пенициллинам, рекомендуется назначить ванкомицин парентерально и через шунт. В случае инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой, оптимальным будет сочетание цефалоспоринов III поколения и введения в шунт аминогликозида. При введении антибактериальных средств через шунт обязательно мониторируют их концентрацию в СМЖ, чтобы избежать токсического влияния. Наилучшие результаты дает введение антибактериальных средств парентерально и через шунт в сочетании с выводом дистального конца шунта на поверхность тела. После того как СМЖ, взятая из резервуара, будет оставаться стерильной в течение 48 ч, шунт можно переустановить на другую сторону. В ряде случаев достаточно только антибактериальной терапии или ее комбинации с частичной ревизией шунта, однако при этом высок риск рецидива. Чтобы не прекращать дренирования желудочков, часто устанавливают временный катетер. После того как раневая инфекция будет ликвидирована, устанав-

ливают новый шунт на противоположной стороне. При бактериальном менингите требуется лишь системное введение антибактериальных средств. Шунт в этом случае не удаляют.

Профилактика инфекции. Профилактика заключается в тщательной подготовке кожи и соблюдении правил асептики во время операции. Разные авторы для профилактики инфекций с неодинаковым успехом вводили антибактериальные средства внутривенно и замачивали в них шунты. Метаанализ 12 клинических исследований, включивший 1359 рандомизированных больных, показал, что введение во время операции антибактериальных средств в ликвороотводящий шунт снижает риск инфекции. Интересно отметить, что данный факт был зафиксирован авторами лишь в 1 из этих 12 исследований.

Мочевые катетеры — нередкая причина внутрибольничных инфекций (примерно 14 случаев на 1000 госпитализаций). Микроорганизмы прикрепляются к поверхности катетера и образуют пленку, которая способствует их размножению. Присутствие катетера повышает восприимчивость к инфекции, поскольку препятствует полному опорожнению мочевого пузыря (т. е. создает благоприятную среду для обитания микроорганизмов), растягивает мочеиспускательный канал и блокирует отток секрета из парауретральных желез. Бактериурия развивается практически у всех больных, которым катетеры установлены на 30 дней и более. Об инфекции говорят, если при посеве мочи из катетера обнаружено не менее 100 бактерий в 1 мл. Возбудителями инфекций мочевых путей на фоне катетеризации в основном служат грамотрицательные палочки и энтерококки; примерно в 15% случаях высеваются коагулазаотрицательные стафилококки. Если инфекция мочевых путей сопровождается клиническими проявлениями, катетер извлекают и назначают антибактериальные средства. При бессимптомных инфекциях обычно достаточно удалить катетер.

Профилактика инфекции. Все мочевые катетеры увеличивают риск инфекции, поэтому они должны использоваться только по показаниям. По возможности надо сокращать срок их применения. Благодаря техническому прогрессу удалось ввести в материал катетеров серебро и антибактериальные средства. Использование таких катетеров снижает риск инфекций. Профилактическая антимикробная терапия у больных с постоянными катетерами не уменьшает частоты инфекций.

Катетеры для перитонеального диализа. Во время первого года использования перитонеального диализа для лечения терминальной почечной недостаточности 65% детей хотя бы однократно перенесли перитонит. Основные пути инфицирования — обсеменение наружных стенок или просвета катетера либо проникновение бактерий сквозь стенку кишки. Гематогенный путь встречается редко. Инфекция может проявляться воспалением в месте установки катетера, перитонитом либо их сочетанием. Возбудителями перитонита служат коагулазаотрицательные стафилококки (30–40% случаев), *Staphylococcus aureus* (10–20%), стрептококки (10–15%), *Escherichia coli* (5–10%), *Pseudomonas spp.* (5–10%), прочие грамотрицательные бактерии (5–15%), энтерококки (3–6%) и грибы (2–10%). При инфекциях в месте прокола кожи и «туннельных» инфекциях чаще всего высевается *Staphylococcus aureus* (42% случаев). Как правило, возбудителями инфекций служат представители микрофлоры больного. В частности, носительство *Staphylococcus aureus* повышает частоту инфекций.

Проявления перитонита могут быть стертыми (субфебрильная лихорадка, несильная боль в животе и болезненность при пальпации). Как правило, первый признак перитонита — мутный диализат. Число лейкоцитов в диализате при развитии перитонита обычно превышает 100/мм^3. При подозрении на перитонит подсчитывают концентрацию лейкоцитов в вытекающем диализате, окрашивают его по Граму (при этом бактерии удается обнаружить у 40% больных) и направляют на посев.

Больным с мутным диализатом и клиническими проявлениями перитонита показано эмпирическое лечение с учетом данных окраски по Граму. Если микроорганизмов в мазках не обнаружено, назначают ванкомицин в комбинации с аминогликозидом либо цефалоспорином III поколения, обладающим активностью в отношении *Pseudomonas spp.* Если жидкость прозрачна, а проявления перитонита неотчетливы, лечение можно отложить до получения результатов посева. Если высеян *Staphylococcus aureus*, назначают рифампицин. При грибковом перитоните показан фторцитозин внутрь и флуконазол интраперитонеально либо только флуконазол внутрь. Антибактериальная терапия должна продолжаться не менее 14 дней, а при инфекциях, вызванных *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas spp.* — 21–28 дней, при грибковых инфекциях —

28–42 дня. Возобновление симптомов перитонита в течение 4 нед. после лечения, скорее всего, обусловлено рецидивом инфекции. В случае успеха антимикробной терапии ее можно продолжать до 6 нед. Если антимикробная терапия не позволяет устранить инфекцию либо состояние больного ухудшается, катетер удаляют. Инфекции в месте установки катетера могут развиваться независимо от перитонита или предшествовать ему. Показана антибактериальная терапия с учетом данных окраски по Граму и посева. При инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.* или грибами, некоторые специалисты рекомендуют удалить катетер.

Ортопедические протезы. В целом ортопедические протезы у детей применяются редко, правда, в последнее время потребность в них возросла из-за распространения органосохраняющих операций по поводу остеосаркомы. Инфицирование чаще всего происходит во время операции или гематогенным путем. Ранние послеоперационные инфекции развиваются в течение 2–4 нед. Их проявления включают боль и другие местные признаки раневой инфекции, а также лихорадку. При своевременной диагностике, определении вида возбудителя и массивной антимикробной терапии протез удается сохранить. Поздние инфекции возникают спустя 1 мес. и более после операции. Нередко их возбудителями служат маловирулентные микроорганизмы, обсеменение которыми произошло во время операции. Поздние инфекции проявляются болью и нарушением функции. Эти инфекции с трудом поддаются антимикробной терапии. Протез нередко приходится удалять. Гематогенные инфекции обычно встречаются не ранее чем через 2 года после операции. Их возбудителями приблизительно с одинаковой частотой становятся коагулазаотрицательные стафилококки и *Staphylococcus aureus* (эта же закономерность характерна и для других устройств, имплантированных на длительный срок).

В качестве профилактических мероприятий предлагалось введение антибактериальных средств, применение костных цементов с добавками антибактериальных средств, а также создание в операционной ламинарных потоков воздуха. Результаты клинических исследований противоречивы.

Литература

Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections. MMWR 2002; 51(RR 10): 1–29.

Darouiche R. Q. Device associated infections A macroproblem that starts with microadherence. Clin Infect Dis 2001; 33: 1567–72.

Mermel L. A., Farr B. M., Sherertz R. H. et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249–72.

Seifert H., Jansen B., Farr B. M. (eds.). Catheter-Related Infections. — New York: Marcel Dekker, 1997.

Widmer A. F. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 2): S94–106.

Раздел 2
Инфекции, вызываемые грамположительными бактериями

Глава 234
Стафилококки

Джеймс К. Тодд (James K. Todd)

Стафилококки — аэробные или факультативно-анаэробные неспорообразующие грамположительные бактерии, устойчивые во внешней среде, которые располагаются в виде гроздевидных скоплений. Они распространены повсеместно: входят в состав нормальной микрофлоры человека и животных, присутствуют в пыли. Стафилококки устойчивы к нагреванию и высушиванию, вне организма могут сохранять жизнеспособность неделями и месяцами. Целесообразно разделить данные микроорганизмы на *Staphylococcus aureus*, выделяющий коагулазу, и многочисленные виды *коагулазаотрицательных стафилококков* (*S. epidermidis, S. saprophytics, S. ha-*

emolyticus и др.). *S. aureus* обладает множеством факторов вирулентности и вызывает тяжелые заболевания, в то время как патогенность коагулазаотрицательных стафилококков гораздо ниже (это не относится к больным с длительно находящимися в тканях инородными телами, например сосудистыми катетерами). В большинстве случаев *S. aureus* образует желтый пигмент и вызывает β-гемолиз на кровяном агаре, а *S. epidermidis* продуцирует белый пигмент и не всегда вызывает гемолиз. Тем не менее окончательно судить о виде выделенных стафилококков можно лишь после дополнительных тестов.

234.1. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

S. aureus — самый частый возбудитель гнойных инфекций кожи. Он также вызывает фурункулы, карбункулы, остеомиелит, гнойный артрит, раневую инфекцию, абсцессы, пневмонию, эмпиему, эндокардит, перикардит и менингит. Выделяемые *S. aureus* токсины обусловливают развитие пищевых отравлений, скарлатины, синдрома ошпаренной кожи и токсического шока.

Этиология. Инфекция развивается при инвазии *S. aureus* в ткани и их повреждении токсинами и ферментами. Штаммы *S. aureus* классифицируют по имеющимся у них факторам вирулентности, фаготипам (I–IV и др.), реже — по молекулярно-биологическим признакам. Штаммы внутри одного фаготипа обычно имеют схожую патогенность. Так, *S. aureus* фаготипа I вызывают токсический шок, фаготипа II — синдром ошпаренной кожи.

Адгезия *S. aureus* к слизистым оболочкам происходит за счет содержащейся в бактериальной стенке *тейхоевой кислоты*. Адгезия усиливается при контакте с фибриногеном, фибронектином,

Таблица 234.1

Факторы вирулентности *Staphylococcus aureus* и их роль в патогенезе

Фактор	Локализация	Действие	Роль в патогенезе
Компоненты бактериальной стенки			
Пептидогликан	Стенка клетки		Агрессин, вызывает шок
Тейхоевые кислоты	Стенка клетки		Адгезия к эпителию
Слизь (у коагулазаотрицательных штаммов)	Стенка клетки	Внеклеточный матрикс	Скрепляет бактерии вместе и защищает
Капсула	Стенка клетки	Внеклеточный матрикс	Мешает фагоцитозу
Протеин А	Стенка клетки	Связывает IgG	Мешает фагоцитозу
Фактор агрегации	Стенка клетки	Связывает фибрин	Склеивает стафилококки в большие агломераты, которые не могут быть фагоцитированы
Фактор, связывающий фибронектин	Стенка клетки	Связывается с фибронектином	Прикрепляет к клетке
PBP2*	Стенка клетки	Нарушает связывание пенициллинов	Устойчивость к метициллину
Ферменты			
Каталаза	Растворимый	Катализирует распад перекиси водорода	Препятствует уничтожению стафилококков внутри нейтрофилов
Коагулаза	Растворимый	Вызывает свертывание плазмы	Формирует стенку абсцесса
Лейкоцидин	Растворимый	Разрушает нейтрофилы	Защищает от фагоцитоза
Гемолизины	Растворимый	Цитотоксины	Разрушают ткани
Липаза	Растворимый	Вызывает липолиз	Инфицирование кожи
β-лактамаза	Растворимый	Разрушает пенициллин	Устойчивость к бензилпенициллину
Токсины			
Энтеротоксины A, B, C, D, E	Растворимый	Стимулируют блуждающий нерв	Вызывают пищевые отравления
Эксфолитины A, B	Растворимый	Вызывает расслоение зернистого слоя кожи	Вызывают синдром ошпаренной кожи
TSST-1	Растворимый	Стимулирует высвобождение ФНО, ИЛ-1	Вызывает токсический шок

* Белок-2, связывающий пенициллин.

коллагеном и другими белками (это происходит, когда стафилококки попадают в подслизистую основу или подкожную клетчатку). Факторы вирулентности, выделяемые различными штаммами *S. aureus*, перечислены в табл. 234.1. Каждый из этих факторов выполняет как минимум одну из четырех функций: защита микроорганизма от иммунитета хозяина, локализация процесса, местное повреждение тканей и токсическое воздействие на неинфицированные ткани.

Большинство штаммов *S. aureus* выделяют вещества, которые защищают их от иммунной системы хозяина. Так, многие стафилококки окружены рыхлой полисахаридной (*слизистой*) капсулой, которая мешает опсонизации и фагоцитозу. Фактор адгезии вызывает склеивание стафилококков между собой в крупные скопления, которые трудно фагоцитировать. Выше уже говорилось, что именно продукция *фактора адгезии* и *коагулазы* отличает *S. aureus* от *S. epidermidis* и других коагулазаотрицательных стафилококков. Коагулаза взаимодействует с фибриногеном и вызывает образование сгустка плазмы, что играет важную роль в развитии местной инфекции, например абсцесса. *Протеин А*, который имеется у большинства штаммов *S. aureus* (но не у *S. epidermidis*), специфически реагирует с IgG1, IgG2 и IgG4. Поскольку данный протеин находится в наиболее поверхностных слоях бактериальной стенки, он абсорбирует иммуноглобулины сыворотки, что препятствует их опсонизирующему действию и затрудняет фагоцитоз. Кроме перечисленных ферментов, стафилококки также способны вырабатывать *каталазу* (катализирует разложение перекиси водорода, что улучшает выживаемость стафилококков внутри клеток), *пенициллиназу* или β-*лактамазу* (инактивирует пенициллин на молекулярном уровне) и липазы (придают способность вызывать инфекции кожи). *Лейкоцидин*, который образуется большинством штаммов *S. aureus*, соединяется с фосфолипидами мембран фагоцитов. В результате проницаемость мембран повышается, белки начинают выходить из клетки, что в конечном итоге ведет к гибели нейтрофила или макрофага.

Многие штаммы *S. aureus* синтезируют вещества, вызывающие местное разрушение тканей. В частности, описан целый ряд гемолизинов, неодинаковых по иммунным свойствам. Так, α-*токсин* воздействует на клеточные мембраны, что влечет за собой некроз ткани, поражает лейкоциты человека, а также вызывает агрегацию тромбоцитов и спазм гладких мышц; β-*гемолизин* разрушает сфингомиелин, вызывая гемолиз; δ-*гемолизин* разрушает мембраны клеток, действуя по типу детергента.

Значительное число штаммов *S. aureus* выделяет экзотоксины. *Эксфолиатины А и В* — два серологически разнотипных белка, которые вызывают поражение кожи (см. гл. 367) — местное (буллезное импетиго и др.) или генерализованное (синдром ошпаренной кожи, скарлатинозную сыпь и т. п.). Действие эксфолиатинов приводит к разделению слоев кожи, поскольку они разрушают десмосомы и воздействуют на внутриклеточный матрикс в сосочковом слое кожи.

Бóльшая часть штаммов *S. aureus* продуцирует *энтеротоксины типов A, B, C_1, C_2, D и E*. Попадание в ЖКТ энтеротоксинов А и В приводит к рвоте, диарее, а в некоторых случаях и к тяжелой артериальной гипотонии. К 10-летнему возрасту антитела по меньшей мере к одному из энтеротоксинов обнаруживаются у большинства детей.

Токсин TSST-1 приводит к возникновению токсического шока, который связан с менструацией или местной стафилококковой инфекцией. Энтеротоксины А и В вызывают токсический шок, не связанный с менструацией. TSST-1 стимулирует выработку ИЛ-1 и ФНО, в результате чего развиваются артериальная гипотония, лихорадка и поражение многих систем органов.

Эпидемиология. Как правило, колонизация стафилококками наступает в течение 1-й недели жизни. Примерно у 20–30% здоровых лиц в преддверии носа обнаруживается хотя бы один штамм *S. aureus*.

Из преддверия носа стафилококки могут попадать на кожу, где колонизация носит кратковременный характер. Повторное высевание *S. aureus* с поверхности кожи говорит скорее о повторном внесении бактерий, чем о постоянном бактерионосительстве. Тем не менее возможна длительная колонизация пупка и кожи перианальной области.

Передача *S. aureus* обычно происходит при непосредственном контакте или путем переноса с твердыми частицами на расстоянии менее 1,8 м. Чем интенсивнее колонизация, тем выше риск передачи стафилококков другим людям. Распространено аутоинфицирование, причем небольшие очаги (такие, как ячмень, пустула, паронихия) могут послужить источником диссеминированной инфекции. Мытье рук между врачебными осмотрами снижает часто-

ту передачи стафилококков от одного больного к другому. Дети старшего возраста и взрослые более устойчивы к колонизации, чем новорожденные. Передача стафилококков через предметы встречается редко.

Вслед за колонизацией может развиться инвазия. Им способствует лечение антибактериальными препаратами, к которым *S. aureus* устойчив. Кроме того, вероятность инфекции возрастает при наличии ран, вентрикулоперитонеальных шунтов, внутривенных или интратекальных катетеров, а также при лечении глюкокортикоидами, недоедании, ацидозе и азотемии. Вирусные инфекции дыхательных путей тоже повышают восприимчивость к вторичной стафилококковой инфекции.

Патогенез. Развитие стафилококковой инфекции определяется иммунитетом хозяина и вирулентностью микроорганизма (рис. 234.1). Неповрежденная кожа и слизистые оболочки представляют собой барьер для стафилококков. Если целость их нарушена (вследствие травмы, ожога, операции, наличия инородных тел, в том числе швов, шунтов, внутривенных катетеров), риск инфекции возрастает.

У грудных детей имеется типоспецифичный гуморальный иммунитет за счет антител, поступивших к ним через плаценту. У более старших детей и взрослых антитела к стафилококкам вырабатываются в ответ на повторные незначительные инфекции кожи и мягких тканей. Показано, что иммунизация материалом капсулы *S. aureus* на некоторое время снижает частоту инфекций у больных, находящихся на гемодиализе. Типоспецифические антитела к токсинам *S. aureus* защищают от заболеваний, в основе которых лежит действие этих токсинов, но не от местных или диссеминированных инфекций, вызванных этими же штаммами *S. aureus*. Диссеминированные стафилококковые инфекции у ранее здоровых детей, по некоторым данным, развиваются после вирусных инфекций, которые угнетают защитные функции нейтрофилов и эпителия дыхательных путей.

Риск стафилококковых инфекций повышают дефекты системы комплемента, влияющие на хемотаксис, прочие нарушения хемотаксиса (синдромы Иова, Чедиака–Хигаси и Вискотта–Олдрича), дефекты фагоцитоза и гуморального иммунитета (поскольку для опсонизации необходимы антитела), а также снижение внутриклеточного бактерицидного действия. Особенно подвержены стафилококковым инфекциям дети с хроническими гранулематозными болезнями: фагоцитоз у них протекает как обычно, но уничтожение фагоцитированных каталазаположительных бактерий существенно нарушено. Показано, что диабетический кетоацидоз, а также прием алкоголя нарушают выброс нейтро-

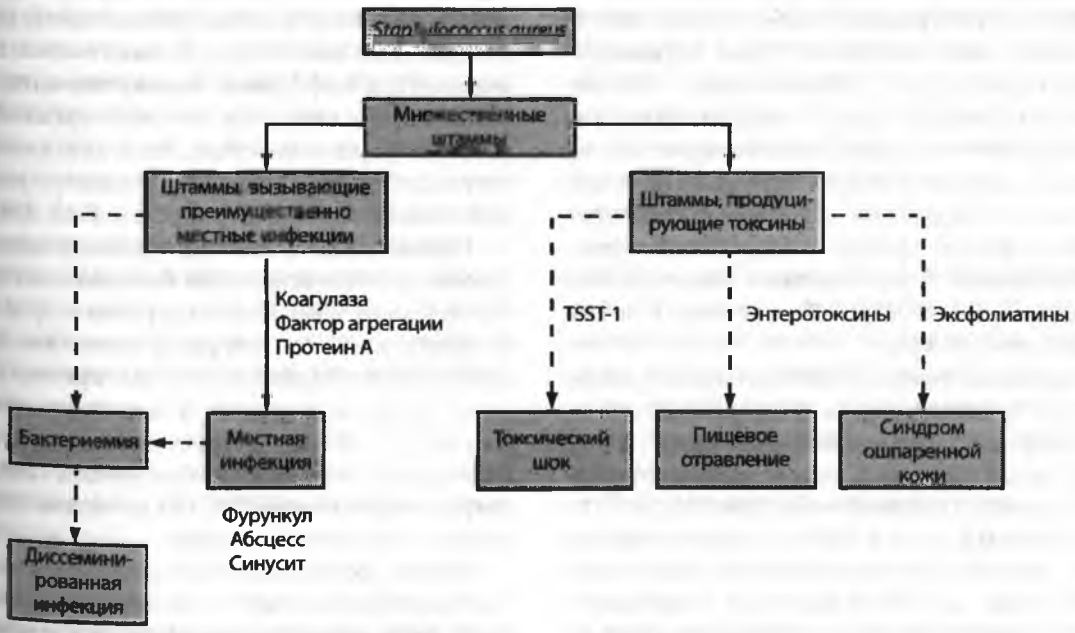


Рис. 234.1. Взаимосвязь факторов вирулентности *Staphylococcus aureus* и вызываемых им заболеваний

филов. На фоне ВИЧ-инфекции снижается способность нейтрофилов уничтожать *S. aureus in vitro*.

Клинические проявления. Симптомы зависят от локализации очага инфекции. Последний обычно находится на коже, но возможно поражение любой ткани. Тяжелое общее состояние — признак локального скопления гноя, диссеминации инфекции с формированием отсевов во внутренних органах или действия токсинов. Хотя у многих людей носоглотка и кожа колонизированы *S. aureus*, эти штаммы сравнительно нечасто становятся возбудителем инфекции. Локальные очаги инфекции, преимущественно кожные, чаще встречаются у представителей низших социально-экономических слоев общества, особенно у проживающих в тропическом климате.

Новорожденные. Стафилококки вносят существенный вклад в заболеваемость новорожденных (см. т. 1, гл. 49).

Кожа. Стафилококки — частая причина гнойных инфекций кожи, включая импетиго (в том числе буллезное) и эктиму, фолликулита, гидраденита, фурункулов, карбункулов, синдрома ошпаренной кожи, эксфолиативного дерматита новорожденных, а также высыпаний, напоминающих скарлатинозные. Стафилококки могут вызывать раневую инфекцию или осложнять течение неинфекционных кожных болезней, например экземы. Фолликулит (гнойная инфекция волосяного фолликула) может приводить к формированию глубоко расположенного абсцесса либо карбункула (при поражении нескольких фолликулов). Фурункулез — заболевание неизвестной этиологии, которое проявляется эпизодами пиодермии, рецидивирующей на протяжении месяцев или даже лет. Таких больных обязательно обследуют на наличие дефектов иммунитета, в первую очередь — нарушений функции нейтрофилов. Стафилококки также играют значительную роль во внутрибольничных кожных инфекциях (см. гл. 351).

Дыхательные пути. Инфекции верхних дыхательных путей, вызванные *S. aureus*, встречаются относительно редко, учитывая высокую частоту колонизации данной области. *S. aureus* также редко служит возбудителем среднего отита (см. т. 5, гл. 710) или синуситов (см. т. 4, гл. 466). Стафилококковый синусит довольно часто возникает на фоне муковисцидоза или нарушения функции лейкоцитов. Гнойный паротит — малораспространенная инфекция, однако *S. aureus* служит ее главным возбудителем. Стафилококковый тонзиллит и фарингит у детей без сопутствующих заболеваний встречается нечасто. Мембранозный трахеит, который осложняет круп вирусной этиологии, может быть вызван как *S. aureus*, так и другими микроорганизмами. Типичные клинические проявления включают подъем температуры тела до высоких цифр, лейкоцитоз и симптомы выраженной обструкции верхних дыхательных путей. При прямой ларингоскопии или бронхоскопии надгортанник не изменен, однако нижележащие дыхательные пути сужены, а в трахее имеется густой гнойный секрет. Лечение включает в себя антибактериальную терапию и тщательный туалет дыхательных путей.

Пневмония, вызванная *S. aureus* (см. т. 4, гл. 490), может быть как первичной (гематогенной), так и вторичной (возникающей на фоне вирусной инфекции, такой как грипп). Гематогенный путь инфицирования наблюдается при септикопиемии, эндокардите правых отделов сердца, а также у больных с внутривенными катетерами. Аэрогенному инфицированию способствуют нарушения мукоцилиарного клиренса, функции лейкоцитов, а также повышенная адгезия бактерий на фоне вирусной инфекции. При обследовании обычно обнаруживается подъем температуры тела до высоких цифр, одышка и ограниченные или долевые инфильтраты в легких; возможна также боль в животе. *S. aureus* нередко становится причиной некротической пневмонии, эмпиемы плевры, пневматоцеле, пиопневмоторакса и бронхоплевральных свищей. Изредка развивается диффузное поражение интерстиция легких, проявляющееся тяжелой одышкой и цианозом. Кашель может быть непродуктивным. Значительная доля пневмоний у больных муковисцидозом вызывается *S. aureus* (см. т. 4, гл. 494).

Сепсис. Любая местная стафилококковая инфекция может осложниться бактериемией или сепсисом (см. гл. 231). Начало нередко острое: тошнота, рвота, миалгия, лихорадка с ознобом. *S. aureus* может быть выделен из любого органа, но чаще всего он обнаруживается в легких, сердце, суставах, костях, почках и головном мозге. Лихорадка и положительные результаты посевов крови могут сохраняться в течение 24–48 ч от начала массивной антибактериальной терапии.

Иногда, особенно у юношей, развивается диссеминированная стафилококковая инфекция, которая характеризуется лихорадкой, бактериемией, сохраняющейся, несмотря на антибактериальную

терапию, а также поражением не менее двух отдаленных друг от друга органов и тканей (например, кожа, кости, суставы, почки, легкие, печень, сердце). В таких случаях исключают эндокардит и септический тромбофлебит.

Мышцы. Стафилококковые абсцессы мышц, сопровождающиеся повышением уровня мышечных ферментов в сыворотке крови, получили название тропического пиомиозита. Признаки септицемии при этом заболевании отсутствуют. Тропический пиомиозит, как правило, наблюдается в странах с тропическим климатом, но описаны случаи и у американских детей, не страдавших сопутствующими заболеваниями. У 30–40% больных возникают множественные абсцессы. В продромальный период может отмечаться насморк, фарингит или диарея. Абсцессы иногда формируются на месте травмы. Основу лечения составляют антибактериальная терапия и дренирование абсцессов.

Кости и суставы. *S. aureus* — самый частый возбудитель остеомиелита и гнойного артрита у детей (см. т. 1, гл. 84).

ЦНС. Менингит, вызванный *S. aureus*, встречается нечасто. Обычно заболевание развивается на фоне травмы головы или нейрохирургических операций (краниотомия, установка ликвороотводящего шунта и др.), реже — на фоне эндокардита, инфекций, локализующихся вблизи мозговых оболочек (например, эпидуральный абсцесс или абсцесс головного мозга), сахарного диабета и злокачественных опухолей. Изменения в СМЖ при менингите, вызванном *S. aureus*, те же, что и при других бактериальных менингитах.

Сердце. Бактериальный эндокардит может развиться вслед за стафилококковой бактериемией (см. т. 4, гл. 530). *S. aureus* — частая причина острого эндокардита, возникающего на неизмененных клапанах. Осложнения эндокардита включают перфорацию клапанов, абсцесс миокарда, сердечную недостаточность, нарушения проводимости, острый гемоперикард и гнойный перикардит. Возможна внезапная смерть.

Почки и мочевые пути. *S. aureus* — распространенная причина абсцессов почек и околопочечной клетчатки (см. т. 5, гл. 669). Инфицирование обычно происходит гематогенным путем. Мочевые пути *S. aureus* поражает редко.

Токсический шок описывается в п. 234.2. Основным возбудителем данного синдрома является *S. aureus*.

ЖКТ. Стафилококковый энтероколит возникает вслед за чрезмерным размножением *S. aureus* и преобладанием их в микрофлоре кишки. Это редкое заболевание, которое возникает на фоне приема внутрь антибиотиков широкого спектра действия. Стафилококковый энтероколит проявляется диареей с примесью крови и слизи.

Перитонит, вызванный *S. aureus*, возникает у больных, длительно получающих перитонеальный диализ в амбулаторных условиях. Инфекция захватывает канал, по которому вводится катетер, поэтому для того, чтобы достичь бактериологического излечения, катетер необходимо удалить.

Причиной пищевых отравлений (см. т. 4, гл. 422) служат энтеротоксины, которые образуются в пище, загрязненной стафилококками. Примерно через 2–7 ч после попадания энтеротоксинов в ЖКТ внезапно начинается обильная рвота. Возможен также частый водянистый стул. Температура тела в норме или слегка повышена. Указанные нарушения обычно исчезают через 12–24 ч. Шок и летальный исход встречаются редко.

Диагностика. Чтобы поставить диагноз стафилококковой инфекции, необходимо выделить *S. aureus* из мест, куда они не могли попасть случайно (пораженная кожа, полость абсцесса, кровь и др.). Обнаружение *S. aureus* в полости носа или на коже не имеет диагностического значения, поскольку эти области в норме могут быть колонизированы стафилококками. Стафилококки хорошо растут как на жидких, так и плотных питательных средах. После получения колоний возбудителя его идентифицируют, используя окраску по Граму, а также тесты на коагулазу и протеин А. При тяжелых инфекциях также определяют чувствительность *S. aureus* к антибиотикам.

Диагноз пищевого отравления ставят на основании эпидемиологических и клинических данных. Из пищевых продуктов, предположительно вызвавших отравления, готовят мазки и окрашивают их по Граму, а также берут материал для посева и для исследования на энтеротоксин. Последнее исследование проводят в Центре по контролю заболеваемости.

Дифференциальная диагностика. Поражения кожи, вызванные *S. aureus*, порой невозможно отличить от тех, возбудителями которых служат стрептококки группы А. Стафилококковую этиологию поражения легких можно предположить, если имеются рентгенологические признаки не-

кротической пневмонии (наличие пневматоцеле, пиопневмоторакса или абсцесса лёгкого). Следует подчеркнуть, что все эти изменения не являются патогномоничными для стафилококковой инфекции. Сходная картина может возникнуть при пневмонии, вызванной *Klebsiella spp.* или анаэробами. Причиной флюктуирующих образований кожи и мягких тканей могут оказаться многие микроорганизмы, включая *Mycobacterium tuberculosis*, атипичные микобактерии, *Bartonella henselae* (болезнь кошачьей царапины), *Francisella tularensis*, а также различные грибы.

Лечение. Скопления гноя вскрывают и дренируют, инфицированные инородные тела удаляют, в противном случае антибактериальная терапия будет малорезультативна. Антибиотикотерапию всегда начинают с препаратов, устойчивых к пенициллиназе, поскольку данный фермент продуцируется более 90% всех стафилококков независимо от источника, из которого они были выделены.

При тяжелых инфекциях антибактериальные препараты вводят парентерально, хотя бы до исчезновения симптомов. Тяжелые стафилококковые инфекции, даже в отсутствие абсцедирования, склонны к затяжному течению и рецидивам, поэтому антибактериальную терапию проводят длительно.

Выбор антибактериального препарата, его дозы, пути и продолжительности введения зависят от локализации инфекции, реакции больного на лечение, а также чувствительности *S. aureus*. При тяжелых стафилококковых инфекциях рекомендуется начинать с внутривенного введения антибактериальных препаратов. Этот путь введения используют до тех пор, пока температура тела не будет в пределах нормы в течение 72 ч и не исчезнут другие симптомы инфекции. После этого препараты назначают внутрь на 3 нед. (в отдельных случаях — дольше). Лечение стафилококкового остеомиелита разобрано в т. 1, гл. 84, менингита — т. 5, п. 624.1, эндокардита — т. 4, гл. 530.

Из препаратов, назначаемых внутрь, эффективны диклоксациллин (50–100 мг/кг/сут в 4 приема), цефалексин (25–100 мг/кг/сут в 3–4 приема) и комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (40–80 мг/кг/сут амоксициллина в 3 приема). Продолжительность приема препаратов внутрь определяется реакцией на лечение, которую оценивают по клиническим, рентгенологическим и лабораторным показателям.

При инфекциях кожи, нетяжелых инфекциях мягких тканей и верхних дыхательных путей можно сократить продолжительность парентерального введения антибиотиков или ограничиться только их приемом внутрь.

При аллергии к пенициллинам и их дериватам назначают препараты других групп либо проводят десенсибилизацию. Примерно у 5% детей с аллергией к пенициллину также имеется аллергия к цефалоспоринам. В таких случаях можно использовать клиндамицин, эффективность которого доказана при инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, вызванных чувствительными к нему штаммами *S. aureus*. Клиндамицин назначают внутрь в дозе 30–40 мг/кг/сут, разделенной на 3–4 приема. Этот антибиотик оказывает бактериостатическое действие и его *нельзя применять* при эндокардите, абсцессе мозга или стафилококковом менингите. При тяжелых стафилококковых инфекциях у лиц с аллергией к пенициллинам назначают ванкомицин в суточной дозе 40–60 мг/кг, которую делят на 4 части. Препарат вводят внутривенно каждые 6 ч, при этом необходимо мониторировать его уровень в сыворотке крови (пиковая концентрация должна составлять 20–40 мкг/мл). Если подозревается или доказано, что тяжелая инфекция вызвана *S. aureus*, устойчивым к полусинтетическим производным пенициллина (так называемым *метициллиноустойчивым стафилококком*), используют ванкомицин либо его дериват тейкопланин. Внебольничные штаммы метициллиноустойчивых стафилококков высеваются от американских детей все чаще, причем это касается даже детей без факторов риска. Изредка обнаруживаются штаммы стафилококков, умеренно устойчивых к ванкомицину; обычно они высеваются от больных, получавших ванкомицин. В опытах *in vitro* показана чувствительность *S. aureus* к ципрофлоксацину и прочим хинолонам, однако эти препараты для лечения стафилококковых инфекций не применяются. Во-первых, хинолоны не позволяют с надежностью достичь излечения; во-вторых, их не рекомендуется назначать больным до 18 лет.

При таких тяжелых стафилококковых инфекциях, как септицемия, эндокардит, поражение ЦНС и т. п., показано внутривенное введение нафциллина, оксациллина, а у детей с аллергией к пенициллинам — ванкомицина либо имипенема. Синергическое действие оказывает рифампицин.

Метициллиноустойчивый S. aureus представляет собой основной возбудитель внутрибольнич-

ных инфекций. Факторами риска таких инфекций служат тяжелые заболевания (например, ожоги), операции, установка внутривенных катетеров на длительный срок, продолжительная госпитализация, недоношенность, а также контакт с другими больными, у которых имеются инфекции, вызванные метициллиноустойчивыми стафилококками.

Считается, что в основе устойчивости к полусинтетическим пенициллинам лежит синтез недавно описанного *белка PB2A, связывающим пенициллин.* Этот белок делает микроорганизм сравнительно нечувствительным к антибиотикам, содержащим β-лактамное кольцо. Вирулентность метициллиноустойчивых стафилококков, по-видимому, такая же, как и у чувствительных к метициллину. В лечении инфекций, вызванных метициллиноустойчивыми стафилококками, высокоэффективны ванкомицин и тейкопланин. Ванкомицин считается средством выбора для лечения таких инфекций. Метициллиноустойчивые стафилококки также резистентны к цефалоспоринам и имипенему, но обычно чувствительны к хинолонам. Следует отметить еще два препарата: линезолид и квинупристин-далфопристин. Они используются при тяжелых стафилококковых инфекциях, возбудители которых высокоустойчивы к другим антибактериальным средствам.

Если высеян метициллиноустойчивый стафилококк, больного необходимо подвергнуть строгой изоляции; доказано, что это лучший способ избежать распространения инфекции внутри больницы. Противоэпидемические меры также включают идентификацию новых штаммов и строгую изоляцию больных со стрептококковым бактерионосительством или инфекцией. Кроме того, необходимо выявить и вылечить носителей стафилококков среди персонала больницы.

Выделение штаммов *S. aureus*, устойчивых к ванкомицину и другим антибиотикам, подчеркивает необходимость борьбы с неоправданным назначением антибиотиков, а также важность выделения возбудителей тяжелых инфекций и определение их чувствительности.

Прогноз. Без лечения летальность стафилококковой септицемии превышает 80%. Массивная антибиотикотерапия позволяет значительно снизить летальность. Стафилококковая пневмония может привести к смерти в любом возрасте, но наиболее опасна для грудных детей, а также для больных, которым лечение было начато с опозданием.

Если количество лейкоцитов не достигает 5000/мм³ или доля сегментоядерных нейтрофилов составляет менее 50% всех лейкоцитов, прогноз неблагоприятен. На прогноз также влияет питательный статус больного, уровень иммунитета и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Если образуется абсцесс, то, как правило, необходимо его дренирование.

Профилактика. Основной механизм передачи стафилококков — контактный, поэтому наиболее эффективное мероприятие по профилактике стафилококковых инфекций — мытье рук (см. гл. 306). Рекомендуется пользоваться моющими средствами, в которые добавлены йодсодержащие препараты, хлоргексидин или гексахлорофен. Все лица с острыми стафилококковыми инфекциями, находящиеся в лечебных учреждениях, должны быть изолированы вплоть до излечения. Необходим также постоянный контроль над внутрибольничными стафилококковыми инфекциями.

При рецидивах фурункулеза, возбудителем которого служит *S. aureus*, показаны ванночки с гексахлорофеном; внутрь назначают диклоксациллин или клиндамицин; на слизистую оболочку носа наносят мазь с мупироцином (бактробаном).

Чтобы избежать пищевых отравлений (см. т. 4, гл. 422), всех лиц со стафилококковыми инфекциями кожи отстраняют от приготовления пищи. Готовые блюда необходимо употреблять немедленно либо помещать в холодильник, иначе возможно быстрое размножение стафилококков.

234.2. ТОКСИЧЕСКИЙ ШОК

Токсический шок — острое заболевание, поражающее многие органы. Оно характеризуется подъемом температуры тела до высоких цифр, артериальной гипотонией, рвотой, диареей, миалгиями, неврологическими нарушениями без очаговой симптоматики, гиперемией конъюнктив, «земляничным» языком и эритематозной сыпью с последующим шелушением кистей и стоп.

Этиология. Причиной токсического шока служит токсин TSST-1, вырабатывающийся некоторыми штаммами *S. aureus*. Эти микроорганизмы способны колонизировать влагалище и вызывать местные инфекции.

Эпидемиология. В большинстве случаев токсический шок развивается у женщин 15–25 лет с сохранной менструальной функцией, которые

пользуются тампонами или контрацептивами, вводящимися во влагалище (например, влагалищная диафрагма, контрацептивная губка). Тем не менее описаны случаи токсического шока у детей, мужчин и женщин, не имеющих менструаций; токсический шок развивался на фоне колонизации *S. aureus* тампонов в полости носа, раневой инфекции, синусита, трахеита, пневмонии, эмпиемы, абсцессов, ожогов, остеомиелита и бактериемии. Без лечения токсический шок у женщин с менструацией рецидивирует в 30% случаев. Рецидивы заболевания развиваются в пределах 3 мес. и протекают легче. Летальность на фоне лечения составляет 3%.

Патогенез. Большинство штаммов *S. aureus*, выделенных от больных, относится к фаготипу I и продуцирует целый ряд внеклеточных токсинов. Основной токсин, ответственный за развитие токсического шока — TSST-1. Он вызывает массивный переход жидкости из внутрисосудистого русла в ткани. Этот эффект обусловлен не только прямым действием токсина, но и выделением под его влиянием ИЛ-1 и ФНО. Однако иногда при токсическом шоке (как правило, не связанным с менструацией) обнаруживаются штаммы *S. aureus*, не образующие TSST-1. Следовательно, развитие данного синдрома может быть обусловлено и действием других токсинов, в первую очередь энтеротоксинов. Эпидемиологические исследования и опыты *in vitro* показывают, что токсины образуются в присутствии кислорода при нейтральном pH и высоком Pco_2 — именно такие условия создаются во влагалище при пользовании тампонами во время менструации. Эти данные позволяют также объяснить тот факт, что у 90% взрослых обнаруживаются антитела к TSST-1, хотя в анамнезе у них токсического шока не было. Антитела образуются вследствие воздействия на иммунную систему низких доз TSST-1. Это происходит при колонизации некоторых областей (например, преддверия носа) штаммами *S. aureus*, которые выделяют токсин. Для развития токсического шока необходимы два условия: отсутствие иммунитета к токсину; попадание токсигенного штамма *S. aureus* в условия, благоприятствующие образованию токсина (например, во влагалище во время менструации, в котором находится тампон, или в полость абсцесса).

Клинические проявления. Диагноз токсического шока ставят по клиническим данным (бокс 234.1). Заболевание начинается с внезапного подъема температуры тела до высоких цифр, рвоты, диареи, боли в горле, головной боли и миалгии. В течение 24 ч появляется эритематозная пятнистая сыпь, напоминающая солнечный ожог или высыпания при скарлатине. Сыпь может сочетаться с гиперемией зева, конъюнктив и слизистой оболочки влагалища. Частый симптом — «земляничный» язык. Нередко наблюдаются нарушения сознания, олигурия и артериальная гипотония. В тяжелых случаях развивается шок и ДВС-синдром. Осложнения включают ОРДС, сердечную недостаточность и почечную недостаточность (выраженность их соответствует тяжести шока). Выздоровление наступает в течение 7–10 дней и сопровождается шелушением, особенно стоп и кистей. Кроме того, в течение 1–2 мес. могут выпадать волосы и разрушаться ногти. Многие случаи скарлатиноподобной инфекции без признаков шока тоже вызываются штаммами *S. aureus*, продуцирующими TSST-1.

◆ **Бокс 234.1.** Диагностические критерии токсического шока

Большие критерии (необходимо наличие всех перечисленных)
- Внезапное повышение температуры тела выше 38,8 °C
- Ортостатическая артериальная гипотония или шок
- Сыпь (эритродермия с последующим шелушением)

Малые критерии (любые 3)
- Воспаление слизистых оболочек
- Рвота, диарея
- Нарушения функции печени
- Нарушения функции почек
- Нарушения функции мышц
- Нарушения функции ЦНС
- Тромбоцитопения

Критерии исключения
- Наличие другой причины указанных нарушений
- Рост в посевах крови других микроорганизмов, кроме *Staphylococcus aureus*

Диагностика. Лабораторные исследования диагностического значения не имеют. Изменения лабораторных показателей свидетельствуют о поражении многих органов и систем, включая печень, почки, мышцы, ЖКТ, сердечно-сосудистую, дыхательную систему и ЦНС. При посеве материала из очагов инфекции (влагалища, абсцесса и т. п.), взятого до начала антибактериальной терапии, обычно обнаруживается *S. aureus*, однако посев необязателен для постановки диагноза.

Дифференциальная диагностика. Стрептококки группы А вызывают сходное заболевание — *стрептококковый токсический шок* (см. гл. 236). Он обычно развивается на фоне стрептококковой бактериемии или локальной инфекции, например флегмоны или пневмонии.

Клиническая картина болезни Кавасаки и токсического шока во многом сходны: при обоих заболеваниях наблюдается лихорадка, не устраняемая антибиотиками, а также гиперемия слизистых оболочек и пятнистая сыпь с последующим шелушением. Однако болезнь Кавасаки обычно не протекает столь тяжело, как токсический шок, и не склонна к быстрому прогрессированию. При болезни Кавасаки редко встречаются или вообще не наблюдаются такие проявления, как диффузная миалгия, рвота, боль в животе, диарея, азотемия, артериальная гипотония, ОРДС и шок (см. гл. 224). В типичном случае болезнь Кавасаки начинается у детей до 5-летнего возраста (таким образом, некоторые случаи «болезни Кавасаки у взрослых» на самом деле представляют собой токсический шок). Проводя дифференциальную диагностику токсического шока, следует помнить о скарлатине, пятнистой лихорадке Скалистых гор, лептоспирозе, синдроме Лайелла, сепсисе и кори.

Лечение. После того как получен материал для посева, рекомендуется начать парентеральное введение антибиотика, активного против стафилококков и устойчивого к β-лактамазе (например, нафциллина или цефалоспорина I поколения). Если эффективность лечения недостаточна или состояние больного тяжелое, добавляют клиндамицин, который быстро подавляет образование токсина. Обязательно удаляют тампон из влагалища или дренируют местные очаги инфекции. Прием антибиотиков, активных против стафилококков, позволяет снизить вероятность рецидива токсического шока, связанного с менструацией.

Для предупреждения артериальной гипотонии, шока и почечной недостаточности, а также борьбы с ними необходимо быстро восполнять потери жидкости. При шоке также применяются инотропные средства, а в тяжелых случаях — глюкокортикоиды и ВВИГ.

Профилактика. Риск токсического шока довольно низок — 1–2 случая на 100 000 менструирующих женщин, но его можно свести к минимуму, если не пользоваться влагалищными тампонами либо во время каждой менструации применять их с перерывами. Если во время менструации появляется лихорадка, сыпь или головокружение, следует немедленно извлечь тампон и обратиться за медицинской помощью.

234.3. КОАГУЛАЗАОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТАФИЛОКОККИ

К коагулазаотрицательным относится много видов стафилококков, обладающих способностью колонизировать кожу и слизистые оболочки человека, а также вызывать заболевания (в качестве примера можно привести *S. epidermidis*). Ранее коагулазаотрицательные стафилококки считались авирулентными, но в настоящее время известно, что они могут вызывать внутрибольничные инфекции на фоне внутривенных катетеров (катетерный сепсис), шунтов для гемодиализа (сепсис), ликвороотводящих шунтов (менингит), катетеров для перитонеального диализа (перитонит), имплантированных кардиостимуляторов, протезированных клапанов (эндокардит), мочевых катетеров (пиелонефрит), протезированных суставов (артрит). Кроме того, эти стафилококки служат возбудителями инфекций трансплантированных органов; инфекций в послеоперационном периоде (остеомиелита с поражением грудины, эндофтальмит), инфекций на фоне иммунодефицитов (связанных со злокачественными опухолями или гранулоцитопенией). Реже коагулазаотрицательные стафилококки становятся причиной внебольничных инфекций (инфекции мочевых путей, остеомиелит) у лиц без сопутствующих заболеваний. Коагулазаотрицательные стафилококки — частые возбудители внутрибольничных инфекций у новорожденных. Особо следует отметить *S. haemolyticus*, который нередко вызывает системные инфекции. Данный микроорганизм может приобретать устойчивость к ванкомицину и тейкопланину.

Эпидемиология. Коагулазаотрицательные стафилококки входят в состав нормальной микрофлоры кожи, глотки, полости рта, влагалища и мочеиспускательного канала. Самый частый и устойчивый представитель данных бактерий — *S. epidermidis*, который составляет 65–90% всех стафилококков кожи и слизистых оболочек. В одних случаях инфекции предшествует колонизация, иногда штаммами, полученными от персонала больниц, в других — стафилококки вносятся во время операций (установка ликвороотводящих шунтов, искус-

ственных клапанов, постоянных катетеров). Для эпидемиологических целей коагулазаотрицательные стафилококки идентифицируют с помощью фаготипирования, молекулярно-биологических методов, а также по способности образовывать защитную пленку и по чувствительности к антибактериальным средствам.

Патогенез. *S. epidermidis* выделяют защитную *полисахаридную* (*слизистую*) пленку, которая окружает микроорганизмы. Эта пленка усиливает адгезию, препятствует фагоцитозу и затрудняет проникновение антибактериальных средств.

Клинические проявления. Поскольку вирулентность коагулазаотрицательных стафилококков низка, для развития инфекции требуются дополнительные факторы, такие как иммунодефицит или наличие инородного тела.

Бактериемия. Коагулазаотрицательные стафилококки, особенно *S. epidermidis*, — самые частые внутрибольничные микроорганизмы, вызывающие бактериемию. У новорожденных бактериемия проявляется апноэ, брадикардией, колебаниями температуры тела, вздутием живота, наличием неизмененной крови в стуле. На фоне бактериемии нередко развиваются менингит (при этом количество клеток в СМЖ не повышается) и абсцессы кожи. Даже при адекватной антибактериальной терапии результаты посевов крови могут оставаться положительными в течение 2 нед. К развитию бактериемии после трансплантации костного мозга и на фоне злокачественных опухолей (лейкоз, лимфомы и др.) предрасполагает нейтропения, колонизация центральных венозных катетеров (Хикмана или Бровиака) и ЖКТ. В большинстве случаев бактериемия, вызванная коагулазаотрицательными стафилококками, не сопровождается яркими клиническими проявлениями и редко приводит к септическому шоку.

Эндокардит. Причиной его служит инфицирование и тромбоз центрального венозного катетера, в результате чего стафилококки оседают на клапанах сердца или стенках правого предсердия. *S. epidermidis* и некоторые другие коагулазаотрицательные стафилококки также могут вызывать малосимптомный подострый эндокардит у ранее здоровых лиц с неизмененными клапанами сердца. Коагулазаотрицательные стафилококки — частые возбудители эндокардита протезированных клапанов. В этом случае инфицирование, по всей вероятности, происходит во время операции. Эндокардит протезированного клапана может осложниться формированием абсцесса, обструкцией просвета клапана, околоклапанной регургитацией (из-за отрыва пришивного кольца клапана), аритмиями (клинические проявления см. в т. 4, гл. 544).

Катетерный сепсис. Стафилококки распространяются от места прокола кожи вдоль канала, по которому введен центральный венозный катетер, и попадают в кровоток. Самый распространенный возбудитель — *S. epidermidis* (отчасти это связано с высокой частотой колонизации кожи данным микроорганизмом). К симптомам катетерного сепсиса относятся лихорадка, лейкоцитоз, болезненность и гиперемия в месте прокола кожи или по ходу катетера в подкожной клетчатке. Возможен тромбоз катетера.

Инфекции, связанные с ликвороотводящими шунтами. *S. epidermidis*, внесенный во время операции, — наиболее частый возбудитель менингита у таких больных. Бóльшая часть (70–80%) инфекций развивается в пределах 2 мес. после операции и проявляется симптомами раздражения мозговых оболочек, лихорадкой, головной болью (признак повышенного ВЧД). При распространении инфекции на дистальный конец вентрикулоабдоминального шунта также возникают симптомы перитонита.

Инфекции мочевых путей. Коагулазаотрицательные стафилококки вызывают бессимптомные инфекции мочевых путей у госпитализированных больных с мочевыми катетерами, а также у подвергшихся операциям на мочевых путях или трансплантации органов. Одним из наиболее частых возбудителей первичных инфекций мочевых путей как у мальчиков, так и у девочек служит *S. saprophyticus*. Клиническая картина такая же, как при инфекции, вызванной *Escherichia coli* (см. т. 5, гл. 669).

S. epidermidis — наиболее частый возбудитель перитонита у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. Перитонит проявляется болью в животе и лихорадкой. В диализирующем растворе присутствует более 100 лейкоцитов/мм^3, при окрашивании его по Граму или при посеве обнаруживаются стафилококки.

Диагностика. Поскольку *S. epidermidis* — распространенный представитель микрофлоры кожи, он может загрязнять пробы крови для посева при неправильной технике их взятия; отличить бактериемию от загрязнения в таких условиях затруд-

нительно. В пользу бактериемии свидетельствует быстрый рост посевов крови (в течение 24 ч); обнаружение одних и тех же штаммов стафилококков в 2 пробах крови и более; наличие в крови, взятой из центрального венозного катетера и из периферической вены, сопоставимых количеств бактерий; присутствие других лабораторных и клинических симптомов сепсиса, вызванного коагулазаотрицательными стафилококками; ослабление этих симптомов на фоне адекватного лечения. Отвергнуть возможность бактериемии у новорожденного или у больного с центральным венозным катетером, у которых в посеве крови обнаружены коагулазаотрицательные стафилококки, можно лишь после осмотра больного и внимательной оценки вышеупомянутых критериев. Перед началом антибактериальной терапии у таких больных всегда берут 2 отдельных посева крови, чтобы облегчить интерпретацию результатов, если коагулазаотрицательные стафилококки будут обнаружены вновь.

Лечение. Бóльшая часть коагулазаотрицательных стафилококков устойчива к метициллину. Препаратом выбора в этих случаях служит ванкомицин; чтобы усилить антибактериальное действие, к нему добавляют рифампицин или гентамицин. Умеренно активны против коагулазаотрицательных стафилококков новые фторхинолоны и тейкопланин. Инфекции, вызванные коагулазаотрицательными стафилококками, нередко развиваются на фоне инородных тел. Обычно условием излечения в таких случаях становится удаление катетера, шунта, протезированного клапана и т. д. К сожалению, удалить катетер удается далеко не всегда, что связано с особенностями лечения основного заболевания (например, при синдроме короткой кишки невозможно отказаться от парентерального питания, при лечении злокачественных опухолей — от внутривенного введения препаратов при химиотерапии). Чтобы попытаться сохранить катетер, можно внутривенно вводить через катетер ванкомицин.

Эффективный путь борьбы с катетерным сепсисом — введение антибиотиков через каждый просвет катетера.

Перитонит у больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, можно лечить, вводя внутривенно или интраперитонеально антибиотики, без удаления диализных катетеров. Если перитонит вызван метициллиноустойчивыми стафилококками, назначают ванкомицин (при этом дозу его корректируют, ориентируясь на показатели почечной функции).

Прогноз. Как правило, после удаления инородных тел бактериемия, вызванная коагулазаотрицательными стафилококками, хорошо поддается антибактериальной терапии. Прогноз плохой при бактериемии на фоне злокачественных опухолей, нейтропении, а также при эндокардите. Стафилококковые инфекции повышают частоту осложнений и летальность других заболеваний, а также продолжительность госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

Staphylococcus aureus

Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — Minnesota and North Dakota 1997–1999. MMWR 1999; 48: 707–10.

Farrell A. M. Staphylococcal scalded-skin syndrome. Lancet 1999; 354: 880–1.

Gorenstein A., Gross E., Houri S. et al. The pivotal role of deep vein thrombophlebitis in the development of acute disseminated staphylococcal disease in children. Pediatrics 2000; 106: E87.

Gubbay A. J., Isaacs D. Pyomyositis in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1009–12.

Hussain F. M., Boyle-Vavra S., Bethel C. D. et al. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1163–6.

Jain A., Daum R. S. Staphylococcal infections in children. Part 1. Pediatr Rev 1999; 20: 183–91.

Luhmann J. D., Luhmann S. J. Etiology of septic arthritis in children. An update for the 1990s. Pediatr Emerg Care 1999; 15: 40–2.

Patel J. C., Mollitt D. L., Tepas J. J. 3rd. Infectious complications in critically injured children. J Pediatr Surg 2000; 35: 1174–8.

Shinefield H., Black S., Fattom A. et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2002; 346: 491–6.

Sugino Y., Iinumab Y., Ichiyama S. et al. In vivo development of decreased susceptibility to vancomycin in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 38: 159–67.

Winkelstein J. A., Marino M. C., Johnston R. B. Jr. et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. Medicine 2000; 79: 155–69.

Токсический шок

Todd J., Todd A. S. Twenty years of toxic shock syndrome. Evolution of an emerging disease. Royal Society of Medicine Int. Congress Symp Series 1998; 229: 201–4.

Zimbelman J., Palmer A., Todd J. K. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotics treatment of invasive Streptococcus pyogenes infection. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1096–100.

Коагулазаотрицательные стафилококки

Cordero L., Sananes M., Ayers L. W. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit. 12 years' experience with an antibiotic control program. Infect Control Hasp Epidemiol 1999; 20: 242–6.

Karlowicz M. G., Furigay P. J., Croitoru D. P. et al Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 22–7.

Meskin I. Staphylococcus epidermidis. Pediatr Rev 1998; 19: 105–6.

Глава 235

Streptococcus pneumoniae (пневмококк)

Джон С. Абрамсон (Jon S. Abramson), Гари Д. Овертерф (Gary D. Overturf)

Streptococcus pneumoniae, или пневмококк, часто колонизирует верхние дыхательные пути или вызывает их инфекции (средний отит, синусит). Кроме того, *S. pneumoniae* служит возбудителем системных инфекций: пневмония, бактериемия, менингит и др. Данный микроорганизм является наиболее частым возбудителем внебольничной бактериальной пневмонии и отита. Вследствие массовой иммунизации конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae* типа b, *S. pneumoniae* стал вторым по частоте возбудителем бактериальных менингитов у детей и самым частым возбудителем менингита у взрослых. Значимость *S. pneumoniae* еще более возросла с распространением во всем мире пенициллиноустойчивых штаммов и штаммов с устойчивостью ко многим антибиотикам. Введение в практику иммунизации грудных детей гептавалентной конъюгированной вакциной против пневмококка существенно повлияло на эпидемическую обстановку: снизилась частота носительства *S. pneumoniae* в носоглотке и распространенность вызываемых им инфекций.

Этиология. *S. pneumoniae* — грамположительный диплококк (изредка наблюдаются одиночные кокки или их цепочки), покрытый капсулой и имеющий форму ланцета. Полисахариды капсулы типоспецифичны (на основании ее антигенных свойств пневмококки подразделяют на 90 серотипов). Антисыворотки к отдельным полисахаридам пневмококка обладают перекрестной реактивностью с другими типами пневмококков (на этом основании выделяют серогруппы, например 6A и 6B) или с другими бактериями, такими как *Escherichia coli*, стрептококки группы B и *H. influenzae* типа b. Серьезные инфекции у человека вызывают только капсульные штаммы *S. pneumoniae*, поскольку капсула препятствует фагоцитозу. Вирулентность частично зависит от размеров капсулы, однако пневмококки с капсулой одного размера могут обладать различной вирулентностью.

На плотных питательных средах *S. pneumoniae* образует неокрашенные колонии с втяжением в центре, окруженные зоной неполного гемолиза (α-гемолиз). *S. pneumoniae* чувствителен к желчным кислотам (например, к 10% дезоксихолевой кислоты) и к оптохину. Под действием типоспецифических антител к полисахаридам пневмококков их капсула набухает и становится видимой при световой микроскопии (*реакция Нейфельда*); эта реакция используется для типирования *S. pneumoniae*. Антитела к полисахаридной капсуле обладают протективным действием, обеспечивая опсонизацию и облегчая фагоцитоз. В клеточной стенке у некоторых штаммов (не серотипов) пневмококков имеется *вещество C*, обладающее антигенными свойствами. Оно состоит из фосфохолина, соединенного с тейхоевой кислотой, и галактозамин-6-фосфата. Вещество C образует осадок с β-глобулином, а также с C-реактивным белком (последний усиливает действие комплемента и фагоцитоз).

Эпидемиология. Носительство *S. pneumoniae* в верхних дыхательных путях присуще большинству здоровых лиц. Так, время от времени *S. pneumoniae* обнаруживается в носоглотке более чем у 90% детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. Основную часть патогенных штаммов пневмококков, выделенных от детей, составляют серотипы 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F. Серотипы 6B, 9V, 14 и 19F обычно нечувствительны к пенициллину. Носительство одного серотипа, как правило, продолжается довольно долго (от 45 сут до 6 мес.). При этом не формируется местного или системного иммунитета, который бы препятствовал повторному заражению тем же серотипом пневмококка. Частота

носительства достигает пика в первые 2 года жизни, а затем снижается. Наиболее высока частота носительства в замкнутых коллективах; на протяжении года максимум приходится на зимние месяцы, а минимум — на летние. Распространенность носительства пневмококков в носоглотке у детей младшего возраста составляет 21–59%, а по данным проспективных исследований — 65%.

S. pneumoniae — самый частый возбудитель бактериемии, бактериальной пневмонии и среднего отита, он также занимает 2-е по распространенности место среди причин менингита у детей. У детей до 2 лет снижена способность вырабатывать антитела к полисахаридным антигенам, кроме того, у них высока колонизация пневмококком. Все это может объяснить повышенную восприимчивость к пневмококковой инфекции и низкую эффективность полисахаридных вакцин. Мальчики болеют чаще девочек. У индейцев и чернокожих американцев частота системных пневмококковых инфекций в 2–4 раза больше, чем у остальных детей без сопутствующих заболеваний. Заболеваемость детей в США достигает максимума в возрасте 6–11 мес. До повсеместной иммунизации конъюгированной вакциной против пневмококка заболеваемость детей без сопутствующих заболеваний превышала 540 на 100 000.

Заболевания, вызываемые пневмококками, обычно имеют спорадический характер, однако на следует забывать, что пневмококки могут передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем. Частота и тяжесть пневмококковых инфекций возрастают на фоне серповидноклеточной анемии, аспленизма, недостаточности иммунитета (гуморального, а также опосредованного комплементом), ВИЧ-инфекции, некоторых онкологических заболеваний (лейкоз, лимфомы и др.), хронических заболеваний сердца, легких или почек (особенно протекающих с нефротическим синдромом), ликвореи.

Патогенез. На проникновение пневмококков в организм хозяина влияет ряд факторов. Размножение пневмококков ограничивается неспецифическими механизмами защиты, например микрофлорой носоглотки. Аспирации секрета, содержащего пневмококки, препятствует рефлекторное закрытие входа в гортань, а также деятельность реснитчатого эпителия дыхательных путей, который перемещает слизь по направлению к глотке. Сходным образом действует и реснитчатый эпителий евстахиевых труб, который в норме предотвращает инфицирование среднего уха микрофлорой носоглотки (содержащей в том числе и пневмококки). Деятельность перечисленных защитных механизмов может нарушаться при аллергии, инфекциях, а также под действием раздражающих веществ (например, табачного дыма). В этих условиях развивается колонизация, а затем и инфекция органов, которые в норме стерильны.

Вирулентные штаммы пневмококков не фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Развитию заболеваний, вызванных пневмококками, способствуют вирусные инфекции, которые повреждают слизистую оболочку, тормозят движения ресничек, а также подавляют функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Кроме того, фагоцитоз может затрудняться в присутствии секрета дыхательных путей и альвеолярного экссудата. Пневмококки могут размножаться в тканях и распространяться (например, из пораженных придаточных пазух носа) лимфогенным, гематогенным или, реже, контактным путем. Тяжесть инфекции определяется вирулентностью и числом пневмококков, вызвавших бактериемию, а также статусом иммунной системы. При большом количестве пневмококков, высокой концентрации их капсульных полисахаридов в крови и СМЖ прогноз плохой.

Недостаточность многих компонентов комплемента сопровождается рецидивирующими гнойными инфекциями, возбудителями которых в числе прочих служит *S. pneumoniae*. Повышенная частота пневмококковых инфекций на фоне аспленизма объясняется нарушениями опсонизации, а также отсутствием фильтрующей функции селезенки, которая удаляет из кровотока бактерии. У детей с гемоглобинопатиями (серповидноклеточная анемия и др.) или с асплением (как врожденной, так и вследствие хирургического удаления селезенки) частота системных пневмококковых инфекций возрастает в 30–100 раз. Наибольшему риску подвергаются дети до 2 лет, у которых выработка антител ослаблена. При серповидноклеточной анемии помимо функционального аспленизма нарушен альтернативный путь активации комплемента. В опсонизации и фагоцитозе пневмококков участвуют оба пути активации комплемента. У детей с серповидноклеточной анемией старше 5 лет появляются антитела к капсульным антигенам пневмококка, которые усиливают антителозависимую опсонизацию и фагоцитоз данных микробов. В связи с этим риск

тяжелых пневмококковых инфекций существенно снижается. Эффективность фагоцитоза снижается и при недостаточности гуморального и клеточного иммунитета (например, при агаммаглобулинемии или комбинированных иммунодефицитах), что обусловлено, главным образом, недостатком антител к капсульным антигенам. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что опсонизация пневмококков на фоне недостатка антител зависит от альтернативного пути активации комплемента, а для выздоровления от пневмококковой инфекции необходима выработка антител к капсульным антигенам (эти антитела действуют как опсонины, облегчающие фагоцитоз и уничтожение пневмококков). Частота системных пневмококковых инфекций на фоне ВИЧ-инфекции столь же высока, как и на фоне серповидноклеточной анемии, или даже превосходит ее.

Распространение пневмококков в легких и других тканях облегчается за счет капсулы, мешающей фагоцитозу. В секрете дыхательных путей содержится мало IgG и комплемента — факторов, которые участвуют в опсонизации пневмококков. В очаге воспаления накапливаются IgG, комплемент и нейтрофилы. Пневмококки могут фагоцитироваться нейтрофилами, однако фагоцитоза альвеолярными макрофагами обычно не происходит из-за недостаточной опсонизации. Инфекция может продолжаться более 7–10 дней, но правильная антибактериальная терапия значительно сокращает этот срок.

Клинические проявления зависят от локализации инфекции. Чаще всего развиваются пневмококковая пневмония (см. т. 4, гл. 490), средний отит (см. т. 5, гл. 710), синуситы (см. т. 4, гл. 466), бессимптомная бактериемия у детей младшего возраста (см. гл. 230) или сепсис (см. гл. 231). До массовой иммунизации конъюгированной вакциной против пневмококка данный микроорганизм служил причиной более 80% бактериемий у детей 2–36 мес., госпитализированных с лихорадкой без локальных признаков инфекции. Пневмококковые абсцессы верхних дыхательных путей (см. т. 4, гл. 468), ларинготрахеобронхит (см. т. 4, гл. 472) и перитонит (см. т. 4, п. 453.1) встречаются реже. Местные осложнения пневмококковых инфекций включают эмпиему, перикардит, мастоидит, эпидуральный абсцесс и менингит. Пневмококки могут распространяться по евстахиевым трубам, вызывая средний отит. Аспирация инфицированного секрета верхних дыхательных путей может привести к пневмонии. На фоне бактериемии может развиться менингит (см. т. 5, п. 624.1), остеомиелит, гнойный артрит (см. т. 1, гл. 84), эндокардит (см. т. 4, гл. 530), изредка — абсцесс мозга (см. т. 5, гл. 625). К нечастым осложнениям пневмококковой инфекции относятся гемолитико-уремический синдром (см. т. 5, гл. 649) и ДВС-синдром.

Диагностика основана на выделении *S. pneumoniae* из очага инфекции или из крови. Пневмококки могут входить в состав микрофлоры полости носа и глотки, поэтому обнаружение *S. pneumoniae* в этих полостях у больных средним отитом, пневмонией, сепсисом или менингитом не имеет диагностического значения. Посев крови проводят при наличии пневмококкового менингита, артрита, остеомиелита, перитонита или гангренозного поражения кожи. Посев крови также показан детям до 36 мес. жизни с лихорадкой без локальных признаков инфекции, особенно если лихорадка сопровождается интоксикацией или выраженным лейкоцитозом (см. гл. 230).

S. pneumoniae выглядят как грамположительные диплококки ланцетовидной формы. На ранних стадиях пневмококкового менингита в СМЖ обнаруживается большое число бактерий при низком цитозе. Современная лабораторная техника, обеспечивающая непрерывное слежение за ростом бактерий в посевах крови, позволяет выделить *S. pneumoniae* в среднем за 14–15 ч (только в редких случаях для этого требуется более 24 ч). Тесты на присутствие пневмококка в моче и других биоматериалах, основанные на латекс-агглютинации, малочувствительны и не дают дополнительной информации по сравнению с окраской по Граму и посевом.

Как правило, пневмококковые инфекции сопровождаются выраженным лейкоцитозом (более 15 000/мм^3), хотя при тяжелых инфекциях (в том числе при менингите) возможно низкое число лейкоцитов, сочетающееся со сдвигом влево.

До появления штаммов, устойчивых к пенициллину, этот антибиотик считался средством выбора при подозрении на пневмококковую инфекцию. К сожалению, за последнее десятилетие существенно выросло количество штаммов *S. pneumoniae*, умеренно и высокоустойчивых к пенициллину, а также штаммов с устойчивостью ко многим антибактериальным средствам (например, к пенициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, рифампицину, эритромицину, сульфаниламидам и клиндами-

цину). Так, в Северной Америке до 40% штаммов пневмококка, выделенных из органов и тканей, которые в норме лишены микрофлоры, устойчивы к бензилпенициллину, причем 50% из них высокорезистентны. Штаммы с устойчивостью ко многим антибактериальным средствам обнаружены в Южной Африке, Испании, Великобритании, Австралии и США. Устойчивость к антибактериальным средствам наиболее присуща пневмококкам серогрупп 6, 9, 14, 19 и 23, т. е. самым частым возбудителям пневмококковых инфекций у детей.

Лечение затруднено, если пневмококк умеренно устойчив (МПК 0,1–1,0 мг/л) или высокоустойчив (МПК > 2 мг/л) к пенициллину либо имеется резистентность к многим антибактериальным средствам. У детей с тяжелыми инфекциями всегда определяют чувствительность пневмококков к антибактериальным средствам. Быстро оценить чувствительность к пенициллинам можно, используя метод диффузии в агаре с диском, содержащим 1 мкг оксациллина. Однако, особенно когда речь идет о штаммах с умеренной устойчивостью, предпочтительнее Е-тест или определение МПК. Многие штаммы пневмококков, устойчивые к пенициллину, также резистентны к цефалоспоринам с широким спектром (цефтриаксону, цефотаксиму и др.). Устойчивости к ванкомицину не зарегистрировано.

Эмпирическое лечение пневмококковых инфекций должно основываться на чувствительности местных штаммов.

Если инфекция вызвана пневмококком, чувствительным к пенициллину, препаратом выбора служит бензилпенициллин. При бактериемии и пневмонии суточная доза бензилпенициллина составляет 200 000–250 000 ЕД/кг, а при менингите — 300 000 ЕД/кг. Суточную дозу разделяют и вводят внутривенно каждые 4–6 ч. Если инфекция нетяжелая, назначают феноксиметилпенициллин внутрь каждые 6–8 ч; суточная доза составляет 50–100 мг/кг. При тяжелых инфекциях (например, менингит), вызванных умеренноустойчивыми к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*, а также при любых инфекциях, возбудителями которых служат высокоустойчивые к пенициллину штаммы, препарат выбора — ванкомицин. Его вводят внутривенно в дозе 60 мг/кг/сут (в 4 приема). Ванкомицин применяют, пока не будет известен спектр чувствительности пневмококка. Если инфекция тяжелая или результат от использования ванкомицина недостаточен, добавляют рифампицин внутрь по 20 мг/кг/сут (в 2 приема). Как уже говорилось, штаммы устойчивые к пенициллину, обычно также резистентны к цефалоспоринам III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и др.). Особенно низка эффективность этих препаратов при лечении менингита. Напротив, если устойчивость пневмококка к пенициллину умеренная, к лечению можно добавить цефотаксим внутривенно каждые 8 ч (суточная доза 225–300 мг/кг) или цефтриаксон внутривенно каждые 12–14 ч (суточная доза 100 мг/кг/сут). Этими препаратами можно заменить ванкомицин после получения результатов исследования чувствительности пневмококка к антибактериальным средствам.

При инфекциях, локализующихся вне ЦНС (например, при долевой пневмонии, в том числе с бактериемией), как правило, эффективен цефотаксим и цефтриаксон в высоких дозах. Это верно даже для инфекций, вызванных штаммами пневмококков, умеренно или высокоустойчивых к цефалоспоринам (МПК более 2 мг/л). Больным с аллергией к пенициллину назначают клиндамицин, эритромицин, цефалоспорины, триметоприм/сульфаметоксазол или хлорамфеникол. Выбор препарата зависит от спектра чувствительности пневмококка, а также от локализации инфекции (например, клиндамицин не применяется при менингите). При среднем отите, вызванном устойчивыми штаммами пневмококков, с успехом применяются новые препараты амоксициллин/клавулановой кислоты с увеличенным содержанием амоксициллина. Суточная доза составляет 80–90 мг/кг амоксициллина внутрь в 2 приема.

Прогноз зависит от статуса иммунной системы больного, его возраста, вирулентности и числа пневмококков, локализации и размеров очага инфекции, а также от правильности лечения.

Профилактика. У детей до 2 лет иммунный ответ на вакцину против пневмококка и ее эффективность непредсказуемы. В США разрешены к применению два типа вакцин. Каждая из них содержит очищенные полисахариды 23 серотипов пневмококков, которые служат возбудителями свыше 95% системных инфекций. Исследования клинической эффективности этих вакцин дали противоречивые результаты. У детей возбудителями инфекций часто становятся пневмококки серотипов 6A, 14, 19F и 23F; до 5 лет выработка антител к ним слаба.

Вакцины, в которых полисахариды пневмококка конъюгированы с различными белками (напри-

мер, гептавалентный полисахарид конъюгирован с CRM_{197}), напротив, приводят к формированию протективного иммунитета у 90% детей, получивших эти вакцины в возрасте 2, 4 и 6 мес. Введение бустерных доз в возрасте 12–15 мес. вызывает значительное усиление иммунного ответа (эффект иммунной памяти). Кроме того, конъюгированные вакцины снижают частоту носительства пневмококков (тех серотипов, полисахариды которых входят в состав вакцины) на 60–70%. Выпускаемая в настоящее время гептавалентная вакцина содержит конъюгированные капсульные полисахариды следующих серотипов пневмококков: 4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F и 18C. Согласно клиническим исследованиям, проведенным в США, иммунизация детей такой вакциной снижает частоту системных инфекций более чем на 93%, а долевой пневмонии — более чем на 73%. Что касается среднего отита, то вакцинация в большей степени влияет не на его частоту (снижение составляет всего 6–7%), а на частоту его осложнений; кроме того, вакцинация уменьшает потребность в парацентезе барабанной перепонки и установке дренажа. Местные осложнения от введения вакцины, конъюгированной с CRM_{197}, включают припухлость и гиперемию. При совместном применении с другими вакцинами немного чаще развивается лихорадка. В будущем, по-видимому, будут применяться вакцины, содержащие полисахариды большего числа серотипов или конъюгированные с другими белками.

Иммунизация конъюгированной полисахаридной вакциной рекомендуется всем детям. График вакцинации включает 4 введения в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес. Если иммунизация начата в возрасте 6–24 мес., количество введений уменьшают. Детей старше 2 лет, которые входят в группу риска, целесообразно иммунизировать 24-валентной вакциной. Группа риска включает детей с аспленизмом, серповидноклеточной анемией, некоторыми формами иммунодефицита (недостаточность гуморального иммунитета и др.), ВИЧ-инфекций, с хроническими заболеваниями сердца, легких или почек (в том числе с нефротическим синдромом). Ревакцинацию для детей младше 10 лет проводят однократно через 3 года после введения 1-й дозы, а для детей 10 лет и старше — через 5 лет.

Иммунизация также предохраняет от инфекций, вызванных невакцинными, но серотипически близкими к ним штаммами пневмококков (например, 6A). Тем не менее вакцинация не может предотвратить все системные пневмококковые инфекции, поэтому детям из группы риска (с аспленизмом, серповидноклеточной анемией и др.) рекомендуется пенициллинопрофилактика. Так, феноксиметилпенициллин существенно снижает частоту пневмококкового сепсиса у детей с серповидноклеточной анемией. Его назначают внутрь: детям до 3 лет — по 125 мг 2 раза в день, детям более старшего возраста — по 250 мг 2 раза в день. Достаточный протективный эффект оказывает и бензатинбензилпенициллин (при массе тела менее 27 кг внутримышечно вводят 600 000 ЕД каждые 3–4 нед., при большей массе тела — 1,2 млн ЕД каждые 3–4 нед.). При аллергии к пенициллину назначают эритромицин, но его эффективность не доказана. При серповидноклеточной анемии антибиотикопрофилактику можно прекратить по достижении 5-летнего возраста, если ребенок получил полный курс иммунизации против пневмококка и у него не было системных пневмококковых инфекций. После спленэктомии антибиотику продолжают не менее 2 лет либо до 5-летнего возраста. Эффективность антибиотикопрофилактики у детей старше 5 лет и у подростков не доказана. Если используется антибиотик для приема внутрь, необходимо добиться строгого выполнения назначений врача. Пенициллиноустойчивые штаммы пневмококков возникают быстро, особенно у детей, длительно получающих антибиотики в низких дозах. Поэтому при возникновении лихорадки ребенка необходимо немедленно обследовать и назначить соответствующее лечение, независимо от наличия в анамнезе вакцинации и антибиотикопрофилактики.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious, Diseases Policy statement. Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106: 362–6.

Arditi M., Mason E. O., Bradley J. S. et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children. Clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatrics 1998; 102: 1087–97.

Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety, immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187–95.

Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49(RR-29): 1–38.

Eskola J., Kilpi T., Palmu A. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001; 344: 403–9.

Hausdorff W. P., Bryant J., Kloeck C. et al. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations. Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part II. Clin Infect Dis 2000; 30: 122–40.

Hausdorff W. P., Bryant J., Paradise P. R. et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease. Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. Clin Infect Dis 2000; 30: 100–21.

Kaplan S. L., Mason E. O., Barson W. J. et al. Three year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. Pediatrics 1998; 102: 538–45.

Kaplan S. L., Mason E. O., Barson W. J. et al. Outcome of invasive infections outside the central nervous system caused by *Streptococcus pneumoniae* isolates nonsusceptible to ceftriaxone in children treated with beta-lactam antibiotics. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 392–6.

Overturf G. D. Infections and immunizations of children with sickle cell disease. Adv Pediatr Infect Dis 1999; 14: 191–218.

Overturf G. D. Committee on Infectious Diseases Technical report Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106: 367–75.

Shinefield H. R., Black S., Ray P. et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM_{197} conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 757–63.

Tan T. Q., Mason E. O. Jr., Wald E. R. et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics 2002; 110: 1–6.

Whitney C. G., Farley M. M., Hadler J. et al. Increasing prevalence of multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med 2000; 343: 1917–24.

Глава 236
Стрептококки группы А

Майкл А. Гербер (Michael A. Gerber)

Стрептококки группы А, также известные как *Streptococcus pyogenes* — частые возбудители инфекций верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит) и кожи (импетиго, пиодермия) у детей. Реже они вызывают парапроктит, вагинит, сепсис, пневмонию, эндокардит, перикардит, остеомиелит, гнойный артрит, миозит, флегмону и омфалит. Кроме того, стрептококки группы А служат причиной скарлатины, рожистого воспаления, токсического шока и некротического фасцита. К тяжелым негнойным осложнениям инфекций, вызванных стрептококками группы А, относятся ревматизм (см. п. 236.1) и острый гломерулонефрит (см. т. 5, п. 642.1).

Этиология. Стрептококки группы А представляют собой грамположительные кокки, которые образуют цепочки. Штаммы *Streptococcus spp.* классифицируются в зависимости от способности вызывать гемолиз эритроцитов млекопитающих. Если вокруг колоний на кровяном агаре образуется зона полного гемолиза, штамм относят к β-гемолитическим, неполного гемолиза (зеленоватая) — α-гемолитическим, гемолиз отсутствует — γ-гемолитическим. Группу β-гемолитических стрептококков далее классифицируют по группоспецифичному полисахариду клеточной стенки (углеводу С Лансфилд). Выделено свыше 20 серогрупп, которые обозначаются латинскими буквами от А до Т. Классификация Р. Лансфилд точна, однако стрептококков группы А легче идентифицировать с помощью ряда реакций латекс-агглютинации, коагглютинации или ИФА. Стрептококков группы А также отличает чувствительность к бацитрацину. Диски, содержащие 0,04 ед. бацитрацина, подавляют рост большинства штаммов стрептококков группы А и не влияют на основную часть штаммов.

Стрептококки группы А имеют также антиген *протеина М*, по которому их разделяют более чем на 80 серотипов. М-антиген локализуется на поверхности клетки и на фимбриях. Для его типирования используют, главным образом, поликлональные сыворотки, хотя идентифицировать М-антиген таким путем затруднительно. Недавно был разработан метод типирования гена *emm* (этот ген кодирует М-антиген) с использованием ПЦР, который позволил выделить более 100 разновидностей стрептококков группы А; серотип хорошо коррелировал с типом гена *emm*.

Типирование М-антигена широко используется в эпидемиологических исследований, поскольку каждый М-серотип коррелирует с определенным спектром заболеваний. Так, стрептококки М-серотипов, которые часто вызывают фарингит («глоточные»), редко служат возбудителями кожных

инфекций и наоборот. Лишь единичные «глоточные» М-серотипы (например, М 12), могут явиться причиной гломерулонефрита. Среди «кожных» серотипов, напротив, много нефритогенных (серотипы 49, 55, 57, 60 и др.). Несколько «глоточных» серотипов (но ни один из «кожных») играет роль в этиологии ревматизма. Однако, согласно последним данным, способность вызывать ревматизм зависит не только от серотипа, но и от характеристик штаммов внутри серотипа.

Эпидемиология. Естественный резервуар для стрептококков группы А — человек. Эти бактерии могут вызывать высококонтагиозные заболевания у лиц любого возраста, лишенных типоспецифичного иммунитета. Новорожденные заболевают редко, по-видимому, за счет антител, полученных от матери. Самая высокая распространенность фарингитов отмечается у детей старше 3 лет, особенно среди младших школьников. Эти инфекции наиболее часты в северных регионах США. Пик заболеваемости приходится на зиму и раннюю весну. Нелеченные дети с фарингитом, вызванным стрептококками группы А, распространяют их воздушно-капельным путем с капельками слюны и отделяемого из полости носа. Вероятность передачи инфекции увеличивается при тесном контакте, поэтому наибольшей угрозе заражения подвергаются школьники и члены семьи. Инкубационный период фарингита 2–5 дней. Последние сообщения свидетельствуют, что стрептококки группы А являются важным возбудителем заболеваний верхних дыхательных путей и могут вызвать вспышки инфекции в дневных детских учреждениях. Иногда причиной бурно развивающихся вспышек фарингита и тонзиллита становится пища, инфицированная стрептококками группы А. Через 24 ч от начала антибиотикотерапии дети становятся незаразными. Передача возбудителя от хронических носителей стрептококков группы А происходит редко.

В отличие от стрептококковых заболеваний верхних дыхательных путей, стрептококковая пиодермия (импетиго) в странах с умеренных климатом чаще всего развивается летом (когда обширные участки кожи обнажены и выше вероятность микротравм и укусов насекомых), а в странах с жарким климатом — круглогодично. Обычно перед развитием импетиго кожа колонизируется стрептококками группы А. Импетиго развивается на открытых участках тела, в местах, где имеются повреждения (укусы насекомых, ранки, ожоги и т. п.), поскольку стрептококки группы А не могут внедряться в интактную кожу. Передача от человека к человеку происходит при контакте с пораженной кожей. Воздушно-капельным путем импетиго не распространяется (тем не менее вызывающие его серотипы могут колонизировать глотку). Стрептококки группы А могут сохраняться под ногтями и в перианальной области, что способствует распространению импетиго. Часто импетиго поражает нескольких членов семьи. К возникновению как импетиго, так и фарингита предрасполагает скученное проживание и несоблюдение личной гигиены.

За последние годы возросла распространенность системных инфекций, вызываемых стрептококками группы А, таких как бактериемия, токсический шок и некротический фасцит. Наиболее велика заболеваемость среди детей младшего возраста и стариков. Фактор риска у детей, признанный наибольшим числом исследователей, — ветряная оспа. Прочие факторы риска включают сахарный диабет, ВИЧ-инфекцию, инъекционную наркоманию, а также хронические заболевания сердца и легких. Входные ворота тяжелых системных инфекций, вызванных стрептококками группы А, более чем у 50% больных остаются неизвестными. Предполагается, что в большинстве случаев входными воротами служат слизистые оболочки и кожа. Тяжелые системные инфекции после стрептококкового фарингита наблюдаются редко.

Патогенез. М-антиген важен не только для типирования стрептококков, он во многом определяет вирулентность. Так, стрептококки группы А, богатые М-антигеном, не подвергаются фагоцитозу в свежей крови человека. Стрептококки группы А, выделенные из глотки хронических носителей, содержат мало М-антигена или лишены его, что делает их практически авирулентными. М-антиген стимулирует выработку протективных типоспецифических антител. У детей и подростков нередки повторные инфекции, которые вызываются другими серотипами стрептококков группы А. К вступлению во взрослую жизнь обычно имеется иммунитет к большинству распространенных серотипов. Тем не менее иммунитета ко всем стрептококкам группы А, вероятно, не возникает из-за громадного числа серотипов этого возбудителя.

Стрептококки группы А выделяют множество ферментов и токсинов, включая эритрогенный токсин (известен также как стрептококковый пиро-

генный экзотоксин). Эритрогенные токсины типов А, В и С служат причиной сыпи при скарлатине. Способность к выработке токсинов появляется при заражении определенным бактериофагом. Эритрогенные токсины стимулируют образование специфических антител, которые препятствуют развитию скарлатиноподобной сыпи, но не защищают от стрептококковой инфекции. Поскольку стрептококки способны продуцировать три разных токсина (А, В и С), скарлатина может возникать повторно. Эритрогенные токсины А, В и С, а также несколько недавно открытых экзотоксинов, по-видимому, участвуют в патогенезе системных инфекций, в том числе стрептококкового токсического шока. Роль большинства других токсинов и ферментов в патогенезе заболеваний человека неизвестна.

Антигенными свойствами обладают и многие другие вещества, выделяемые стрептококками. Они стимулируют выработку антител, однако эти антитела не обладают протективными свойствами. Тем не менее измерение их титров позволяет констатировать перенесенную стрептококковую инфекцию. Хорошо стандартизовано и широко используется определение антител к стрептолизину О (антистрептолизина О). Поскольку иммунный ответ на внеклеточные антигены стрептококков индивидуален и зависит от локализации инфекции, иногда требуется измерить титры прочих антистрептококковых антител, например, антиДНКазы.

Клинические проявления. Чаще всего стрептококки группы А вызывают инфекции верхних дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

Инфекции дыхательных путей. Стрептококки группы А — частые возбудители острого фарингита (см. т. 4, гл. 467) и пневмонии (см. т. 4, гл. 490).

Скарлатина — инфекция верхних дыхательных путей, сопровождающаяся характерной сыпью. Причиной сыпи служит действие эритрогенного токсина (этот токсин вырабатывается стрептококками группы А) у лиц, не имеющих к нему антител. В настоящее время скарлатина стала более редкой и менее тяжелой, чем в прошлом, однако заболеваемость меняется циклически, в зависимости от распространенности токсинобразующих штаммов и уровня иммунитета у населения. Путь передачи, возрастная заболеваемость и прочие эпидемиологические характеристики сходны с таковыми фарингита, вызванного стрептококками группы А.

Сыпь обычно появляется в течение 24–48 ч от начала заболевания, но может оказаться и одним из первых его симптомов. Как правило, сыпь вначале возникает на шее, а затем распространяется на туловище и конечности. Сыпь ярко-розовая, бледнеет при надавливании, диффузная, состоит из мельчайших папул, что придает коже шероховатость. Нередко высыпания более обильны вдоль складок (на локтевых сгибах, подмышечных, паховых). На лице сыпь обычно скудная. Щеки нередко гиперемированы, и на их фоне ярко выделяется бледный носогубный треугольник. Через 3–4 дня сыпь бледнеет и появляется шелушение, напоминающее таковое после умеренных солнечных ожогов. Шелушение начинается на лице и распространяется сверху вниз. Вблизи свободного края ногтей, на ладонях и подошвах шелушение крупнопластинчатое. Зев при скарлатине выглядит так же, как при стрептококковом фарингите. Язык обложен, сосочки его отечны и гиперемированы. Сосочки становятся более заметными после исчезновения налета («земляничный» язык).

В типичных случаях диагностика проста, однако стертые формы скарлатины с неотчетливо выраженными изменениями в зеве можно принять за краснуху, болезнь Кавасаки и лекарственную сыпь.

Изредка стрептококковые инфекции тоже сопровождаются скарлатиноподобной сыпью. В таких случаях диагностике помогают сведения о недавнем контакте с больным инфекцией, вызванной стрептококками группы А. При сомнениях в диагнозе ясность вносит выделение стрептококков группы А из глотки.

Импетиго. Традиционно его разделяют на две формы: буллезная и небуллезная (см. гл. 375). Небуллезное импетиго встречается чаще и представляется собой поверхностную инфекцию кожи. Первым ее проявлением служит папула или везикула, окруженная ободком гиперемии. Число везикул увеличивается, их содержимое быстро приобретает гнойный характер, они покрываются толстой сливной коркой желтого цвета (кожа выглядит, словно политая засохшим клеем). Импетиго может локализоваться на любых участках кожи, но чаще всего — на лице или конечностях. Импетиго — нетяжелое заболевание, но без лечения оно становится хроническим и распространяется на соседние участки кожи. Самостоятельное излечение наступает редко. Высыпания обычно сопровождаются

регионарным лимфаденитом. Лихорадка и другие системные проявления небуллезному импетиго несвойственны. Экскориации и импетиго вокруг ноздрей наблюдаются при активной инфекции носоглотки, вызванной стрептококками группы А. Тем не менее импетиго обычно не сочетается с явной стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей.

Буллезное импетиго менее распространено и поражает преимущественно новорожденных и детей младшего возраста. Заболевание характеризуется возникновением на неповрежденной коже вялых прозрачных пузырей, диаметр которых обычно не достигает 3 см. Типична локализация на лице, ягодицах, туловище и промежности.

Хотя уже давно единственным возбудителем буллезного импетиго был признан *S. aureus*, мнения относительно возбудителя небуллезного импетиго были противоречивыми. В большинстве случаев при небуллезном импетиго высевался стрептококк группы А или *S. aureus* либо и тот и другой. Ранее полагали, что возбудитель — это стрептококк группы А, а *S. aureus* вызывает лишь вторичную инфекцию. Однако исследования, проведенные за последнее десятилетие, доказали, что *S. aureus*, один или в комбинации со стрептококком группы А, может служить причиной небуллезного импетиго. Единственный способ отличить небуллезное импетиго, вызванного *S. aureus*, от импетиго, возбудителем которого является стрептококк группы А, — это посев материала из очага инфекции.

Рожа. Это довольно редкая инфекция, вызванная стрептококками группы А, которая захватывает глубокие слои кожи и подлежащую соединительную ткань. Пораженная кожа отечна и гиперемирована. Прикосновение к ней очень болезненно. Для очага рожистого воспаления характерны четкие, слегка приподнятые края. От них могут отходить гиперемированные полосы — признак лимфангита. Рожа сопровождается подъемом температуры тела до высоких цифр и другими системными проявлениями. Возбудителя часто удается выявить методом посева. Чтобы получить материал для посева, пунктируют очаги инфекции.

Дерматит перианальной области. Заболевание проявляется гиперемией с четкими границами в перианальной области. Другие симптомы включают анальный зуд, боль при дефекации и прожилки крови в кале. Очаг поражения розовый или имеет цвет сырого мяса, поверхность его плоская, границы четкие, простираются до 2 см от заднепроходного отверстия. Гиперемия может распространяться на вульву и влагалище. Пальпация может быть болезненной. Очаги длительно существующего дерматита покрыты трещинами и кровоточат. Системные проявления, такие как лихорадка, нетипичны.

Вагинит. Стрептококки группы А часто становятся возбудителями вагинита у девочек до периода полового созревания (см. т. 5, гл. 680). Больные обычно жалуются на серозные выделения, боль при ходьбе и мочеиспускании. Обращают на себя внимание выраженная гиперемия и раздражение вульвы.

Инвазивные инфекции. Эта группа включает заболевания с частично совпадающими проявлениями: стрептококковый токсический шок, некротический фасцит, а также локальные и системные инфекции, не отвечающие критериям первых двух (бактериемия с невыясненными входными воротами, менингит, пневмония, перитонит, послеродовой сепсис, остеомиелит, гнойный артрит, миозит и послеоперационная раневая инфекция). Диагноз ставят при обнаружении стрептококков группы А в тканях, в норме лишенных микрофлоры. Токсический шок, вызванный стрептококками группы А, уже на ранних стадиях отличается развитием шока и полиорганной недостаточности (бокс 236.1). Некротический фасцит характеризуется обширным местным некрозом кожи и глубжележащих тканей.

◆ **Бокс 236.1.** Диагностика стрептококкового токсического шока

Артериальная гипотония плюс минимум два признака из перечисленных
- ОПН
- Коагулопатия
- Нарушение функции печени
- ОРДС
- Генерализованная эритематозная пятнистая сыпь
- Некроз мягких тканей

Диагноз несомненен
- При сочетании клинических критериев с обнаружением стрептококков группы А в органах и тканях, в норме лишенных микрофлоры

Диагноз вероятен
- При сочетании клинических критериев с обнаружением стрептококков группы А в органах и тканях, в норме имеющих микрофлору

Патогенетические факторы, ответственные за развитие стрептококкового токсического шока и некротического фасцита, пока не раскрыты, однако предполагается, что они связаны с эритрогенным токсином. Возможно, что эритрогенный токсин типов А, В и С и другие, не идентифицированные пока токсины действуют как *суперантигены*, стимулируя активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и макрофагов. В результате начинают вырабатываться большие количества цитокинов. Эти цитокины способны вызывать шок и повреждение тканей. Считается, что цитокины ответственны за многие клинические проявления тяжелых системных инфекций, вызванных стрептококками группы А.

Диагностика. Если поступает больной с острым фарингитом, необходимо решить вопрос о целесообразности посева. При этом учитываются клинические и эпидемиологические данные, например сведения о недавнем контакте с больным, чья инфицированность стрептококками группы А доказана, или о высокой распространенности стрептококковых инфекций в данной группе населения. Если клинических и эпидемиологических данных, говорящих о том, что острый фарингит вызван стрептококками группы А, нет, посев обычно не проводят. Однако надо учитывать, что симптомы стрептококкового фарингита и фарингита другой этиологии слишком сходны, чтобы ставить окончательный диагноз лишь на основании клинических данных. С уверенностью поставить клинический диагноз стрептококкового фарингита не может даже самый опытный врач. Следовательно, в сомнительных случаях необходимо бактериологическое подтверждение.

Для микробиологической диагностики инфекций верхних дыхательных путей, вызванных стрептококками группы А, стандартом остается посев на агар, содержащий овечью кровь. Если взятие мазков из глотки и посев выполнены по всем правилам, чувствительность данного метода достигает 90–95%.

Недостаток посева — позднее получение результата (не ранее следующего дня). Поэтому были разработаны методы для непосредственного обнаружения антигенов стрептококков группы А в мазках из глотки. Эти исследования дороже, чем традиционный посев на кровяной агар, зато позволяют получить результат очень быстро.

Быстрое обнаружение и начало лечение больных стрептококковым фарингитом снижает риск распространения стрептококков группы А, позволяет детям быстрее вернуться к школьным занятиям и снижает частоту ближайших осложнений.

Еще одно большое преимущество тестов на стрептококковые антигены перед посевом — это высокая специфичность (более 95%). Ложноположительные результаты встречаются редко, поэтому, получив положительный результат данного теста, можно с уверенностью назначить лечение. К сожалению, чувствительность тестов на антигены стрептококков относительно низкая (80–90%). Тем не менее новейшие тесты обладают повышенной чувствительностью, приближаясь по этому показателю к посеву. Поскольку результаты применения этих тестов противоречивы, окончательный вывод о возможности их применения без культурального подтверждения отрицательных результатов каждому врачу следует делать на основании своего собственного опыта.

Инфекцию, вызванную стрептококками группы А, можно диагностировать и ретроспективно, опираясь на нарастание титров антистрептококковых антител. Шире всего применяется исследование на антистрептолизин О. Это исследование неспецифично для стрептококков группы А, поскольку стрептолизин О также вырабатывается стрептококками групп С и G. При стрептококковом импетиго антистрептолизин О образуется в небольшом количестве, поэтому определение его титра при этом заболевании имеет ограниченное значение. Титры антиДНКазы В, напротив, повышаются как после кожных инфекций, так и после фарингита. Значимым считается нарастание титров по сравнению с острым периодом болезни в 2 раза и более; при этом абсолютное значение титров во внимание не принимают. Титр антистрептолизина О при однократном измерении считают увеличенным, если он составляет не менее 240 ед. Тодда у взрослых или 320 ед. Тодда у детей. Титры антиДНКазы В при однократном измерении расценивают как повышенные, если они достигают 240 ед. Тодда и более у детей школьного возраста и 120 ед. Тодда и более у взрослых. Тем не менее доля лиц с такими или более высокими титрами антистрептолизина О и антиДНКазы В зависит от распространенности стрептококков группы А в данной группе населения.

Дифференциальная диагностика. Наиболее частые возбудители острого фарингита — это вирусы (аденовирусы, риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, Коксаки, ECHO, ВПГ, РСВ). Нередко

причиной фарингита становится вирус Эпштейна–Барр, но в этом случае имеются прочие симптомы инфекционного мононуклеоза: генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия и др. Острым фарингитом могут сопровождаться многие системные вирусные инфекции (корь, краснуха, ЦМВ-инфекция и др.). К редким возбудителям острого фарингита относятся *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

Самыми распространенными возбудителями бактериального фарингита служат стрептококки группы А. Из других бактерий следует отметить β-гемолитический стрептококк групп С и G (см. гл. 238) и *Corynebacterium diphtheriae* (см. гл. 240). Редкий возбудитель, *Arcanobacterium haemolyticum*, может вызывать скарлатиноподобную сыпь, главным образом у подростков. В отдельных случаях у подростков, живущих половой жизнью, причиной фарингита становится *Neisseria gonorrhoeae*. Фарингиты, вызванные *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* и смешанной анаэробной флорой (например, ангина Венсана), встречаются очень редко.

Фарингит, вызванный стрептококками группы А, — *единственная форма* острого фарингита, при которой бесспорно показаны антибиотики. Следовательно, в каждом случае острого фарингита необходимо убедиться, не вызван ли он стрептококками группы А.

Лечение. Антибактериальная терапия стрептококкового фарингита предупреждает развитие ревматизма, укорачивает продолжительность заболевания, снижает частоту передачи инфекции и препятствует возникновению гнойных осложнений. При скарлатине лечение начинают немедленно. При остром фарингите целесообразнее дождаться результатов посева отделяемого глотки или исследования его на антигены стрептококка. Исследования на антигены стрептококков группы А обладают высокой специфичностью, поэтому при положительных результатах антибиотикотерапию можно назначить сразу.

Стрептококки группы А очень чувствительны к пенициллину, устойчивые штаммы не зарегистрированы. Таким образом, препаратом выбора для лечения стрептококкового фарингита и его гнойных осложнений служит пенициллин (за исключением случаев, когда имеется аллергия к нему). Рекомендуется феноксиметилпенициллин внутрь по 250 мг 2–3 раза в сутки в течение 10 дней (курс лечение обязательно должен составлять 10 дней, даже если за 3–4 дня проявления заболевания почти исчезли). Преимущество феноксиметилпенициллина состоит в том, что его можно принимать независимо от приема пищи. Основная трудность при назначении препаратов внутрь — самовольное прекращение приема препарата ранее 10 дней. Поэтому в разговоре с родителями необходимо подчеркнуть, как важно провести полный курс лечения. Если полного понимания с родителями достичь не удалось, лучше назначить препарат парентерально. Наиболее удобный и эффективный антибиотик для внутримышечного введения — это бензатинбензилпенициллин. Его вводят однократно при массе тела менее 27 кг в дозе 600 000 ЕД, при большей массе — 1,2 млн ЕД. Недостатком данного способа лечения служит болезненность места инъекции, которая сохраняется несколько дней. Кроме того, при неправильной технике инъекции препарат может быть введен в нерв или кровеносный сосуд. Чтобы ослабить местную реакцию, бензатинбензилпенициллин смешивают в одном шприце с прокаинбензилпенициллином. При этом необходимо строго следить за дозировкой бензатинбензилпеницилина.

По некоторым данным, до 20% больных, получивших полный курс пенициллинотерапии, остаются носителями стрептококков группы А. Причины этого неясны. Для больных, принимавших препараты пенициллина внутрь, традиционным объяснением было плохое выполнение назначений врача. Возможно, что недостаточная результативность лечения пенициллином наблюдается главным образом у детей, которые исходно были носителями стрептококков группы А. Следовательно, нет необходимости повторно проводить посев отделяемого глотки у бессимптомных больных, получивших полный курс антибиотикотерапии.

Если имеется аллергия к пенициллину, препаратом выбора становится эритромицин (эритромицина эстолат 20–40 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема, или эритромицина этилсукцинат 40 мг/кг/сут, разделенные на 2–3 приема, в течение 10 дней). Устойчивость стрептококков группы А к эритромицину в США встречается редко, но в некоторых странах, например Японии и Финляндии, она стала серьезной проблемой.

При аллергии к пенициллину можно назначить также цефалоспорины узкого спектра действия внутрь. Однако до 15% больных с аллергией к пе-

нициллину страдают и аллергией к цефалоспоринам. Поэтому не стоит назначать цефалоспорины детям с аллергическими реакциями немедленного типа к пенициллину. Цефалоспорины стоят дороже пенициллинов и имеют более широкий спектр действия, поэтому их не назначают всем больным стрептококковым фарингитом. Сульфаниламиды и тетрациклины при стрептококковом фарингите не показаны.

Курс лечения большинством препаратов для приема внутрь должен продолжаться 10 дней, чтобы добиться эрадикации стрептококков группы А. Тем не менее некоторые современные препараты позволяют добиться соизмеримых бактериологических и клинических результатов за 5 дней приема. Результаты сравнительных исследований пока не получены, поэтому невозможно вынести окончательное суждение о том, насколько целесообразен прием данных антибиотиков внутрь коротким курсом. Кроме того, спектр этих антибиотиков гораздо шире, чем у пенициллинов, а цена лечения намного выше (даже с учетом более короткой продолжительности). Следовательно, применять их не стоит.

По предварительным данным, амоксициллин при приеме 1 раз в сутки эффективно излечивает стрептококковый фарингит. Если эти сообщения подтвердятся, прием амоксициллина из-за низкой стоимости и относительно узкого спектра может стать альтернативным способом лечения фарингита.

Антибактериальная терапия небуллезного импетиго предупреждает распространение его на соседние участки кожи, возникновение отдаленных очагов инфекции и передачу ее другим. Однако способность антибактериальной терапии предупреждать развитие гломерулонефрита небесспорна. Если инфекция поверхностная и не сопровождается общими проявлениями, антибактериальные препараты назначают местно. Средством выбора служит мупироцин благодаря своей эффективности и безопасности. При обширном распространении импетиго и при наличии системных проявлений показаны антибиотики для приема внутрь, устойчивые к β-лактамазе (диклоксациллин, цефалексин и др.), которые активны против как стрептококков группы А, так и *S. aureus*. Альтернативный препарат — эритромицин; он особенно показан при аллергии к пенициллину. К сожалению, число штаммов *S. aureus*, устойчивых к эритромицину, быстро растет, поэтому данный антибиотик нельзя рассматривать как средство выбора.

Теоретические соображения и экспериментальные данные доказывают, что при тяжелых системных инфекциях, вызванных стрептококками группы А, внутривенное введение клиндамицина дает лучшие результаты, чем пенициллина. Однако, поскольку часть штаммов стрептококков группы А, выделенных в США, устойчива к клиндамицину, пока не будут известны результаты исследования чувствительности стрептококков, клиндамицин следует применять в комбинации с пенициллином. При подозрении на некротический фасцит показана немедленная диагностическая операция или биопсия, чтобы подтвердить инфекцию глубоких тканей. Нежизнеспособные ткани иссекают. При стрептококковом токсическом шоке проводят массивную инфузионную терапию, устраняют дыхательную и сердечную недостаточность, а также предупреждают развитие полиорганной недостаточности. Согласно отдельным собщениям, эффективно внутривенное введение гамма-глобулина, однако контролируемых исследований не проводилось. По господствующим на данный момент представлениям, иммуноглобулин следует применять лишь тогда, когда другие способы лечения не дают результата.

Осложнения. До внедрения в практику антибиотиков гнойные осложнения стрептококкового фарингита были очень распространены. В настоящее время эти осложнения развиваются, если инфекция не была диагностирована либо не проводилось адекватного лечения. Переход стрептококков группы А на окружающие ткани приводит к лимфадениту шейных лимфатических узлов, перитонзиллярному абсцессу, заглоточному абсцессу, среднему отиту, мастоидиту и синуситам. Изредка встречается стрептококковая пневмония.

Негнойные осложнения инфекций, вызванных стрептококками группы А, — это ревматизм (см. п. 236.1) и острый постстрептококковый гломерулонефрит (см. т. 5, п. 642.1). Оба эти осложнения развиваются после латентного периода, пораженные органы находятся вдали от очага стрептококковой инфекции. Однако клиническая картина, эпидемиология и летальность ревматизма и острого гломерулонефрита различаются. Кроме того, острый гломерулонефрит развивается как после инфекции верхних дыхательных путей, так и после инфекции кожи, а ревматизм — только после инфекции верхних дыхательных путей.

Постстрептококковый реактивный артрит. О постстрептококковом реактивном артрите

говорят, если вслед за фарингитом или тонзиллитом, вызванным стрептококками группы А, возникает острый артрит, но другие критерии Джонса отсутствуют. До сих пор окончательно не решен вопрос о том, представляет ли постстрептококковый артрит отдельную нозологическую форму или это проявление ревматической атаки. Постстрептококковый реактивный артрит обычно захватывает крупные суставы (что отличает его от артрита при ревматической атаке), но может поражать и мелкие периферические суставы, и позвоночник. Миграция артрита нехарактерна. Латентный период от стрептококкового фарингита до развития реактивного артрита составляет обычно менее 10 дней, т. е. существенно короче, чем таковой ревматической атаки. При реактивном постстрептококковом артрите НПВС малоэффективны, а при ревматической атаке — наоборот. Хотя не более чем у 50% больных реактивным артритом посев отделяемого из глотки положителен, у всех из них обнаруживаются серологические признаки недавно перенесенной инфекции, вызванной стрептококками группы А. Сообщалось, что у небольшой части больных реактивным постстрептококковым артритом поражаются клапаны сердца. Поэтому таких больных в течение нескольких месяцев необходимо повторно обследовать на признаки кардита. Некоторые врачи больным реактивным постстрептококковым артритом проводят вторичную профилактику ревматизма длительностью до 1 года. Если признаки кардита не появились, профилактику прекращают. Если кардит обнаружен, диагноз меняется на ревматическую атаку и антибиотикопрофилактика продолжается.

Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, вызванное Streptococcus pyogenes (PANDAS — аббревиатура от **P**ediatric **A**utoimmune **N**europsychiatry **D**isorders **A**ssociated with **S**treptococcus pyogenes). Это понятие объединяет несколько нейропсихиатрических расстройств (обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), тики и синдром Жилль де ла Туретта), возникновение которых, по всей вероятности, связано с инфекцией, вызванной стрептококками группы А. Показано, что у больных малой хорей (одно из проявлений ревматической атаки) часто обнаруживаются симптомы ОКР, а у больных ОКР и тиками развитию обострений и малой хореи нередко предшествует стрептококковая инфекция. Исследователи предположили, что у больных ОКР и тиками в ответ на инфекцию, вызванную стрептококками группы А, вырабатываются антитела, перекрестно реагирующие с тканью головного мозга. Этот процесс сходен с аутоиммунной реакцией, которая, как считается, ответственна за развитие малой хореи. Кроме того, предполагается, что антибиотикопрофилактика рецидивов малой хореи также позволит предупредить рецидивы ОКР и тиков. Поскольку вероятный механизм развития этих нарушений аутоиммунный, при PANDAS, по-видимому, может принести пользу плазмаферез или ВВИГ. Некоторые авторы рассматривают PANDAS как проявление ревматической атаки; эта точка зрения интересна, но не подтверждена фактами. Пока причино-следственная связь между PANDAS и инфекцией, вызванной стрептококками группы А, не будет доказана в тщательно спланированных и контролируемых исследованиях, проводить антибиотикопрофилактику и воздействовать на иммунные процессы при PANDAS не следует.

Прогноз. При адекватном лечении прогноз благоприятный. Большинства гнойных осложнений удается избежать или легко с ними справиться. Если лечение начато рано, как правило, ревматизм не развивается и наступает полное выздоровление. Однако данных о том, что лечение инфекции кожи или глотки, вызванной нефритогенными штаммами стрептококков группы А, может предотвратить острый гломерулонефрит, нет. Изредка, обычно у новорожденных или детей с иммунодефицитами, несмотря на адекватное лечение, возникает молниеносная пневмония или септицемия с летальным исходом.

Профилактика. Единственное показание к длительной антибиотикопрофилактике — наличие в анамнезе ревматической атаки или ревматического поражения сердца. Массовая профилактика проводится лишь во время вспышек фарингита среди военнослужащих и школьников либо вспышек импетиго, чтобы уменьшить число заболевших.

Возможности антибактериальных средств в профилактике ограничены, поэтому вакцина против стрептококков предоставляет более эффективную защиту. Недавно М-протеин был очищен, а его эпитопы, которые вызывают формирование протективных типоспецифических антител, отделены от эпитопов, ответственных за образование перекрестных антител к тканям сердца. Более того, химическим путем были синтезированы пептидные фрагменты М-протеина, и скопированы ами-

нокислотные последовательности М-протеина, известные как мощные иммуногены, не вызывающие образования перекрестных антител. Последние данные свидетельствуют, что протективные антитела вырабатываются к консервативным типонеспецифичным эпитопам М-протеина, которые присущи стрептококкам различных серотипов. Также ведется работа над новыми путями введения вакцин, например интраназальным. Вакцина против стрептококков группы А, наносимая на слизистые оболочки, имеет несколько преимуществ: она дешевле, легче в применении, вызывает образование как сывороточных, так и секреторных антител.

Созданы экспериментальные вакцины, в которых используются рекомбинантные или синтетические пептидные фрагменты из типоспецифических участков М-протеина. В нескольких мультивалентных рекомбинантных вакцинах протективные пептидные фрагменты М-протеина были соединены последовательно. Эксперименты на кроликах показали, что после парентерального введения гексавалентной вакцины образуются бактерицидные антитела-опсонины ко всем 6 серотипам стрептококка. При этом антитела к тканям сердца не возникают. Недавно начаты испытания этой гексавалентной вакцины на людях. В другой экспериментальной вакцине был использован микроорганизм-комменсал, который экспрессирует на своей поверхности высококонсервативный участок М-протеина. После перорального и интраназального введения этой вакцины мышам и кроликам образовались протективные антитела классов IgA и IgG. Антител, перекрестно реагирующих с тканью человеческого сердца, не обнаружено. Начаты испытания данной вакцины на человеке.

236.1. РЕВМАТИЗМ

Этиология. Существует множество доказательств взаимосвязи инфекции верхних дыхательных путей, вызванной стрептококками группы А, с ревматической атакой и поражением клапанов сердца. Примерно в $^2/_3$ случаев за несколько недель до ревматической атаки отмечается инфекция верхних дыхательных путей. Кроме того, имеется тесная корреляция возрастной и сезонной заболеваемости ревматизмом и инфекциями, возбудителями которых служат стрептококки группы А. Во время ревматической атаки почти всегда обнаруживаются серологические признаки недавно перенесенной инфекции, вызванной стрептококками группы А. При этом титры антител у этих больных обычно выше, чем у лиц, перенесших инфекцию без развития ревматизма. Вспышки стрептококкового фарингита в закрытых коллективах, например среди учащихся в школах-интернатах или личного состава военных баз, могут сопровождаться вспышками ревматизма. Наконец, антимикробная терапия, направленная против стрептококкового фарингита, предотвращает развитие ревматизма. Длительная антибактериальная профилактика предупреждает рецидивирование как фарингита, так и ревматических атак.

Некоторые серотипы стрептококков группы А (например, М типа 4) не могут вызывать ревматизм. Если они циркулируют среди контингента, подверженного ревматизму, рецидивирования ревматических атак не наблюдается. Вспышки фарингита, вызванного другими серотипами, напротив, приводят к частым рецидивам ревматизмом. Предположение о ревматогенности отдельных серотипов подтверждается и тем, что серотипы стрептококков группы А, вызывающие кожные заболевания, часто обнаруживаются в верхних дыхательных путях, но редко способствуют рецидивированию ревматических атак. И наконец, у больных с ревматической атакой более часто высеваются определенные серотипы стрептококками группы А (М типов 1, 3, 5, 6, 18, 24 и др.).

Эпидемиология. В развитых странах ежегодная заболеваемость ревматизмом достигает 282 случая на 100 000 населения. Ревматизм во всем мире остается наиболее распространенной причиной приобретенных пороков сердца среди всех возрастных групп. Так, в развитых странах ревматические пороки сердца составляют до 50% всех сердечно-сосудистых заболеваний и обусловливают примерно 50% госпитализаций. Однако в разных этнических группах, живущих в одной и той же стране, наблюдается значительное отличие в заболеваемости ревматизмом и в распространенности ревматических пороков сердца. Большинство этих различий (но не все), связано с социально-экономическим статусом.

В США начала XX в. ревматическая атака была лидирующей причиной смерти у детей и подростков, ежегодная заболеваемость составляла 100–200 случаев на 100 000 населения. Ревматические пороки занимали 1-е место среди заболеваний сердца у взрослых моложе 40 лет. В то время каждую чет-

вертую койку занимал больной с ревматической атакой или ее последствиями. Однако к 1940-м годам ежегодная заболеваемость ревматизмом снизилась до 50 на 100 000 населения, а в последующие 4 десятилетия снижение ускорилось. В начале 1980-х годов заболеваемость ревматизмом в отдельных областях США упала до 0,5 случаев на 100 000 населения. Аналогичная картина наблюдалась и в других промышленно развитых странах.

Причины столь резкого падения заболеваемости ревматизмом и ревматическими пороками сердца в США и промышленно развитых странах неясны. Из истории известно, что к ревматизму предрасполагала нищета (особенно это справедливо для городского населения). Вероятно, снижение заболеваемости ревматизмом, которое наблюдалось до открытия антибиотиков, преимущественно было обусловлено улучшением условий жизни. Это предположение подтверждается результатами ряда исследований. Согласно им, заболеваемость ревматизмом теснее всего коррелирует с нищетой и скученностью, которые облегчают распространение инфекций, вызванных стрептококками группы А. Падение заболеваемости в промышленно развитых странах за последние 40 лет в значительной мере обусловлено легкой доступностью медицинской помощи и широким использованием антибиотиков. Антибиотикотерапия фарингита, вызванного стрептококками группы А, играет важную роль в профилактике ревматизма и, в особенности, в предотвращении его обострений. Кроме того, снижение заболеваемости, по крайней мере частично, связано с тем, что среди стрептококков группы А перестали доминировать ревматогенные штаммы.

В начале 1985 г. в Солт-Лейк-Сити был зарегистрирован подъем заболеваемости ревматизмом; к концу 1989 г. сообщалось о 198 случаях. Вспышки ревматизма в 1984–1988 гг. также наблюдались в Колумбусе и Акроне (штат Огайо), Питтсбурге (Пенсильвания), Нью-Йорке (Нью-Йорк), Канзас-Сити (Канзас), Далласе (Техас), а также среди новобранцев Военно-морского учебного центра в Сан-Диего (Калифорния) и на учебной базе в Форт-Леонарде (Миссури). Все эти вспышки ревматизма были строго локальными.

Во время этих вспышек высевались определенные ревматогенные серотипы стрептококков группы А (1, 3, 5, 6 и 18), которые в 1970-е и в начале 1980-х годов обнаруживались редко. По-видимому, появление данных серотипов среди определенных групп населения и явилось основной причиной вспышек ревматизма. Еще одно свойство стрептококков группы А, связанное со способностью вызывать ревматизм, — это образование колоний, содержащих значительное количество слизи. Слизеобразующие штаммы стрептококков группы А при посеве отделяемого глотки в последние годы обнаруживались редко. Напротив, во время вспышек ревматизма от больных, членов их семей и лиц из ближайшего окружения слизеобразующие штаммы высевались часто.

Риск ревматизма зависит не только от свойств стрептококков группы А, но и от особенностей иммунной системы. Заболеваемость ревматизмом и частота рецидивов наиболее высоки у детей в возрасте 5–15 лет, когда риск стрептококкового фарингита самый большой. Ревматизм склонен к рецидивированию, и повторные ревматические атаки по клинической картине напоминают первую. Существует генетическая предрасположенность к ревматизму. Исследования показали, что риск заболеть ревматизмом у однояйцовых близнецов выше, чем у двуяйцовых. В последние годы также была обнаружена связь восприимчивости к ревматизму с некоторыми HLA и аллоантигенами В-лимфоцитов.

Патогенез. Патогенетическая связь стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей и ревматического поражения отдаленных органов и тканей изучена не полностью. Одним из главных препятствий к изучению патогенеза служит отсутствие экспериментальной модели. Предложен ряд теорий патогенеза ревматической атаки и поражения клапанов сердца, но только две из них (цитотоксическая и иммунологическая) заслуживают серьезного рассмотрения.

Согласно цитотоксической теории, в патогенезе ревматизма и поражения клапанов сердца участвует токсин, вырабатываемый стрептококками группы А. Стрептококки группы А выделяют несколько ферментов, обладающих цитотоксичностью в отношении клеток сердца млекопитающих. Так, стрептолизин О оказывает прямое цитотоксическое влияние на культуры клеток млекопитающих. Большинство доказательств цитотоксической теории базируется именно на свойствах этого фермента. Основной недостаток цитотоксической теории — это то, что она не в состоянии объяснить наличие латентного периода между стрептококковым фарингитом и началом ревматизма.

Предпосылками к созданию иммунологической теории послужили схожесть клинической картины ревматизма и других заболеваний, обусловленных иммунопатологическими процессами, а также наличие латентного периода между стрептококковой инфекцией и развитием ревматизма. В пользу данной теории свидетельствует антигенность многих веществ, секретируемых стрептококками группы А или входящими в состав этих бактерий, а также перекрестные иммунные реакции между антигенами стрептококков и антигенами тканей млекопитающих. Общими антигенными детерминантами с тканями млекопитающих (сердце, головной мозг, суставы и др.) обладают М-антиген, мембрана протопласта, углеводы клеточной стенки, гиалуроновая кислота капсулы и др. Так, на определенных М-антигенах (М1, М5, М6 и М19) присутствуют эпитопы человеческого тропомиозина и миозина. Также предполагается участие в патогенезе ревматизма суперантигенов, присущих стрептококкам группы А, таких как пирогенные экзотоксины.

Клинические проявления и диагностика. Поскольку клинических и лабораторных проявлений, патогномоничных для ревматизма, не существует, Т. Дюкетт Джонс в 1944 г. разработал диагностические критерии, позволяющие избежать гипердиагностики. Критерии Джонса были в 1992 г. пересмотрены Американской кардиологической ассоциацией (табл. 236.1). Эти критерии (5 больших и 4 малых) предназначены для диагностики только первой ревматической атаки, но не последующих. Диагноз ревматизма правомочен, если присутствуют 2 больших критерия либо 1 большой и 2 малых; кроме того, абсолютно необходимы микробиологические или серологические доказательства недавно перенесенной инфекции, вызванной стрептококками группы А. Даже при строгом следовании этим правилам возможна как гипер-, так и гиподиагностика. Так, есть три ситуации, при которых диагноз ревматизма можно поставить без наличия достаточных критериев Джонса. Ревматизм может проявляться только малой хореей. У больных, обратившихся к врачу через несколько месяцев от начала заболевания, единственным проявлением может быть вялотекущий кардит. При повторных ревматических атаках клиническая картина может не соответствовать критериям Джонса.

Большие критерии. Есть 5 больших критериев. Наличие 2 больших критериев с подтверждением (микробиологическим или серологическим) перенесенной инфекции стрептококка группы А отвечает критериям Джонса.

Мигрирующий полиартрит. Первая ревматическая атака сопровождается артритом приблизительно в 75% случаев. Типично поражение крупных суставов, в первую очередь — коленных, голеностопных, лучезапястных и локтевых. Вовлечение суставов позвоночника, мелких суставов кистей и ступней, а также тазобедренных суставов наблюдается редко. Пораженные суставы обычно горячие на ощупь, гиперемированы и отечны. Характерна выраженная болезненность, не соответствующая другим проявлениям артрита: больные с трудом переносят даже прикосновение постельного белья. Боль может возникать раньше других признаков воспаления суставов. Артрит носит мигрирующий характер: через 1–3 дня воспаление одного сустава стихает, но поражается другой крупный сустав

Таблица 236.1

Диагностика ревматической атаки (обновленные критерии Джонса, 1992 г.)

Большие критерии*	Малые критерии	Признаки стрептококковой инфекции
Кардит	Клинические	Обнаружение в отделяемом глотки стрептококков группы А методом посева либо их антигенов Повышенный уровень антител к стрептококкам группы А
Полиартрит	Артралгия	
Кольцевидная эритема	Лихорадка	
Подкожные узелки	Лабораторные и инструментальные	
	Повышенная СОЭ	
	Повышенный уровень С-реактивного белка	
	Удлиненный интервал *P–R*	

* Вероятность ревматической атаки весьма высока, если имеется два больших критерия или один большой и два малых критерия. Помимо этого должны присутствовать признаки перенесенной стрептококковой инфекции.

Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever Jones criteria, updated 1992. JAMA 1992, 268: 2069–73. Copyright American Medical Association.

или несколько суставов. Без лечения выраженный артрит может сохраняться несколько недель. Моноартрит нетипичен, за исключением случаев, когда до возникновения ревматизма больной получал НПВС и развитие мигрирующего полиартрита было подавлено. Отсюда следует, что если у ребенка с лихорадкой и артритом подозревается ревматизм, лучше воздержаться от назначения салицилатов, чтобы убедиться в мигрирующем характере артрита. Еще одна типичная черта артрита при ревматизме — резкое улучшение в ответ даже на малые дозы салицилатов. При отсутствии данного признака следует предположить другой диагноз. Как правило, ревматический артрит не приводит к деформации суставов. Синовиальная жидкость пораженных суставов обычно содержит 10 000–100 000 лейкоцитов/мм^3 (преимущественно нейтрофилов), около 40 г/л белка, нормальное количество глюкозы и образует плотный муциновый сгусток. Часто артрит — первое проявление ревматизма, и его выраженность некоторое время коррелирует с уровнем антистрептококковых антител. Между тяжестью артрита и поражения сердца существует обратная зависимость.

Кардит и возникающее в результате его хроническое поражение сердца — наиболее опасные проявления ревматизма. По существу, именно с ними связана летальность и развитие осложнений. Характерен панкардит с вовлечением миокарда, перикарда и эндокарда. Поражение сердца во время ревматической атаки варьирует от смертельного молниеносного экссудативного панкардита до легкого преходящего кардита. Эндокардит (вальвулит), проявляющийся шумом (шумами) в сердце — почти обязательный компонент ревматического кардита. Перикардит и миокардит могут отсутствовать. Мио- и/или перикардит без эндокардита при ревматическом поражении сердца встречается редко. В большинстве случаев поражается митральный клапан либо митральный клапан в сочетании с аортальным. Возникновение изолированного аортального порока или вовлечение правых отделов сердца необычно. Тяжелые осложнения и отдаленные последствия обусловлены исключительно поражением клапанов сердца в результате одной ревматической атаки и более. Недостаточность клапанов может возникнуть как в острую стадию, так и в стадию выздоровления, в то время как стеноз, как правило, появляется через несколько лет или даже десятилетий от начала ревматизма. Однако в развивающихся странах, где ревматизм обычно возникает в более молодом возрасте, митральный и аортальный стенозы формируются быстрее и могут наблюдаться даже у детей младшего возраста.

Острый ревматический кардит обычно проявляется тахикардией и шумами в сердце. Также могут присутствовать симптомы миокардита и перикардита. При среднетяжелом и тяжелом ревматическом кардите развивается кардиомегалия и сердечная недостаточность, которая сопровождается увеличением печени, периферическими отеками и отеком легких. При ЭхоКГ обнаруживается выпот в полости перикарда, сниженная сократимость миокарда желудочков и регургитация на аортальном и/или митральном клапанах. Митральная регургитация проявляется высокочастотным голосистолическим шумом на верхушке, который проводится в подмышечную область. Выраженная митральная регургитация может сопровождаться мезодиастолическим шумом на верхушке из-за относительного митрального стеноза. Об аортальной недостаточности говорит высокочастотный убывающий диастолический шум у левого края грудины. Регургитация, выявленная при ЭхоКГ, но не подтвержденная данными аускультации, не может считаться признаком кардита (согласно критериям Джонса).

Кардит при первой ревматической атаке развивается у 50–60% больных. У этих больных последующие ревматические атаки очень часто сопровождаются кардитом. Основное последствие острого ревматического кардита — это хроническое прогрессирующее поражение клапанов, в первую очередь стеноз. Такие больные нередко нуждаются в протезировании клапанов и предрасположены к инфекционному эндокардиту.

Хорея. Малая хорея (хорея Сиденгама) возникает у 10–15% больных ревматизмом. Она обычно проявляется изолированными, слабо выраженными нарушениями поведения. Характерны эмоциональная лабильность, нарушения координации движений, снижение успеваемости в школе, непроизвольные движения и гримасничанье, которые усиливаются при психическом напряжении и исчезают во сне. Изредка двигательные нарушения бывают односторонними. Латентный период от стрептококковой инфекции до развития хореи больше, чем при артрите или кардите, и может достигать нескольких месяцев. Начало может быть

незаметным, при этом на симптомы обращают внимание лишь через несколько месяцев. Диагностику хореи облегчают следующие признаки: 1) рукопожатие доярки (чтобы выявить этот симптом, врач протягивает ребенку палец и просит его сжать; при наличии хореи хватка то ослабевает, то возвращается к норме); 2) непроизвольное сгибание пальцев и пронация кистей при попытке вытянуть руки; 3) червеобразные движения высунутого языка; 4) расстройство тонких движений (легче всего обнаружить при изучении почерка). Диагноз основывается на клинических признаках и наличии антител к стрептококками группы А. Следует помнить, что при длительном латентном периоде уровень антител может снизиться до нормы. Хорея переносится очень тяжело, но зато практически никогда не приводит к постоянным неврологическим нарушениям.

Кольцевидная эритема. Эта разновидность сыпи характерна для ревматической атаки, но наблюдается редко — менее чем в 3% случаев. Кольцевидная эритема представляет собой гиперемированные пятна с извилистой границей и бледным центром. Зуда не бывает. Сыпь располагается преимущественно на туловище и конечностях; лицо остается чистым. При согревании кожи кольцевидная эритема выступает ярче.

Подкожные узелки встречаются редко (менее чем в 1% случаев). Диаметр их около 1 см, консистенция плотная. Узелки локализуются на разгибательной поверхности конечностей вдоль сухожилий и вблизи костных выступов. Наличие подкожных узелков сочетается с выраженным поражением сердца.

Малые критерии. Клинических малых критериев два — это артралгия (в отсутствие полиартрита, который относится к большим критериям) и лихорадка (обычно возникает в начале заболевания; температура тела нередко выше 38,9 °С). К лабораторным и инструментальным малым критериям относятся признаки острой фазы воспаления (например, повышенный уровень С-реактивного протеина, увеличенная СОЭ) и удлинение интервала *P–R*. Следует подчеркнуть, что само по себе удлинение интервала *P–R* не служит признаком кардита и не является прогностическим фактором хронического поражения сердца.

Признаки недавно перенесенной стрептококковой инфекции. Эти признаки абсолютно необходимы для постановки диагноза ревматизма. Для ревматической атаки типично развитие ее через 2–4 нед. от острого стрептококкового фарингита. К этому моменту клинические признаки фарингита исчезают, а высеять стрептококки группы А из отделяемого зева либо обнаружить их антигены удается только в 10–20% случаев. У $^1/_3$ больных фарингит в анамнезе отсутствует. Поэтому для доказательства недавно перенесенной стрептококковой инфекции используют повышенный титр антител к стрептококкам группы А. Создан набор для экспресс-диагностики Streptozyme (в нем используется реакция агглютинации на стекле), способный обнаруживать антитела к 5 различным антигенам стрептококков группы А. Хотя Streptozyme позволяет быстро получить результат, прост в использовании и широко доступен, но он хуже стандартизован, чем другие тесты, и дает менее воспроизводимые результаты. Поэтому пользоваться им для того, чтобы доказать недавно перенесенную стрептококковую инфекцию, не следует. Если измеряется титр только одного вида антител (например, антристрептолизина О), его повышение удается зарегистрировать лишь у 80–85% больных с ревматической атакой. Если измеряется титр 3 различных антител (например, антристрептолизина О, антиДНКазы В и антигиалуронидазы), частота положительных результатов достигает 95–100%. Следовательно, при наличии клинических признаков ревматической атаки следует определять титр нескольких антистрептококковых антител.

Максимальная выраженность клинических проявлений ревматической атаки обычно совпадает с максимальным титром антистрептококковых антител (исключение — больные с хореей). В большинстве случаев при хорее удается обнаружить увеличенные титры антител к одному антигену стрептококков группы А и более, однако титры этих антител нередко лишь немного превышают норму. Не следует ставить диагноз ревматизм ребенку с увеличенными титрами антистрептококковых антител, если не выполняются критерии Джонса. Повышенный титр антител в таких случаях — обычно просто совпадение. Сказанное особенно верно для детей младшего школьного возраста, среди которых летом распространена стрептококковая пиодермия, а зимой и весной — стрептококковый фарингит.

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать ревматизм приходится со многими инфекциями, а также неинфекционными болезнями (табл. 236.2). У детей с артритом необходимо

исключить диффузные болезни соединительной ткани, особенно важно отличить ревматическую атаку от ревматоидного артрита. Ревматоидный артрит чаще начинается в более молодом возрасте, боль при нем менее выражена и, как правило, соответствует другим клиническим проявлениям. Большие суточные колебания температуры тела, лимфаденопатия и спленомегалия тоже более характерны для ревматоидного артрита, чем для ревматизма. Кроме того, при ревматоидном артрите не наблюдается выраженного положительного эффекта салицилатов. Отличительным признаков СКВ служат антинуклеарные антитела. Следует помнить и о таких причинах артрита, как гонококковая инфекция, злокачественные опухоли, сывороточная болезнь, болезнь Лайма, серповидноклеточная анемия и реактивный артрит при инфекциях ЖКТ (возбудители *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* и др.).

Если главное проявление болезни — кардит, необходимо исключить вирусный миокардит, болезнь Кавасаки, а также инфекционный эндокардит. При инфекционном эндокардите поражаются как суставы, так и сердце. Дифференциальная диагностика в этом случае основывается на посеве крови и наличии характерных для инфекционного эндокардита симптомов (гематурия, спленомегалия, подногтевые кровоизлияния и др.). Как правило, отсутствие при аускультации сердечных шумов позволяет исключить ревматический кардит.

Если единственное проявление заболевания — хорея, проводят дифференциальный диагноз с хореей Гентингтона, болезнью Вильсона, СКВ и энцефалитами. При этом опираются на сведения анамнеза, клинические данные, а также результаты лабораторных исследований.

Лечение. Во время ревматической атаки всегда назначают постельный режим и тщательно обследуют на признаки кардита. После того как исчезнут признаки острой фазы воспаления, ребенка можно наблюдать амбулаторно. При наличии кардита постельный режим необходимо соблюдать более длительно.

Антибиотикотерапия. Как только диагноз ревматической атаки установлен, то независимо от результатов посева отделяемого из глотки назначают пенициллин или эритромицин внутрь в течение 10 сут либо вводят однократно внутримышечно бензатинбензилпенициллин. Это делается, чтобы уничтожить очаги стрептококковой инфекции в верхних дыхательных путях. После курса антибиотикотерапии приступают к длительной антибиотикопрофилактике.

Противовоспалительная терапия. Если предполагается ревматизм, но единственным проявлением болезни служит артралгия или неспецифический артрит, от использования противовоспалительных средств (например, салицилатов, глюкокортикоидов) следует воздержаться. В противном случае клиническая картина будет смазанной (например, не возникнет мигрирующий полиартрит) и диагностика затруднится. Чтобы облегчить боль в таких случаях, можно назначить парацетамол.

При наличии типичного мигрирующего полиартрита или кардита без кардиомегалии и сердечной недостаточности назначают салицилаты. Обычно используют аспирин в суточной дозе 100 мг/кг, разделенной на 4 приема, в течение 3–5 дней, за-

Таблица 236.2

Дифференциальный диагноз ревматической атаки

Артрит	Кардит	Хорея
Ревматоидный артрит	Вирусный миокардит	Хорея Гентингтона
Реактивный артрит (например, на фоне инфекции, вызванной *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*)	Вирусный перикардит	Болезнь Вильсона
Сывороточная болезнь	Инфекционный эндокардит	СКВ
Серповидноклеточная анемия	Болезнь Кавасаки	Церебральный паралич
Злокачественные опухоли	Врожденные пороки сердца	Тики
СКВ	Пролапс митрального клапана	Синдром гиперактивности с дефицитом внимания
Болезнь Лайма	Функциональные шумы	
Гонококковый артрит		

тем в дозе 75 мг/кг/сут в 4 приема в течение 4 нед. Мониторировать уровень салицилатов в сыворотке крови необходимости нет, за исключением случаев, когда симптомы артрита не стихают либо появляются признаки их токсического действия (шум в ушах, гипервентиляция и др.). Данных о том, что другие НПВС эффективнее салицилатов, нет.

Если кардит сопровождается кардиомегалией или сердечной недостаточностью, показаны глюкокортикоиды. Обычная суточная доза преднизона составляет 2 мг/кг в 4 приема. Через 2–3 нед. суточную дозу снижают на 5 мг каждые 2–3 дня. Одновременно с началом снижения дозы преднизона назначают аспирин в дозе 75 мг/кг/сут в 4 приема на 6 нед. При среднетяжелом и тяжелом кардите также показаны дигоксин, диуретики, ингаляции кислорода, ограничение приема соли и жидкости. У больных с миокардитом токсичность дигоксина возрастает.

После отмены противовоспалительных средств клинические и лабораторные проявления ревматизма могут возобновляться и усиливаться. Как правило, лечения не требуется, однако при тяжелом течении ревматизма прием салицилатов или глюкокортикоидов возобновляют.

Хорея Сиденгама. Поскольку хорея нередко возникает уже после стихания острой фазы воспаления, противовоспалительные средства обычно не показаны. На ранних стадиях целесообразно использовать седативные препараты. Средством выбора служит фенобарбитал по 16–32 мг внутрь каждые 6–8 ч. При его неэффективности переходят на прием галоперидола в дозе 0,01–0,03 мг/кг/сут, разделенных на 2 приема, или аминазина по 0,5 мг/кг каждые 4–6 ч.

Осложнения. Ревматический артрит и хорея проходят бесследно. Отдаленные последствия ревматизма обычно обусловлены поражением сердца.

Ревматические пороки повышают риск развития инфекционного эндокардита во время транзиторной бактериемии. Антибиотикопрофилактика, направленная против рецидивирования ревматизма, не защищает от инфекционного эндокардита. Поэтому перед процедурами, которые могут сопровождаться транзиторной бактериемией (операции, стоматологические вмешательства), таким больным назначают антибиотики коротким курсом. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации, касающиеся профилактики инфекционного эндокардита, приведены в т. 4, гл. 530. Важную роль в профилактике играет правильный уход за зубами. Если ревматическая атака не привела к формированию порока сердца, профилактики эндокардита не требуется.

Прогноз зависит от особенностей начала заболевания, его тяжести, а также наличия повторных ревматических атак. Первая в жизни ревматическая атака примерно в 70% случаев не приводит к хроническому поражению сердца. Чем тяжелее ревматическая атака, тем риск хронического поражения сердца выше. Если во время первой ревматической атаки кардит не развился, скорее всего, кардит не возникнет и во время последующих атак. Верно и обратное: кардит, возникший во время первой ревматической атаки, будет сопровождать и следующие. При этом риск хронического поражения сердца с каждой ревматической атакой будет возрастать. Инфекция верхних дыхательных путей, вызванная стрептококками группы А, предрасполагает к рецидивированию ревматических атак. Поэтому больным ревматизмом показана длительная антибиотикопрофилактика.

До внедрения в практику антибиотиков повторные ревматические атаки развивались у 75% больных. Основная часть осложнений и летальных исходов была обусловлена рецидивированием. Чем меньше времени прошло от первой ревматической атаки, тем риск рецидива выше.

Если единственным проявлением ревматизма была хорея и антибиотикопрофилактика не проводилась, то за последующие 20 лет примерно в 20% случаев развиваются пороки сердца. Таким образом, больным с хореей тоже необходима антибиотикопрофилактика.

Профилактика как возникновения, так и рецидивирования ревматизма подразумевает борьбу со стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей. Предупреждение первой ревматической атаки (первичная профилактика) включает выявление и уничтожение стрептококков группы А, вызывающих острый фарингит. Если человек уже перенес ревматическую атаку, то любая инфекция верхних дыхательных путей (даже бессимптомная), вызванная стрептококками группы А, резко повышает вероятность рецидива. Следовательно, больным ревматизмом показана постоянная антибиотикопрофилактика (вторичная профилактика).

Первичная профилактика. Антибиотикотерапия, назначенная ранее 9-го дня клинических проявлений острого стрептококкового фарингита,

Таблица 236.3

Вторичная профилактика ревматизма

Препарат	Путь введения	Доза	Частота введения
Бензатинбензилпенициллин	В/м	1,2 млн ЕД	Каждые 3–4 нед.
Феноксиметилпенициллин	Внутрь	250 мг	2 раза в сутки
Сульфадиазин	Внутрь	500–1000 мг	1 раз в сутки
Эритромицин	Внутрь	250 мг	2 раза в сутки

позволяет надежно предотвратить возникновение ревматизма. Однако примерно у $^1/_3$ больных ревматизмом указания на предшествующий заболеванию фарингит отсутствуют.

Вторичная профилактика. Заключается в предупреждении острого стрептококкового фарингита у больных с высоким риском рецидивирования ревматизма. Вторичная профилактика представляет собой непрерывное назначение антибиотиков, начиная с того момента, как поставлен диагноз ревматической атаки и полностью закончен курс антибиотикотерапии. Если первая ревматическая атака сопровождалась кардитом, это создает высокий риск рецидивирования кардита при последующих атаках. Поэтому этим больным следует продолжать антибиотикопрофилактику и в подростковом возрасте, а возможно, и пожизненно.

Если во время первой ревматической атаки кардит не развился, риск его возникновения в будущем невелик. В таком случае антибиотикопрофилактику можно прекратить вскоре после достижения 20-летнего возраста (при этом от последней ревматической атаки должно пройти не менее 5 лет). Перед прекращением антибиотикопрофилактики необходимо взвесить все последствия этого шага с учетом эпидемиологических факторов (вероятности контакта со стрептококками группы А).

Средством выбора для вторичной профилактики служит бензатинбензилпенициллин, 1,2 млн ЕД внутримышечно каждые 4 нед. (табл. 236.3). При высоком риске рецидива и в районах с высокой заболеваемостью ревматизмом инъекции бензатинбензилпенициллина целесообразно повторять через 3 нед., поскольку именно через этот промежуток времени уровень препарата в сыворотке крови опускается до минимально эффективного. Дисциплинированным больным можно назначать препараты (феноксиметилпенициллин или сульфадиазин) для приема внутрь. Их эффективность приблизительно одинакова. При аллергии на пенициллин и сульфаниламиды используют эритромицин который принимают 2 раза в сутки.

Литература

Стрептококки группы А

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections A subject review. Pediatrics 1998; 101: 136–40.

Bisno A. L., Stevens D. L. Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 1996; 334: 240–5.

Brandt E. R., Good M. F. Vaccine strategies to prevent rheumatic fever. Immun Res 1999; 19: 89–103.

Cunningham M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 470–511.

Davis H. D., McGeer A., Schwartz B. et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. N Engl J Med 1996; 335: 547–54.

Kaul R., McGreer A., Norby-Teglund A. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in streptococcal toxic shock syndrome — A comparative observational study. Clin Infect Dis 1999; 28: 800–7.

Mancini A. J. Bacterial skin infections in children, the common and the not so common. Pediatr Annals 2000; 29: 26–35.

Stevens D. L. Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. Annu Rev Med 2000; 5: 271–88.

Stevens D. L., Kaplan E. L. Streptococcal Infections — Clinical Aspects, Microbiology, and Molecular Pathogenesis. — New York: Oxford University Press, 2000.

The Working Group on Prevention of Invasion Group A Streptococcal Infections. Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case-patients. JAMA 1998; 279: 1206–10.

Ревматизм

Ayoub E. M., Majeed H. A. Poststreptococcal reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 306–10.

Bisno A. L. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med 1991; 325: 783–93.

Dajani A. S., Ayoub E., Bierman F. Z. et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever Innes criteria, 1992 update. JAMA 1992; 268: 2069–73.

Dajani A., Taubert K., Ferrieri P. et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic

fever. A statement for health professionals. Pediatrics 1995; 96: 758–64.
Stollerman G. H. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349: 935–42.
Stollerman G. H. Rheumatogenic GABHS and the return of ARF. Adv Intern Med 1990; 35: 1–25.
Swedo S. E., Leonard H. L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatry disorders associated with streptococcal infections. Clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry 1998; 155: 264–71.
Taranta A., Markowitz M. Rheumatic Fever, 2nd ed. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989.
Veasy L. G., Tani L. Y., Hill H. R. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J Pediatr 1994; 124: 9–16.
Veasy L. G., Weidmeier S. E., Orsmond G. S. et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. N Engl J Med 1987; 316: 421–7.

Глава 237

Стрептококки группы В

Кэтрин С. Лахенауэр (Catherine S. Lachenauer), Майкл Р. Уэсселс (Michael R. Wessels)

Общепризнанно, что стрептококк группы В, или *Streptococcus agalactiae*, служит главной причиной сепсиса новорожденных в США, начиная с 1960-х годов. Несмотря на то что успехи в профилактике позволили снизить заболеваемость сепсисом новорожденных, стрептококк группы В остается основной причиной бактериальных инфекций у новорожденных, беременных, а также взрослых с иммунодефицитами.

Этиология. Стрептококки группы В — факультативно-анаэробные грамположительные кокки, которые в жидкой питательной среде располагаются в виде цепочек или диплококков. На плотных питательных средах стрептококки группы В образуют мелкие серовато-белые колонии. Идентификация данных микроорганизмов основана на выявлении в клеточной стенке полисахарида группы В по Р. Лансфилд (для этого широко используется реакция латекс-агглютинации). Предварительный вывод о групповой принадлежности стрептококков можно сделать по наличию узкой зоны β-гемолиза на кровяном агаре, устойчивости к бацитрацину и триметоприм/сульфаметоксазолу, отсутствию гидролиза эскулина и положительных результатах CAMP-теста (CAMP-фактор — это продуцируемая стрептококками фосфолипаза, которая совместно с β-гемолизином, вырабатываемого *Staphylococcus aureus*, приводит к образованию зоны полного гемолиза на агаре с добавкой овечьей крови). Серотипирование стрептококков группы В основано на наличии разных типов капсульного полисахарида. Этот полисахарид также служит важным фактором вирулентности и стимулирует гуморальный иммунитет. К настоящему времени выделяют 9 серотипов стрептококка группы В: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII и VIII.

Эпидемиология. Исключительное значение стрептококка группы В среди возбудителей бактериальных инфекций у новорожденных было выяснено в конце 1960-х годов. За последующие 20 лет заболеваемость инфекциями, вызываемыми стрептококками группы В, оставалась практически неизменной и составляла в США 1–5,4 случаев на 1000 живорожденных. Было выделено два типа инфекций новорожденных: ранние (начинающиеся в первые 6 дней жизни) и поздние (развивающиеся на 7-й день и позднее). В 1990-е годы в США у матерей стала проводиться широкомасштабная антимикробная профилактика. В результате заболеваемость ранними инфекциями упала на 65% — с 1,7 до 0,6 на 1000 живорожденных, однако заболеваемость поздними инфекциями осталась практически неизменной — 0,4 на 1000 живорожденных (рис. 237.1). Ситуация в других развитых странах напоминает сложившуюся в США до 1990-х годов. В развитых странах стрептококк группы В не относится к основным возбудителям сепсиса у новорожденных, несмотря на то что распространенность колонизации влагалища данным патогеном (основной фактор риска сепсиса у новорожденных) в этих странах приближается к имеющейся в США. Заболеваемость инфекциями, вызванными стрептококком группы В, выше у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела, однако основная часть данных инфекций развивается у доношенных новорожденных.

Колонизация стрептококком группы В у здоровых взрослых широко распространена. Как правило, заражение новорожденного происходит из-за колонизации влагалища или прямой кишки у матери (приблизительно у 30% беременных). До внедрения в практику антимикробной профилактики бактерионосительство беременной приводило



Рис. 237.1. Заболеваемость ранними и поздними инфекциями новорожденных, возбудителями которых служат стрептококки группы В. Наблюдение велось с 1989 по 2000 г. в трех штатах: Калифорния, Джорджия и Теннесси. Введение различных профилактических мероприятий отмечено стрелками (Centers for Disease Control and Prevention: Early-onset group B streptococcal disease-United States, 1998–1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 793–6; *Schrag S. J., Zywicki S., Farley M. M.* et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15–20):

АКАГ — Американская коллегия акушеров и гинекологов; *ААП* — Американская академия педиатрии; *ЦКЗ* — Центр по контролю заболеваемости

к заражению новорожденного примерно в 50% случаев, а у 1–2% новорожденных развивалась инфекция. Массивная колонизация беременной повышает риск заражения новорожденного и развития у него ранних инфекций, вызванных стрептококками группы В. К прочим факторам риска ранних инфекций относятся длительный безводный промежуток, лихорадка во время родов, преждевременные роды, бактериурия во время беременности, а также наличие колонизации стрептококками группы В у предыдущего ребенка. Факторы риска для поздних инфекций изучены хуже. Возможна передача стрептококков группы В от матери к ребенку, но описано и заражение от лиц, ухаживающих за новорожденным.

Стрептококки группы В также служат важной причиной инфекций у взрослых. Так, у беременных и рожениц они вызывают инфекции мочевых путей, бактериемию, эндометрит, хориоамнионит и раневую инфекцию. У небеременных с хроническими заболеваниями (сахарный диабет, цирроз, злокачественные опухоли) стрептококки группы В могут послужить причиной бактериемии, инфекций кожи и мягких тканей, эндокардита, пневмонии, менингита. В связи с широким применением антимикробной профилактики среди беременных 78% инфекций, вызываемых стрептококками группы В, возникают у небеременных.

Инфекции у новорожденных чаще всего вызываются серотипами Ia, III, V, Ib и II стрептококков группы В. При поздних инфекциях и при менингите, осложнившим раннюю или позднюю инфекцию, в 80–90% случаев высевается серотип III. Распределение серотипов стрептококков, вызывающих колонизацию и инфекции у беременных, сходно с таковым у новорожденных с инфекциями. В Японии колонизацию у беременных обычно вызывают стрептококки VI и VIII серотипов. Согласно описаниям, инфекции новорожденных, вызванные стрептококками серотипа VIII, неотличимы от инфекций, возбудителями которых служат другие серотипы.

Патогенез. Главный фактор риска ранних инфекций, вызванных стрептококками группы В, — это колонизация влагалища или прямой кишки матери данными микроорганизмами. Заражение происходит во время прохождения по родовым путям; возможен и восходящий путь распространения инфекции. Заболеваемость ранними инфекциями прямо пропорциональна продолжительности безводного промежутка. Стрептококки могут проникать и сквозь внешне не измененный плодный пузырь. При поздних инфекциях источником заражения служит мать или лица, ухаживающие за ребенком.

В развитии инфекции участвует несколько бактериальных факторов. Наиболее важны из них капсульные полисахариды. Эксперименты на животных показали, что вирулентные штаммы стрептококков группы В вырабатывают большее количество капсульных полисахаридов, чем авирулентные. У человека штаммы, вызывающие системные инфекции, продуцируют больше капсульных полисахаридов, чем штаммы, выделенные от носителей. Все капсульные полисахариды у стрептококков группы В представляют собой высокомолекулярные полимеры, в построении которых участвуют не менее 3 из следующих 4 моносахаридов: глюкоза, галактоза, N-ацетилглюкозамин и рамноза. У всех капсульных полисахаридов имеются короткие бо-

ковые цепочки, заканчивающиеся N-ацетилнейраминовой кислотой (одной из сиаловых кислот). Изучение стрептококка группы В серотипа III показало, что N-ацетилнейраминовая кислота тормозит активацию комплемента по альтернативному пути. Таким образом, капсульные полисахариды усиливают вирулентность стрептококков, препятствуя их опсонизации и фагоцитозу в организме без иммунной защиты. В пользу типоспецифической вирулентности говорит и тот факт, что именно стрептококки группы В серотипа III чаще всего оказываются возбудителями поздних инфекций и менингита у новорожденных. Кроме того, *in vitro* стрептококки серотипа III легче проникают в эндотелиальные клетки сосудов мозга, чем стрептококки других серотипов. Однако не только капсула облегчает проникновение бактерий внутрь клетки, что и было продемонстрировано опытами с мутантными бескапсульными штаммами стрептококков.

К предполагаемым факторам вирулентности стрептококков группы В относятся поверхностные белки (могут участвовать в адгезии бактерий к клеткам), С5а пептидаза (тормозит миграцию нейтрофилов в очаг инфекции), β-гемолизин (вызывает повреждение клеток *in vitro*) и гиалуронидаза (облегчает распространение инфекции в тканях).

У носительниц стрептококков группы В серотипа III, родивших здоровых детей, титр антител к капсульным полисахаридам выше, чем у женщин, дети которых заболели стрептококковыми инфекциями. Кроме того, обнаружена высокая корреляция титров антител к стрептококкам группы В серотипа III в парных сыворотках матери и новорожденного. Перечисленные наблюдения указывают на то, что в иммунитете новорожденных к стрептококкам группы В ключевая роль принадлежит трансплацентарной передаче материнских антител. Для наилучшей защиты от стрептококков также необходима неповрежденная система комплемента. Эксперименты на мышах с недостаточностью компонентов комплемента С3 и С4 показали, что при отсутствии специфических антител важным компонентом иммунитета к стрептококкам группы В становится классический путь активации комплемента. Тем не менее в опсонизации и фагоцитозе, опосредованных антителами, может участвовать и альтернативный путь активации комплемента. Эти и некоторые другие данные свидетельствуют о том, что антитела к капсульным полисахаридам могут обеспечить оседание С3 компонента комплемента на поверхности бактерий, несмотря на противодействие сиаловых кислот.

Этапы перехода колонизации в инфекцию остаются неизвестными. Опыты *in vitro* показали, что стрептококки группы В способны к инвазии в эпителий альвеол и эндотелий легочных сосудов. Это наводит на мысль, что стрептококки группы В проникают в кровоток из полости альвеол, куда они могут попасть после аспирации во время родов инфицированных околоплодных вод. Однако в опытах *in vitro* было обнаружено, что штаммы стрептококков группы В, имеющих хорошо выраженную капсулу, гораздо хуже проникают в эукариотические клетки по сравнению со штаммами, лишенными капсулы, хотя вирулентность капсульных штаммов как *in vitro*, так и *in vivo* выше. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые помогут определить роль, которую в патогенезе инфекции играет проникновение стрептококков группы В в клетки организма-хозяина.

Установлено, что и *in vitro*, и у животных стрептококки группы В стимулируют выброс провоспалительных цитокинов. Групповой В-антиген и пептидогликан (компонент стенки стрептококков) *in vitro* являются мощными индукторами секреции ФНО-α; очищенный капсульный полисахарид серотипа III лишен таких свойств. Дикие, а также изогенные бескапсульные штаммы стрептококка группы В вызывают высвобождение сходных количеств ИЛ-6 и ФНО-α; у животных они вызывают одинаковые изменения сопротивления легочных сосудов и нарушения газового состава крови. Таким образом, хотя капсула играет центральную роль в вирулентности, поскольку препятствует фагоцитозу, она не принимает непосредственного участия в выбросе цитокинов и развитии воспаления.

Клинические проявления. На основании временных, эпидемиологических характеристик и клинической картины различают два типа инфекций у новорожденных, вызванных стрептококками группы В: ранние и поздние (табл. 237.1). *Ранние инфекции* развиваются в течение первых 6 дней жизни, им часто предшествуют акушерские осложнения у матери (хориоамнионит, длительный безводный промежуток и преждевременные роды). Признаки инфекции могут иметься уже при рождении; в большинстве остальных случаев они появляются в течение 24 ч. Внутриутробная инфекция может приводит к инфицированному

аборту. Чаще всего ранние инфекции протекают в виде сепсиса (50%), пневмонии (30%) и менингита (15%). Изредка встречается бессимптомная бактериемия. Клинические проявления инфекции неспецифичны и включают лихорадку, раздражительность или сонливость, апноэ и брадикардию. Независимо от наличия пневмонии ярче всего выражены симптомы поражения системы дыхания: цианоз, апноэ, одышка, шумный выдох, раздувание крыльев носа и втяжение податливых мест грудной клетки. При молниеносном течении возникают нарушения гемодинамики, включая тахикардию и шок, а также ацидоз. Возможно развитие стойкой легочной гипертензии. Пневмонию, обусловленную ранней стрептококковой инфекцией, по клиническим и рентгенологическим признакам нелегко отличить от болезни гиалиновых мембран. При менингите специфические признаки поражения ЦНС на ранних стадиях болезни обычно отсутствуют.

Таблица 237.1

Характеристика ранних и поздних инфекций, вызванных стрептококками группы В

	Ранние инфекции	Поздние инфекции
Возраст в начале инфекции	0–6 дней	7–90 дней
Повышение риска при акушерских осложнениях	Да	Нет
Проявления	Сепсис, пневмония, менингит	Бактериемия, менингит, местные инфекции
Распространенные серотипы возбудителя	Ia, III, V, 11, IIb	Преимущественно III
Летальность	4,7%	2,8%

Schrag S. J., Zywicki S., Farley M. M. et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15–20.

Поздние инфекции развиваются на 7-й день жизни и позднее. Чаще всего они представлены бактериемией (45–60%) или менингитом (25–35%). Приблизительно в 20% случаев возникают местные инфекции костей, суставов, кожи, мягких тканей, мочевых путей или легких. Флегмоны и лимфадениты обычно локализуются в поднижнечелюстной или околоушной области. Акушерские осложнения не повышают риск поздних инфекций. Поздние инфекции обычно не вызывают столь тяжелого общего состояния, как ранние, и реже имеют молниеносный характер.

Подавляющее большинство системных инфекций, возбудителями которых служат стрептококки группы В, развивается у детей первых месяцев жизни. Так, согласно статистическим данным, собранным по многим штатам в 1990-е годы, у детей в возрасте от 90 дней до 14 лет зарегистрировано только 2% всех системных инфекций, вызванных стрептококками группы В. У детей данного возраста чаще всего встречались бактериемия и инфекционный эндокардит. При развитии системной инфекции, вызванной стрептококками группы В, у детей старше 30 дней необходимо исключить ВИЧ-инфекцию.

Диагностика. Труднее всего различить болезнь гиалиновых мембран и системную инфекцию, вызванную стрептококками группы В, поскольку их клинические и рентгенографические признаки сходны. Тем не менее для инфекций, вызванных стрептококками группы В, более типичны тяжелые апноэ, быстрое развитие характерных для шока изменений числа лейкоцитов, а также близкая к норме податливость легких. Следует помнить, что инфекции, клинически неотличимые от описанных, могут быть вызваны *Escherichia coli, Listeria monocytogenes* и др.

Диагностика системных инфекций, вызванных стрептококками группы В, базируется на выделении и идентификации микроорганизмов из тканей и сред, в норме лишенных микрофлоры (кровь, моча, СМЖ и др.). Обнаружение стрептококков группы В в аспиратах из ЖКТ или трахеи, а также на коже или слизистых оболочках свидетельствует лишь об их колонизации и не может служить доказательством инфекции. У всех новорожденных с подозрением на сепсис обязательно исследуют СМЖ, поскольку клинические признаки менингита нередко отсутствуют, особенно в случае ранних инфекций. Мочу, кровь и СМЖ можно исследовать на присутствие полисахаридных антигенов, специфичных для стрептококков группы В, с помощью реакции латекс-агглютинации. Однако этот метод менее чувствителен, чем посев. Кроме того, антигены нередко обнаруживается в моче, собранной с помощью пластикового мешка у новорожденных, у которых промежность или прямая кишка колонизированы стрептококками группы В.

Лабораторные исследования. Частый признак инфекции — изменение количества лейкоцитов в периферичекой крови: повышение или сниже-

ние абсолютного числа нейтрофилов, увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов и их отношения к общему числу нейтрофилов. Также возможна лейкопения. В качестве раннего признака сепсиса, вызванного стрептококками группы В, был предложен повышенный уровень С-реактивного белка, но он оказался ненадежным. Изменения на рентгенограммах грудной клетки часто те же, что и при болезни гиалиновых мембран: диффузная сетчатость легочного рисунка на фоне малопрозрачного легкого, очаговые инфильтраты, плевральный выпот или усиленный легочный рисунок.

Лечение. Если подтверждено, что возбудитель инфекции — стрептококк группы В, препаратом выбора служит бензилпенициллин. В случае хорошей реакции на бензилпенициллин его можно оставить в качестве монотерапии. Если диагностирован сепсис, то до получения результатов посева назначают ампициллин в сочетании с аминогликозидом (такая комбинация обладает широким спектром, кроме того, эти антибиотики оказывают синергичное действие). При менингите рекомендуется использовать высокие дозы бензилпенициллина (450 000–500 000 ЕД/кг/сут) или ампициллина (300–400 мг/кг/сут). Это связано с тем, что МПК для стрептококков группы В довольно велика, кроме того, необходимо создать высокую начальную концентрацию антибиотика в СМЖ. Продолжительность введения антибиотиков зависит от характера инфекции (табл. 237.2); при этом следует учитывать и клинические особенности.

Таблица 237.2

Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии при различных инфекциях, вызванных стрептококками группы В

Заболевание	Продолжительность антибактериальной терапии
Бактериемия, источник которой неизвестен	10 дней
Менингит	2–3 нед.
Вентрикулит	4 нед.
Остеомиелит	4 нед.

American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. / *L. K. Pickering* (ed.). — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000. — P. 537–44.

При менингите, возбудителем которого служат стрептококки группы В, некоторые специалисты рекомендуют повторный посев СМЖ через 24–48 ч, чтобы убедиться в эрадикации возбудителя. Повторное обнаружение стрептококков указывает на внутричерепной очаг инфекции или на низкую дозу антибиотика.

Поскольку антитела к капсульным полисахаридам обладают протективным эффектом в отношении стрептококков группы В, исследовались результаты ВВИГ новорожденным (в качестве дополнения к стандартной схеме лечения). ВВИГ оказался безопасным препаратом с хорошей переносимостью, но его эффективность при стрептококковых инфекциях у новорожденных была сомнительной. Возможно, это обусловлено различными и часто низкими титрами IgG к капсульным антигенам стрептококков группы В у взрослых. Некоторые авторы предлагали использовать для приготовления иммуноглобулина гипериммунные сыворотки с высокой концентрацией антител, способных вызывать опсонизацию стрептококков (эти сыворотки получали от доноров, иммунизированных вакциной против стрептококков группы В). Достаточно крупных клинических исследований, которые могли бы прояснить эффективность гипериммунных иммуноглобулинов, до настоящего времени не проводилось.

При рецидивирующих инфекциях у новорожденных, вызванных стрептококками группы В, показано внутривенное введение антибиотиков и эрадикация стрептококков, колонизировавших слизистые оболочки. Такой подход основан на исследованиях, показавших, что возбудителями системных инфекции часто оказываются те же штаммы, что поражают слизистые оболочки. Для эрадикации стрептококков группы В чаще всего используется рифампицин, однако, по последним данным, он не позволяет уничтожить данные микроорганизмы во всех случаях. Оптимального решения для этой нечастой ситуации пока не разработано.

Прогноз. Исследования, проведенные в 1970–1980 гг., показали, что до 30% детей, которые перенесли в период новорожденности менингит, вызванный стрептококками группы В, страдают от его неврологических последствий — задержки развития, спастической квадриплегии, микроцефалии, судорожных припадков, корковой слепоты или глухоты. У некоторых из остальных детей обнаруживались легкие неврологические нарушения. Более современных данных не существует. Если стрептококковая инфекция у недоношен-

ных новорожденных сопровождается шоком, она (даже в отсутствие менингита) может привести к перивентрикулярной лейкомаляции и тяжелой задержке развития. Исход местных стрептококковых инфекций, которые не затрагивают ЦНС (например, инфекции костей или мягких тканей), обычно благоприятный.

В 1990-е годы летальность при ранних и поздних инфекциях, обусловленных стрептококками группы В, составила соответственно 4,7 и 2,8%. У недоношенных она выше. Так, согласно одному исследованию, у детей, родившихся до 33-й недели, летальность достигает 30%, а на 37-й неделе и позже — 2%. Летальность детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет — 9%, взрослых (без учета беременных) — 11,5%.

Профилактика. Уровень летальности и частота осложнений при инфекциях новорожденных, вызванных стрептококками группы В, оставались постоянными, несмотря на успехи в уходе за новорожденными. Это послужило стимулом к изысканию путей профилактики. Изучались два подхода: во-первых, борьба с носительством стрептококков у матери и ребенка (химиопрофилактика), во-вторых, создание протективного иммунитета (иммунопрофилактика).

Химиопрофилактика. В ранних исследованиях беременным до родов назначались антибиотики. Такой подход не позволял избавиться от носительства стрептококков матерью и уберечь ребенка от заражения. Предупредить колонизацию стрептококками группы В новорожденного можно, если вводить антибиотики матери во время родов. В 1986 г. было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование, в котором женщинам — носительницам стрептококков с преждевременными родами или с длительным безводным промежутком вводились антибиотики. Оказалось, что при этом риск заражения новорожденного снижается до 9% (в контрольной группе частота колонизации достигала 51%), а риск ранних инфекций падает до 0% (против 6% в контрольной группе). У родильниц, входивших в основную группу, реже возникала лихорадка. Таким образом, была доказана эффективность селективной интранатальной химиопрофилактики, однако данный метод не получил широкого распространения.

Центр по контролю заболеваемости в 1996 г. разработал руководство по химиопрофилактике у беременных. Согласно данному руководству, интранатальное введение антибиотиков показано женщинам из группы высокого риска (включение в данную группу осуществляли по данным посева или по результатам оценки критериев риска). Руководство было переработано в 2002 г., после того как выяснилось, что наибольшее значение для оценки риска имеют данные посева. В настоящее время всем женщинам на 35–37-й неделе беременности проводят посев материала из влагалища и прямой кишки на стрептококки группы В. Показания к интранатальному введению антибиотиков следующие: положительные результаты посева, бактериурия, наличие системной стрептококковой инфекции у предыдущего ребенка. Если результаты посева неизвестны (неправильная техника взятия материала, результат еще не готов) или он не проводился, но начались преждевременные роды (срок менее 37 нед.), безводный промежуток длится более 18 ч либо температура тела роженицы превышает 38 °С, введение антибиотиков тоже показано. При подозрении на амнионит вместо химиопрофилактики начинают антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, активными в том числе против стрептококков группы В. При плановом кесаревом сечении, если нет родовой деятельности и плодный пузырь цел, химиопрофилактику у женщин — носительниц стрептококков группы В проводить не следует.

В данном руководстве также описана врачебная тактика в отношении детей, рожденных от женщин, которые получили интранатальную химиопрофилактику (рис. 237.2). Как показало крупное эпидемиологическое исследование, интранатальная химиопрофилактика не влияет на клинические проявления инфекций новорожденных, вызванных стрептококками группы В, и не отсрочивает их начало. Поэтому все дети, выглядящие больными, а также родившиеся от матерей с хориоамнионитом (или с подозрением на него), должны подвергаться всестороннему обследованию.

Высказывались опасения, что интранатальная химиопрофилактика будет способствовать развитию устойчивости к антимикробным средствам, а также повысит частоту инфекций новорожденных, вызванных другими возбудителями, помимо стрептококков группы В. На сегодняшний день штаммы стрептококков группы В, устойчивые к пенициллину, не обнаружены. В большинстве крупных эпидемиологических исследований не зарегистрировано роста заболеваемости ранними инфекциями

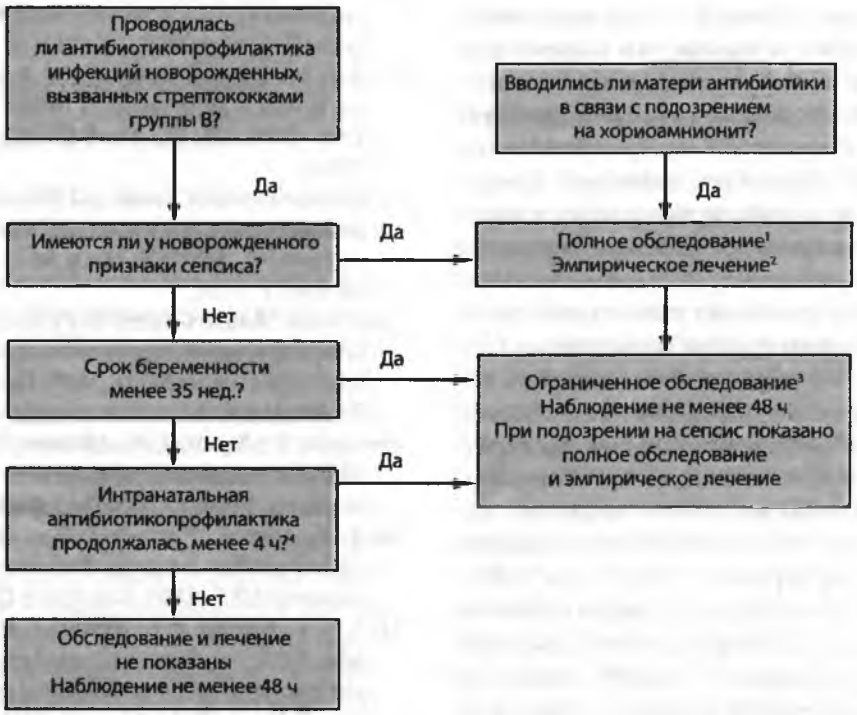


Рис. 237.2. Ведение новорожденных, матери которых интранатально получали антибиотики для профилактики ранних инфекций новорожденных или в связи с подозрением на хориоамнионит. Данный алгоритм не является исчерпывающим руководством по ведению таких новорожденных. Возможны отклонения от него, обусловленные обстоятельствами или традициями, принятыми в данном лечебном учреждении. Если, несмотря на показания, интранатальная антибиотикопрофилактика не проводилась, рекомендовать единую врачебную тактику невозможно. Ребенка можно выписать домой через 24 ч, если он рожден после 38 нед. беременности, выглядит здоровым, продолжительность интранатальной антибиотикопрофилактики превысила 4 ч, противопоказаний к выписке нет, а мать может полностью следовать рекомендациям врача по наблюдению за ребенком в домашних условиях. Если хотя бы одно из этих условий не выполняется, новорожденного оставляют в стационаре минимум на 48 ч (Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 [RR-11]: 1–22):

[1] Полное обследование включает общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и посев крови, а при наличии дыхательных расстройств — также рентгенографию грудной клетки. При наличии признаков сепсиса необходима люмбальная пункция. [2] Продолжительность антибиотикотерапии зависит от результатов посева и лабораторных исследований, от течения болезни. Если лабораторные и клинические данные не подтверждают бактериальную инфекцию, антибиотики можно отменить через 48 ч. [3] Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и посев крови. [4] Подразумевается введение бензилпенициллина, ампициллина или цефазолина в рекомендованных дозах.

новорожденных, возбудители которых отличаются от стрептококков группы В. Наблюдения такого рода продолжаются. Бензилпенициллин остается средством выбора для химиопрофилактики из-за узкого спектра и чувствительности к нему всех штаммов стрептококков группы В. По последним данным, нередко встречается устойчивость стрептококков группы В к эритромицину (до 25% штаммов) и к клиндамицину (до 15% штаммов), поэтому женщинам с аллергией к пенициллину, как правило, вводят цефазолин. При высоком риске анафилактических реакций на пенициллин можно использовать клиндамицин или эритромицин, если выделенный штамм стрептококков группы В к ним чувствителен. Если штамм к ним устойчив или его чувствительность неизвестна, назначают ванкомицин.

Интранатальное введение антибиотиков обладает следующими недостатками: не предотвращает поздние инфекции новорожденных, инфицированный аборт и мертворождение, а также инфекции, вызванные стрептококками группы В, у взрослых.

Иммунизация матери. Вторая стратегия по профилактике инфекций новорожденных, вызван-

ных стрептококками группы В, — это вакцинация матери. Наблюдения показали, что приобретенные естественным путем антитела к капсульному полисахариду стрептококков группы В проходят сквозь плаценту и защищают новорожденного от системных стрептококковых инфекций. Следовательно, антитела, выработанные в ответ на вакцинацию, тоже должны в достаточном количестве переходить сквозь плаценту. Созданы конъюгированные вакцины, в которых капсульный полисахарид стрептококков группы В соединен с белком-носителем. В экспериментах на животных эти вакцины обеспечивали у потомства протективный иммунитет против введения летальных доз стрептококков группы В. Согласно первым клиническим исследованиям, конъюгированные инфекции хорошо переносились. Титр антител, превышающий протективный, формировался более чем у 90% привитых. В настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования. Введение поливалентной полисахарид-белковой вакцины до или во время беременности приводит к трансплацентарной передаче антител, которые защищают плод и новорожденного от стрептококков группы В нескольких серотипов. Эта вакцина поможет избежать обременительных расходов на посевы во время беременности, устранить побочные эффекты широкомасштабной антибиотикопрофилактики, а также снизить заболеваемость как ранними, так и поздними инфекциями новорожденных. Интранатальное введение антибиотиков остается важным методом профилактики у женщин, у которых момент для введения вакцины упущен, а также у детей, рожденных на столь малых сроках беременности, что титр материнских антител в их крови еще не достиг протективного уровня.

Литература

Baker C. J., Kasper D. L. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. N Engl J Med 1976; 294: 753–6.

Baltimore R. S., Huie S. M, Meek J. I. et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. Pediatrics 2001; 108: 1094–8.

Boyer K. M., Gotoff S. P. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986; 314: 1665–9.

Bromberger P., Lawrence J. M., Braun D. et al. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. Pediatrics 2000; 106: 244–50.

Centers for Disease Control and Prevention: Early-onset group B streptococcal disease — United States, 1998–1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 793–6.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. A public health perspective. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45(RR-7): 1–24.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR-11): 1–22.

Fernandez M., Rench M. A., Albamyan E. A. et al. Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 371–6.

Lin F.-Y., Azimi P., Weisman L. E. et al. Antibiotic susceptibility profiles for group B streptococci isolated from neonates, 1995–1998. Clin Infect Dis 2000; 31: 76–9.

Lin F.-Y. C., Brenner R. A., Johnson Y. R. et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1204–10.

Lin F.-Y. C., Clemens J., Azimi P. et al. Capsular polysaccharide types of group B streptococcal isolates from neonates with early-onset systemic infection. J Infect Dis 1998; 177: 790–2.

Main E., Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1344–54.

Schrag S. J., Zywicki S., Farley M. M. et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15–20.

Schuchat A. Group B streptococcal disease: From trials and tribulations to triumph and trepidation. Clin Infect Dis 2001; 33: 751–6.

Stoll B. J., Schuchat A. Maternal carnage of group B streptococci in developing countries. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 499–503.

Wessels M. R., Butko P., Ma M. et al. Studies of group B streptococcal infection in mice deficient in complement component C3 or C4 demonstrate an essential role for complement in both innate and acquired immunity. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 11490–4.

Yow M. D., Mason E. O., Leeds L. J. et al. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. JAMA 1979; 241: 1245–7.

Zaleznik D. F., Rench M. A., Hullier S. et al. Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. Clin Infect Dis 2000; 30: 276–81.

Глава 238
Стрептококки групп, отличных от А и В

Майкл А. Гербер (Michael A. Gerber)

Род *Streptococcus* включает свыше 30 видов. Чаще всего инфекции у человека вызываются *Streptococcus pneumoniae* (см. гл. 235), стрептококками групп А (см. т. 2, гл. 136) и В (см. т. 2, гл. 137). Возбудителями инфекций у человека также могут быть β-гемолититические стрептококки, которые относятся к группам от С до Н и от К до О по классификации Лансфилд, и нетипируемые α-гемолитические *зеленящие стрептококки* (табл. 238.1). Перечисленные микроорганизмы нередко колонизируют неповрежденную кожу и слизистые оболочки (глотки, ЖКТ, мочевых путей и половых органов). Среди β-гемолититических стрептококков не-А группы возбудителями заболеваний у человека чаще всего становятся стрептококки групп С и G. Энтерококки до недавнего времени относили к стрептококкам группы D, но теперь их выделили в отдельный род *Enterococcus* (см. гл. 239).

Стрептококки группы С намного чаще вызывают инфекции у животных, чем у человека. Нередко у больных удается выявить контакт с животными. Стрептококки как группы С, так и группы G часто входят в состав нормальной микрофлоры носоглотки, кожи и половых органов. Стрептококки группы С могут высеваться из пуповины у здоровых новорожденных, а также из влагалища у родильниц. Стрептококки группы G иногда высеваются из ЖКТ. Поскольку вирулентность стрептококки групп С и G сравнительно низка, вызываемые ими инфекции, как правило, развиваются на фоне сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, злокачественные опухоли, алкоголизм, иммунодефицит и др.).

По клиническим проявлениям острый фарингит, вызванный стрептококками групп С и G, не отличается от фарингита, возбудителем которого служит стрептококк группы А. В обоих случаях возникает лихорадка, слабая или умеренная боль в горле, отделяемое из глотки и шейный лимфаденит. По данным некоторых авторов, стрептококки группы С относительно часто становятся возбудителями фарингита у учащихся колледжей, а также у взрослых, обратившихся за срочной медицинской помощью. Стрептококки группы С также могут вызывать эпидемические вспышки фарин-

Таблица 238.1

Стрептококки и энтерококки: гемолитическая активность, классификация по Р. Лансфилд, колонизируемые в норме органы и ткани, вызываемые заболевания

	Стрептококки группы А (*S. pyogenes*)	Стрептококки группы В (*S. agalactiae*)	Прочие β-гемолитические стрептококки	Энтерококки	Зеленящие стрептококки
Тип гемолиза*	β	β	β	α, β, γ	α
Группа по Р. Лансфилд	А	В	С–Н, К–V		
Тип/вид	80 М-, Т-типов	7 серотипов		*E. faecalis*, *E. faecium*, многие другие виды	*S. bovis*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis*, многие другие виды
Место колонизации	Глотка, кожа, задний проход	ЖКТ, мочевые пути, половые органы	Глотка, кожа, ЖКТ, мочевые пути, половые органы	ЖКТ, мочевые пути, половые органы	Глотка, полость носа, кожа, мочевые пути, половые органы
Заболевание	Фарингит, тонзиллит, рожа, импетиго, сепсис, раневая инфекция, некротический фасцит, флегмона, целлюлит, менингит, пневмония, скарлатина, стрептококковый токсический шок, ревматизм, острый гломерулонефрит	Послеродовой сепсис, хориоамнионит, эндокардит, сепсис новорожденных, менингит, остеомиелит, пневмония	Раневая инфекция, послеродовой сепсис, флегмона, синусит, эндокардит, абсцесс мозга, сепсис, внутрибольничные инфекции, оппортунистические инфекции	Эндокардит, инфекции мочевых и желчных путей, перитонит, раневая инфекция	Эндокардит, инфекции после человеческих укусов

* α — частичный гемолиз, β — полный, γ — отсутствие гемолиза.

гита. Инфекция в этом случае передается с пищей, например с непастеризованным коровьим молоком. Кроме того, описаны семейные и школьные вспышки фарингита, вызванного стрептококками группы С. Изредка стрептококки группы С становятся возбудителями инфекций кожи и мягких тканей, септического артрита, остеомиелита, пневмонии, инфекционного эндокардита, бактериемии и септицемии, менингита, эпиглоттита, перикардита, инфекций мочевых путей и синуситов. Данные бактерии могут послужить причиной послеродового сепсиса и эндометрита (как спорадических случаев, так и вспышек). Согласно недавним сообщениям, имеется связь между стрептококками группы С и реактивным артритом, а также синдромом, напоминающим токсический шок.

Хотя имеется несколько описанных вспышек фарингита с пищевым путем передачи, вызванного стрептококками группы G, этиологическая роль данного микроорганизма в изолированных случаях острого фарингита неизвестна. Недавняя вспышка острого фарингита охватила целую группу населения. Путь передачи был воздушно-капельным. При обследовании в частной детской клинике у 56 (25%) из 222 заболевших детей был обнаружен стрептококк группы G. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК показал, что 75% высеянных стрептококков относилось к одному штамму. Фарингит, вызванный стрептококками группы G, по клиническим проявлениям, титрам антистрептолизина О и реакции на антибиотики сопоставим с фарингитом, возбудителем которого служат стрептококки группы А. Из этого наблюдения можно сделать вывод, что лечение антибиотиками благоприятно скажется на течении фарингита, вызванного стрептококками группы G.

Описаны случаи, когда стрептококки группы G были возбудителями послеродового сепсиса и инфекций новорожденных, клинически сходных с таковыми группы В. Стрептококки группы G изредка могут вызывать бактериемию, эндокардит, септический артрит, остеомиелит, пневмонию, менингит, рожу и прочие инфекции кожи и мягких тканей. Недавно было обнаружена связь данных микроорганизмов с синдромом, напоминающим токсический шок.

Случаев развития ревматизма после фарингита, вызванного стрептококками групп С или G, не зарегистрировано. Отдельные авторы сообщали о связи острого гломерулонефрита с фарингитом, возбудителем которого был стрептококк группы G, однако речь шла о казуистических случаях и поэтому данная точка зрения не получила признания. Фарингит, вызванный стрептококками группы С, может осложняться гломерулонефритом, но это происходит крайне редко. Таким образом, основная причина, по которой определяют этиологию острого фарингита, — это решение вопроса о начале антибиотикотерапии. Однако не существует убедительных данных, полученных в контролируемых клинических исследованиях, о результативности антибиотикотерапии при фарингите, причиной которого служат стрептококки групп С и G, или при обнаружении этих бактерий в верхних дыхательных путях.

Средство выбора при инфекциях, вызванных стрептококками как группы С, так и группы G, — пенициллин. Врачебная тактика при фарингите, причиной которого послужили указанные микробы, такая же, как и при фарингите, обусловленном стрептококком группы А. При тяжелых инфекциях антибиотики назначают парентерально.

Литература

Arditi M., Shulman S. T., Davis A. T. et al. Group C beta-hemolytic streptococcal infections in children: Nine pediatric cases and review. Rev Infect Dis 1989; 11: 34–45.

Gerber M. A., Randolph M. F., Martin N. J. et al. Community-wide outbreak of group C streptococcal pharyngitis. Pediatrics 1991; 87: 598–603.

Meier F. A., Center R. M., Graham L. Jr. et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. Arch Intern Med 1990; 150: 825–9.

Turner J. C., Hayden F. G., Lobo M. C. et al. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. J Clin Microbiol. 1997; 35: 1–4.

Глава 239
Энтерококки

Дэвид Б. Хаслам (David B. Haslam)

Энтерококки, которых долгое время считали патогенными только для определенных групп населения, за последние 20 лет стали распространенны-

ми возбудителями внутрибольничных инфекций, представляющих много проблем. Прежде энтерококков вместе со *Streptococcus bovis* и *Streptococcus equinus* включали в группу D по классификации Лансфилд, но сейчас они выделены в отдельный род. Эти микроорганизмы характеризуются частой устойчивостью к антибиотикам.

Этиология. Энтерококки — грамположительные, каталазаотрицательные факультативные анаэробы, которые располагаются попарно или в виде коротких цепочек. Большинство энтерококков не вызывает гемолиза на агаре с добавкой овечьей крови (относится к γ-гемолитическим бактериям), хотя встречаются и α- и β-гемолитические штаммы. От основной части стрептококков, входящих в классификацию Лансфилд, энтерококки могут расти в присутствии желчи и гидролизовать эскулин. Кроме того, энтерококки растут на средах, содержащих 6,5% натрия хлорида, и могут гидролизировать L-пирролидонил-β-нафтиламид (PYR-реакция) — это используется в лабораториях, чтобы отличить энтерококки от стрептококков группы D. Вид энтерококка определяют по способности ферментировать различные углеводы.

Эпидемиология. Энтерококки входят в состав нормальной микрофлоры ЖКТ у людей и животных. Они также могут обнаруживаться в секрете полости рта, зубном налете, колонизировать верхние дыхательные пути, кожу и влагалище. Преобладающий вид — *E. faecalis*; как правило, колонизация им происходит на 1-й неделе жизни. К моменту наступления половой зрелости бактерионосительство *E. faecalis* обнаруживается практически у всех людей. Колонизация *E. faecium* менее распространена; эта бактерия высевается примерно у 25% взрослых.

Возбудителем 80–90% энтерококковых инфекций служит *E. faecalis*, почти все оставшиеся случаи обусловлены *E. faecium*. Прочие виды энтерококков (*E. gallinarium*, *E. casseliflavus* и др.) редко становятся причиной системных инфекций, однако заслуживают внимания из-за своей генетически обусловленной устойчивости к ванкомицину. В типичном случае инфекция вызывается энтерококками, входящими в состав микрофлоры больного. Возможен и контакто-бытовой путь распространения энтерококков от человека к человеку, а также передача инфекции с медицинскими инструментами, особенно в отделениях новорожденных и отделениях интенсивной терапии. По данным недавних исследований, внутрибольничное распространение энтерококков занимает важное место в развитии вспышек инфекции.

Патогенез. Обычно энтерококки не проявляют агрессивных свойств и вызывают инфекции лишь у детей с иммунодефицитами или поврежденными слизистыми оболочками. То, что энтерококки внезапно стали частой причиной внутрибольничных инфекций, произошло преимущественно из-за их устойчивости к тем антибактериальным средствам, которые обычно используются в стационарах. Помимо генов, обеспечивающих устойчивость к антибактериальным средствам, у энтерококков есть несколько факторов вирулентности. По-видимому, склонность данных бактерий вызывать эндокардит и инфекции мочевых путей обусловлена наличием факторов адгезии. Многие штаммы также продуцируют **цитолизин**, который имеется у многих клеток организма-хозяина. На экспериментальных моделях эндокардита, перитонита и эндофтальмита было показано, что цитолизин имеет большое значение для вирулентности энтерококков. Цитолизин выделяется при достижении большой концентрации бактерий, поскольку его секреция регулируется по механизму кооперативной чувствительности. К остальным факторам вирулентности относятся субстанция агрегации, желатиназа, внеклеточные радикалы кислорода и внеклеточный поверхностный протеин.

Устойчивость к антибактериальным средствам. Энтерококки высокоустойчивы к цефалоспоринам и полусинтетическим пенициллинам (например, нафциллину, оксациллину, метициклину), умеренно устойчивы к пенициллинам с широким спектром (тикарциллину, карбенициллину). Из β-лактамных антибиотиков против энтерококков наиболее активны ампициллин, имипенем и бензилпенициллин. Любой препарат может оказаться бесполезным, если используется в виде монотерапии при тяжелых инфекциях, когда необходимо создать бактерицидную концентрацию. Некоторые штаммы *E. faecalis* продуцируют β-лактамазу, сходную с выделяемой стафилококками (ген этого фермента находится в плазмиде). Эти штаммы высокоустойчивы к пенициллинам, поэтому для лечения используют комбинацию пенициллина с ингибитором β-лактамазы либо применяют имипенем или ванкомицин.

Всем энтерококкам изначально присуща низкая устойчивость к аминогликозидам, так как послед-

ние плохо проникают сквозь бактериальную стенку (бокс 239.1). Комбинация аминогликозидов с антибиотиками (β-лактамные, гликопептидные), разрушающими бактериальную стенку, увеличивает их проникновение внутрь энтерококков, что ведет к синергичному бактерицидному действию. Однако некоторые штаммы высокоустойчивы к аминогликозидам (МПК > 2000 мкг/мл), поскольку могут изменять или инактивировать данные антибиотики. На высоко- и некоторые умеренноустойчивые штаммы комбинация аминогликозидов с антибиотиками, разрушающими клеточную стенку, не оказывает синергичного действия.

◆ **Бокс 239.1.** Устойчивость энтерококков к антимикробным средствам

Закодированная в хромосоме
- Аминогликозиды (низкая)
- β-лактамные антибиотики (особенно полусинтетические пенициллины и цефалоспорины)
- Триметоприм/сульфаметоксазол
- Клиндамицин (низкая)

Приобретенная
- Аминогликозиды (высокая)
- Хлорамфеникол
- Эритромицин
- Клиндамицин (высокая)
- Хинолоны
- Пенициллины (β-лактамаза)
- Тетрациклины
- Ванкомицин
- Стрептограмины
- Оксазолидиноны

Описаны штаммы энтерококков, устойчивые почти к любым антибиотикам, включая тетрациклины, макролиды и хлорамфеникол. Поэтому всегда следует исследовать чувствительность энтерококков к антибиотикам. *In vitro* энтерококки чувствительны к триметоприм/сульфаметоксазолу, однако *in vivo* этот препарат малоэффективен и не должен использоваться при энтерококковых инфекциях в качестве основного.

Ванкомицин всегда считался средством, действующим на штаммы энтерококков с множественной устойчивостью, но все чаще стали встречаться штаммы, резистентные к нему и другим гликопептидным антибиотикам, включая тейкопламин и даптомицину. Описана как высокая, так и умеренная устойчивость *E. faecalis* и *E. faecium*. Высокая устойчивость (МПК > 64 мкг/мл) обычно обусловлена наличием плазмидного гена *vanA*, который может передаваться при конъюгации. Высокая устойчивость чаще встречается у *E. faecium*, однако она приобретает все большую распространенность и среди *E. faecalis*. Умеренная устойчивость (МПК 8–256 мкг/мл) связана с хромосомным гомологом *vanA* — геном *vanB*. Штаммы, содержащие ген *vanB*, умеренно устойчивы к ванкомицину и чувствительны к тейкопланину, однако в процессе лечения их устойчивость может повышаться.

Клинические проявления. Педиатру обычно приходится сталкиваться с энтерококковыми инфекциями у новорожденных. Тем не менее данные инфекции все чаще встречаются и у детей более старшего возраста. В большинстве случаев инфекции возникают на фоне повреждения физиологических барьеров — кожи, слизистой оболочки ЖКТ, мочевых путей. К факторам риска также относятся длительное пребывание в стационаре, сосудистые катетеры, применение антибиотиков в анамнезе и иммунодефицит.

Инфекции новорожденных. До 15% случаев бактериемии и септицемии у новорожденных имеют энтерококковую этиологию. Энтерококки вызывают два типа инфекций новорожденных — ранние и поздние (в этом они сходны со стрептококками группы В). Ранние инфекции (возникающие до 7-го дня жизни) напоминают септицемию, вызванную стрептококками группы В, но протекают менее тяжело. Энтерококковый сепсис с ранним началом обычно возникает у доношенных новорожденных без сопутствующих заболеваний. Для поздних инфекций (возникающих на 7-й день и позднее) определены факторы риска. Это глубокая недоношенность, наличие внутривенных катетеров, некротический энтероколит и операции на брюшной полости. Проявления поздних инфекций тяжелее, чем ранних, и включают апноэ, брадикардию и нарушения функции дыхания. Нередко у таких больных имеются и местные инфекции (абсцессы волосистой части головы, катетерная инфекция). Летальность колеблется от 6% при септицемии с ранним началом до 15% при поздних инфекциях на фоне некротического энтероколита.

Изредка энтерококки становятся причиной менингита. Обычно менингит развивается как осложнение септицемии, что особенно характерно для новорожденных. В других случаях (при наличии

дефектов нервной трубки или ликвороотводящего шунта) энтерококки достигают ЦНС контактным путем. Изменения в СМЖ при энтерококковом менингите выражены минимально.

Инфекции у детей более старшего возраста. Энтерококки редко вызывают инфекции мочевых путей у здоровых детей, но они служат причиной примерно 15% внутрибольничных инфекций мочевых путей как у детей, так и взрослых. Главным фактором риска внутрибольничных инфекций считаются постоянные мочевые катетеры. Энтерококки часто высеваются при инфекциях органов брюшной полости, развившихся вслед за перфорацией кишки или операцией. Значимость энтерококков при инфекциях органов брюшной полости, вызванных полимикробной флорой, неясна. Тем не менее при наличии в смешанной микрофлоре энтерококков летальность увеличивается. У детей энтерококки реже становятся причиной бактериемии и эндокардита, чем у взрослых. К предрасполагающим факторам относятся постоянные центральные венозные катетеры, иммунодефициты, а также пороки сердца и сосудов.

Лечение. Следует помнить, что энтерококки часто устойчивы к антибактериальным средствам. Небольшие местные инфекции у лиц с нормальным иммунитетом, как правило, можно лечить только ампициллином. Препараты, содержащие ингибиторы β-лактамазы (клавулановая кислота или сульбактам), имеют преимущество лишь в отдельных случаях, когда резистентность энтерококков обусловлена выработкой β-лактамазы. При неосложненных инфекциях мочевых путей эффективен нитрафурантоин, если возбудитель чувствителен к этому препарату.

Системные инфекции (сепсис, менингит, эндокардит) обычно лечат комбинацией бензилпенициллина или ампициллина с аминогликозидом, если штамм чувствителен к этим антибиотикам. При аллергии к пенициллинам их заменяют на ванкомицин, однако его необходимо сочетать с аминогликозидом, поскольку ванкомицин не оказывает бактерицидного действия. Эндокардит, вызванный высокоустойчивыми к аминогликозидам энтерококками, может рецидивировать даже после длительной антибиотикотерапии. Для лечения такого эндокардита у взрослых предложено вводить большие дозы пенициллина в виде непрерывной инфузии, но даже в этом случае может потребоваться протезирование клапана. При катетерной бактериемии, вызванной энтерококками, катетер практически всегда удаляют.

Энтерококки, устойчивые к ванкомицину. Лечение тяжелых инфекций, вызванных штаммами с множественной устойчивостью (в том числе к ванкомицину), представляет собой очень сложную задачу. Квинупристин-далфопристин — комбинированный стрептограминовый антибиотик, который блокирует синтез бактериальных белков на двух различных стадиях. Этот антибиотик активен против большинства штаммов *E. faecium*, включая высокоустойчивые к ванкомицину. *In vitro* к квинупристину-далфопристину чувствительно приблизительно 90% штаммов *E. faecium*. Следует подчеркнуть, что квинупристин-далфопристин не действует на *E. faecalis*, поэтому его нельзя использовать в качестве монотерапии при инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой, до тех пор пока методом посева не будет исключено присутствие *E. faecalis*. Клинические исследования показали, что квинупристин-далфопристин эффективен и хорошо переносится детьми. Описано развитие устойчивости к квинупристину-далфопристину, но это случается редко.

Линезолид — оксазолидиноновый антибиотик, ингибирующий синтез белка, — оказывает бактериостатическое действие на *E. faecium* и *E. faecalis*, в том числе на устойчивые к ванкомицину штаммы. Положительную реакцию на линезолид удается получить более чем в 90% случаев, даже при бактериемии и сепсисе. Существуют описания единичных случаев, когда препарат с успехом применялся при менингите, вызванном устойчивыми к ванкомицину энтерококками. Как и к прочим антибиотикам, к линезолиду может возникнуть устойчивость. Зарегистрировано внутрибольничное распространение устойчивых к нему штаммов.

Профилактика. Профилактика энтерококковых инфекций заключается в раннем удалении мочевых и венозных катетеров, а также в иссечении некротических тканей. Колонизацию энтерококками, устойчивыми к ванкомицину, можно надежно предотвратить, если регулярно брать посевы, разделить больных и пациентов на группы, обязательно использовать халаты и перчатки. К сожалению, данные микроорганизмы способны сохраняться на предметах (например, на стетоскопах), что затрудняет борьбу с их распространени-

ем в лечебном учреждении. Чтобы предотвратить возникновение и распространение микроорганизмов, устойчивых к ванкомицину, Центр по контролю заболеваемости разработал серию рекомендаций по разумного ограничению использования ванкомицина.

Литература

Bonten M. J., Willems R., Weinstein R. A. Vancomycin–resistant enterococci. Why are they here, and where do they come from. Lancet Infect Dis 2001; 1: 314–25.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44 (RR–12): 1–130.

Gray J. W., George R. H. Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children's hospital. J Hosp Infect 2000; 45: 11–8.

Linden P. K. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. Drugs 2002; 62: 425–41.

Malik R. K., Montecalvo M. A., Reale M. R. et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 352–6.

Moellering R. C. Quinupristin/dalfopnstm Therapeutic potential for vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 25–30.

Murray B. E., Weinstock G. M. Enterococci New aspects of an old organism. Proc Assoc Am Physicians 1999; 111: 328–34.

Ostrowsky B. E., Trick W. E., Sohn A. H. et al Control of vancomycin-resistant Enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med 2001; 344: 1427–33.

Ray A. J., Hoven C. K., Taub T. F. et al. Nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from surfaces. JAMA 2002; 287: 1400–1.

Sitges-Serra A., Lopez M. J., Girvent M. et al. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. Br J Surg 2002; 89: 361–76.

Sohn A. H., Garrett D. O., Sinkowitz-Cochran R. L. et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients Results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001; 139: 821–7.

Zachary K. C., Bayne P. S., Morrison V. J. et al. Contamination of gowns, gloves and stethoscopes with vancomycin-resistant enterococci. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 560–7.

Zeana C., Kubin C. J., Della-Latta P. et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully managed with linezolid. Case report and review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 33: 477–82.

Глава 240
Дифтерия

Сара С. Лонг (Sarah S. Long)

Дифтерия — это острая инфекция, возбудителем которой служит *Corynebacterium diphtheriae*; важную роль в развитии заболевания играет токсин. Дифтерия стала первой инфекционной болезнью, побежденной с использованием достижений микробиологии, иммунологии и общественной гигиены: из самой распространенной причины смерти детей в странах Запада в начале XX в. дифтерия превратилась в редкое заболевание. Однако данный успех непрочен, об этом напомнил ряд недавних вспышек дифтерии, указывающих на то, что и в эру вакцинации и глобализации необходимо последовательно соблюдать те же самые принципы здравоохранения.

Этиология. *Corynebacterium spp.* — аэробные полиморфные грамположительные палочки, лишенные капсулы и не образующие спор. Большинство *Corynebacterium spp.* неподвижно. Данные бактерии нетребовательны к питательной среде; для их выделения используются селективные среды (например, кровяной агар с добавкой цистина и теллурита), подавляющие рост других микроорганизмов. Кроме того, теллурит придает колониям *C. diphtheriae* серый или черный цвет. *C. diphtheriae* подразделяют на три биотипа (*mitis*, *gravis* и *intermedius*), каждый из которых способен вызывать дифтерию. Биотипы различаются по морфологии колоний, способности вызывать гемолиз и ферментативным реакциям. Ген, обусловливающий способность вырабатывать экзотоксин, переносится бактериофагом, вызывающим лизогенную конверсию *C. diphtheriae*. Токсин необходим для развития заболевания, но не для жизнедеятельности бактерий. Природные нетоксигенные штаммы *C. diphtheriae* после внесения токсигенного штамма приобретают способность продуцировать токсин и вызывать дифтерию. Присутствие токсина можно обнаружить как *in vitro* с помощью реакции иммунопреципитации в агаре (тест Элека) или ПЦР, так и *in vivo* (на морских свинках) с помощью реакции нейтрализации токсина. По типу колоний, микроскопической картине и биохимическим тестам различить токсигенные и нетоксигенные штаммы невозможно.

Эпидемиология. В отличие от повсеместно распространенных *коринеформных бактерий* (*дифтероидов*) *C. diphtheriae* способна размножаться лишь на слизистых оболочках и коже человека. Инфекция распространяется преимущественно воздушно-капельным путем с отделяемым из дыхательных путей или контактным путем при соприкосновении с секретом дыхательных путей или экссудатом с пораженной кожи. Важную роль в распространении *C. diphtheriae* играют носители, у которых возбудитель находится в дыхательных путях. В местностях с высокой распространенностью дифтерии токсигенные штаммы могут обнаруживаться у 3–5% здоровых лиц, но при низкой заболеваемости дифтерией носительство встречается очень редко. Дифтерия кожи и носительство *C. diphtheriae* на коже представляют собой скрытый резервуар заболевания. В пыли и на предметах *C. diphtheriae* сохраняет жизнеспособность до 6 мес., однако это имеет меньшее эпидемиологическое значение. Возможность передачи инфекции с загрязненным молоком, а также пищей, которую готовил больной или носитель, доказана либо предполагается.

В 1920-е годы в США ежегодно регистрировалось свыше 125 000 случаев дифтерии, 10 000 человек умерло от этой болезни. Наиболее высокой была летальность у детей младшего возраста и пожилых. В 1921–1924 гг. дифтерия была лидирующей причиной смерти детей 2–14 лет в Канаде. Затем началось снижение заболеваемости, а с началом широкомасштабного применения дифтерийного анатоксина (в США это произошло после Второй мировой войны) заболеваемость дифтерией стала непрерывно уменьшаться; особенно значительное падение заболеваемости отмечалось в конце 1970-х годов. С тех пор в США регистрируется не более 5 случаев дифтерии в год, а эпидемии дифтерии дыхательных путей стали историей. В Европе наблюдается похожая ситуация.

Несмотря на то что в мире заболеваемость дифтерией в целом уменьшилась, во многих развивающихся странах эта инфекция распространена широко. Когда дифтерия представляла эпидемическую опасность, ей заболевали преимущественно дети и подростки до 15 лет. После внедрения вакцинации против дифтерии наибольшему риску подвергаются взрослые, которые не соприкасались с токсигенными штаммами *C. diphtheriae* в естественных условиях и не получали полноценную ревакцинацию. Так, в США в 1980-е годы было зарегистрировано 27 спорадических случаев дифтерии, 70% заболевших были старше 25 лет. Наиболее крупная с 1960-х годов вспышка дифтерии в развитых странах произошла в 1990–1996 гг. и охватила республики бывшего СССР. Всего заболело более 150 000 человек в 14 странах. Свыше 60% заболевших были старше 14 лет. Летальность варьировала от 3 до 23% в зависимости от страны. В основе данного всплеска заболеваемости лежали следующие причины: большое число взрослых без иммунной зашиты, сокращение вакцинации детей, миграция населения, скученное проживание, а также отсутствие адекватных мер на ранней стадии эпидемии. Туристы из бывших советских республик занесли дифтерию во многие страны Европы.

Большинство доказанных случаев дифтерии дыхательных путей в США вызвано привозными токсигенными штаммами *C. diphtheriae*, хотя доказано, что и в США, и Канаде, несмотря на низкую заболеваемость, по меньшей мере 25 лет сохраняются собственные токсигенные штаммы. Единственный способ предотвратить серьезное заболевание, вызванное как привозными, так и местными штаммами *C. diphtheriae*, — это вакцинация.

Минимальный протективный уровень токсиннейтрализующих антител составляет 0,01–0,1 МЕ/мл (более точные цифры не определены). Во время вспышек дифтерии у 90% больных с клиническими проявлениями дифтерии уровень антител не достигает 0,01 МЕ/мл, а у 92% носителей он превышает 0,1 МЕ/мл. Серологические исследования, проведенные с США и Западной Европе, где практически все дети вакцинированы, показали, что у 25–60% взрослых содержание токсиннейтрализующих антител не достигает протективного уровня; а у пожилых отмечаются совсем низкие уровни антител.

Дифтерия кожи была редкостью во времена широкого распространения дифтерии, однако среди спорадических случаев, зафиксированных в США к 1975 г. эта форма инфекции составила более 50%. Дифтерия кожи, в отличие от инфекции слизистых оболочек, протекает вяло, возбудитель выделяется более длительное время, загрязнение окружающий среды выражено сильнее, а инфицирование глотки и кожи у лиц, состоящих в тесном контакте, происходит чаще. К развитию вспышек предрасполагают бездомность, перенаселенность, нищета, алкоголизм, несоблюдение правил гигиены, пользование загрязненными предметами, наличие дерматозов

и внесение новых штаммов возбудителя извне. Дифтерия кожи более не рассматривается как болезнь тропического или субтропического климата. Так, среди новорожденных в Сиэтле (штат Вашингтон) с 1971 по 1982 г. зарегистрировано 1100 случаев инфекций, возбудителем которых стала *C. diphtheriae*. В 86% случаев поражалась кожа; у 40% новорожденных были высеяны токсигенные штаммы *C. diphtheriae*. Дифтерия кожи — важный резервуар токсигенных штаммов *C. diphtheriae* в США. Нередко вслед за привозным случаем дифтерии кожи возникают спорадические случаи дифтерии дыхательных путей. Тем не менее Центр по контролю заболеваемости с 1980 г. исключил выделение *C. diphtheriae* с кожи из ежегодных статистических отчетов. Это было сделано для того, чтобы сосредоточить внимание на дифтерии дыхательных путей, при которой сильнее выражена интоксикация и которая может осложниться острой обструкцией дыхательных путей.

Патогенез. Инфекции кожи и слизистых оболочек могут вызываться как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами *C. diphtheriae*. Изредка местная инфекция возникает на фоне бактериемии. *C. diphtheriae* обычно остается в верхних слоях кожи или слизистой оболочки дыхательных путей, приводя к местной воспалительной реакции. Основной фактор вирулентности — мощный экзотоксин, который представляет собой полипептид с молекулярной массой 62 кДа. Экзотоксин ингибирует синтез белка и вызывает местный некроз. Через несколько дней от начала инфекции дыхательных путей на пораженных слизистых оболочках образуется плотная пленка (*псевдомембрана*), состоящая из некротизированных тканей, бактерий, эпителиальных клеток, фибрина, лейкоцитов и эритроцитов. Пленка имеет серовато-коричневый цвет, удаляется с трудом, при этом обнажается кровоточащая эрозированная подслизистая основа. Ранним признаком местного действия токсина служит паралич нёба и гортаноглотки. Всасывание токсина ведет к канальцевому некрозу, тромбоцитопении, кардиомиопатии и демиелинизации нервов. Поскольку кардиомиопатия и демиелинизация возникают через 2–10 нед. после инфекции кожи или слизистых оболочек, по-видимому, их развитие опосредовано иммунными механизмами.

Клинические проявления. На клиническую картину дифтерии влияет локализация очага инфекции, уровень иммунитета, а также выработка токсина и поступление его в системный кровоток.

Дифтерия дыхательных путей. Согласно классическому описанию 1400 случаев дифтерии в Калифорнии в 1954 г., первичный очаг инфекции в 94% случаев находился на миндалинах или в глотке, реже — в полости носа или гортани. Местные признаки воспаления возникали в среднем через 2–4 дня от заражения. Дифтерия носа (эта локализация наиболее часта у грудных детей) проявляется эрозивным ринитом с образованием пленок. Отделяемое из носа серозно-кровянистое или гнойное. Характерно возникновение неглубоких язв вблизи носовых ходов и на верхней губе. Что касается дифтерии зева, то ее распространенным ранним симптомом служит першение или боль в горле. Лихорадка наблюдается лишь у 50% больных, еще реже отмечается дисфагия, охриплость, общее недомогание и головная боль. Глотка умеренно гиперемирована; позднее на одной или обеих глоточных миндалинах появляются пленки, которые могут распространяться на нёбный язычок, мягкое нёбо, заднюю стенку ротоглотки, гортанную часть глотки и надгортанник. Отек мягких тканей и увеличение лимфатических узлов обусловливают появление *«бычьей шеи»* (признак токсической дифтерии зева). Чем шире местное распространение инфекции, тем сильнее выражены слабость, отек шеи и тем выше летальность. Смерть наступает от обструкции дыхательных путей или осложнений, вызванных действием токсина.

Отличить дифтерию от экссудативного фарингита, вызванного стрептококками группы А или вирусом Эпштейна–Барр, можно по наличию кожистых пленок, которые плотно соединены с подлежащими тканями и распространяются за пределы зева, а также дисфагии и частому отсутствию лихорадки. Дифференциальную диагностику с ангиной Венсана, инфекционным флебитом и тромбозом яремной вены, а также с воспалением слизистых оболочек на фоне противоопухолевой химиотерапии обычно проводят по клинической картине. Дифтерия гортани, трахеи и бронхов может быть первичной или возникать в результате распространения дифтерии зева. Ключом к постановке диагноза служит охриплость, стридор, одышка и лающий кашель. Дифференциальный диагноз проводят с бактериальным эпиглоттитом, тяжелым вирусным ларинготрахеобронхитом и стафилококковым или стрептококковым трахеитом. Диаг-

ноз дифтерии гортани частично основывается на скудости других симптомов, однако главный признак — плотно спаянные с подлежащими тканями пленки, видимые во время ларингоскопии и интубации.

При дифтерии гортани высок риск смерти от удушья, причиной которого служит отек мягких тканей или обструкция дыхательных путей отслоившейся пленкой. Интубация (или трахеостомия) и удаление пленок часто спасают жизнь, но обструкция дыхательных путей нередко рецидивирует. Кроме того, неизбежны осложнения из-за системного действия токсина.

Дифтерия кожи. Классическая дифтерия кожи — вялая, непрогрессирующая инфекция. На коже появляется неглубокая незаживающая язва, покрытая коричневато-серой пленкой. Дифтерию кожи не всегда можно отличить от стрептококкового или стафилококкового импетиго, более того, эти заболевания нередко сочетаются. Как правило, дифтерия развивается в результате инфицирования участков кожи, пораженных дерматозами, мелких травм, ожогов, укусов или импетиго. Конечности страдают намного чаще, чем туловище или голова. Для дифтерии кожи характерны боль, гиперемия и наличие отделяемого. Местная гипер- или гипестезия встречаются редко. Инфекция дыхательных путей (бессимптомная или сопровождающаяся клиническими проявлениями) и осложнения, обусловленные действием токсина, отмечаются у небольшой части больных. Так, в Сиэттле миокардит, невропатия или обструкция дыхательных путей развились у 21% взрослых с клинически явной дифтерией носа или зева (независимо от наличия сопутствующей дифтерии кожи) и лишь у 3% — с изолированной дифтерией кожи. Всем из них при госпитализации было введено по меньшей мере 20 000 МЕ противодифтерийной лошадиной сыворотки.

Другие локализации инфекции. Изредка *C. diphtheriae* поражает кожу уха (наружный отит), слизистые оболочки глаза (гнойный и язвенный конъюнктивит) или половых органов (гнойный и язвенный вульвовагинит). От других бактериальных и вирусных инфекций указанных органов дифтерия отличается склонностью к изъязвлению и образованию пленок, при отделении которых обнажается кровоточащая подслизистая основа. Изредка *C. diphtheriae* служит причиной септицемии; все подобные случаи заканчиваются смертью. Возможны также спорадические случаи дифтерийного эндокардита. У у наркоманов, употребляющих инъекционные наркотики, эндокардит может принимать групповой характер. Входными воротами инфекции, по-видимому, служит кожа. Почти все штаммы оказывались нетоксигенными. Сообщалось также о единичных случаях гнойного артрита у детей и взрослых, вызванного нетоксигенными штаммами *C. diphtheriae*. Таким образом, если в органах или тканях, в норме лишенных микрофлоры, обнаружены коринеформные бактерии, то не следует считать, что их присутствие обусловлено случайным загрязнением. Окончательный вывод можно сделать лишь после внимательного анализа клинической картины.

Токсическая кардиомиопатия. Это осложнение развивается примерно у 10–25% больных дифтерией. Токсическая кардиомиопатия обусловливает 50–60% летальных исходов. Симптомы миокардита, даже еле заметные, удается выявить у большинства больных, особенно у пожилых, однако риск тяжелых осложнений прямо пропорционален распространенности и тяжести дифтерии зева, а также времени, прошедшему до введения противодифтерийной сыворотки. В типичном случае первые признаки миокардита появляются на 2–3-й неделе болезни, в период разрешения инфекции зева. Тем не менее поражение сердца может развиться остро на 1-й неделе болезни (в этом случае вероятность летального исхода очень высока) или же возникнуть исподволь и проявиться лишь на 6-й неделе. У больных дифтерией часто встречается тахикардия, не соответствующая температуре тела. В ее основе может лежать как токсическое поражение сердца, так и дисфункция вегетативной нервной системы. Сравнительно часто наблюдается удлинение интервала *P–R*, изменения сегмента *ST* и зубца *T* на ЭКГ. Описано также развитие дилатационной или гипертрофической кардиомиопатии (по данным ЭхоКГ). Возможны различные нарушения ритма и проводимости (атриовентрикулярная блокада I, II и III степени, атриовентрикулярная диссоциация и желудочковая тахикардия), в том числе прогрессирующие. Развитие сердечной недостаточности с клиническими проявлениями может быть как постепенным, так и острым. Распространенность некроза миокарда отражает активность АсАТ в сыворотке крови. Тяжелые нарушения проводимости и ритма — плохой прогностический признак. При гистологическом иссле-

дования ткани сердца умерших больных находят ограниченный либо, наоборот, диффузный некроз миокарда и признаки острого воспаления. Обычно токсическая кардиомиопатия завершается полным выздоровлением, однако тяжелые нарушения проводимости могут сохраняться пожизненно.

Токсическая невропатия. Тяжесть неврологических нарушений прямо пропорциональна распространению первичной инфекции. В развитии невропатии выделяют несколько стадий. Такие распространенные нарушения, как гиперестезия и паралич мягкого нёба, возникают остро или в течение 2–3 нед. от развития инфекции зева. Вслед за ними могут появиться парезы языкоглоточного, гортанного и лицевого нервов, которые проявляются гнусавостью и дисфагией. У таких больных высок риск смерти из-за аспирации. Для 5-й недели заболевания характерно развитие паралича глазодвигательного нерва и нарушение аккомодации, которые приводят к косоглазию и нечеткости зрения. Симметричная полиневропатия появляется через 10 дней — 3 мес. после дифтерии зева и характеризуется преимущественно двигательными нарушениями. Сухожильные рефлексы ослабляются. Обычно мышечная слабость возникает в дистальных отделах конечностей и распространяется проксимально, реже встречается обратное. На этой стадии клинические проявления и изменения в СМЖ неотличимы от наблюдаемых при синдроме Гийена–Барре. Возможен паралич диафрагмы. В большинстве случаев наступает полное выздоровление. Изредка через 2–3 нед. от начала дифтерии вследствие нарушения функции сосудодвигательного центра возникает артериальная гипотония или сердечная недостаточность.

Диагностика. Отделяемое из носа и зева, а также из любых других очагов поражения кожи и слизистых оболочек, кусочек пленки и вместе с экссудатом направляют на посев. Сотрудников лаборатории предупреждают о подозрении на дифтерию, чтобы материал был посеян на селективную среду. *C. diphtheriae* устойчива к высушиванию, поэтому, если лаборатория расположена далеко, тампон с материалом можно поместить в специальную упаковку, содержащую силикагель. Исследование мазков методом окраски по Граму или иммунофлюоресцентного окрашивания малонадежно. После выделения культуры коринеформных бактерий уточняют их вид, а при обнаружении *C. diphtheriae* определяют токсигенность и чувствительность к антибактериальным средствам.

Лечение. Основное средство для лечения дифтерии — это противодифтерийная антитоксическая сыворотка. Ее вводят по клиническим показаниям, поскольку она нейтрализует лишь свободный токсин и любая задержка снижает ее эффективность. Лошадиную противодифтерийную сыворотку в США можно получить лишь в Центре по контролю заболеваемости. Врач, подозревающий дифтерию, может круглосуточно связаться по телефону с дежурным в Центре по контролю заболеваемости. Противодифтерийная сыворотка вводится однократно. Доза определяется эмпирически и в зависимости от тяжести интоксикации, локализации и распространенности инфекции, а также от времени, прошедшего с начала заболевания, составляет 20 000–120 000 МЕ. Противодифтерийная сыворотка не действует на местные проявления дифтерии кожи, однако и в этом случае ее введение оправдано: она позволяет предотвратить осложнения, связанные с действием токсина. Носителям *C. diphtheriae* противодифтерийная сыворотка не показана. ВВИГ содержит низкие титры токсиннейтрализующих антител и польза от его применения при дифтерии не доказана.

Антибактериальная терапия преследует следующие цели: прекратить выделение токсина, остановить распространение инфекции и предупредить ее передачу другим людям. Обычно *in vitro C. diphtheriae* чувствительна к многим антибактериальным средствам, включая пенициллины, эритромицин, клиндамицин, рифампицин и тетрациклины. Тем не менее рекомендуется использовать только пенициллин или эритромицин. Эритромицин немного предпочтительнее пенициллина для борьбы с носительством *C. diphtheriae* в носоглотке. В группах населения, у которых широко применяется эритромицин, нередко обнаруживаются устойчивые к нему штаммы возбудителя. Эритромицин назначают внутрь или внутривенно каждые 6 ч (суточная доза 40–50 мг/кг, но не более 2 г), бензилпенициллин — внутримышечно или внутривенно каждые 5 ч (суточная доза 100 000–150 000 ЕД/кг), прокаинбензилпенициллин — внутримышечно каждые 12 ч (суточная доза 25 000–50 000 ЕД/кг). Необходимо подчеркнуть, что антибиотики не заменяют собой противодифтерийную сыворотку. Продолжительность антибиотикотерапии 14 дней, при дифтерии кожи иногда достаточно 7–10 дней. Эли-

минацию возбудителя необходимо подтвердить с помощью посевов, взятых из носа и зева (или с кожи) не ранее 24 ч после отмены антибиотиков. Необходимо получить не менее 2 отрицательных посевов. Если результат посева положителен, назначают эритромицин.

Больных дифтерией изолируют, пока не будет последовательно получено 2 отрицательных результата посевов. При дифтерии зева обеспечивают респираторную изоляцию, а при дифтерии кожи — контактную. Повреждения кожи тщательно промывают водой с мылом. В острую фазу дифтерии обязательно назначают постельный режим на 2 нед. и более (пока не минует риск кардиомиопатии). Уровень физической активности должен быть пропорционален выраженности интоксикации и поражения сердца.

Осложнения. При обструкции дыхательных путей пленками может потребоваться бронхоскопия или интубации и ИВЛ. Проявления миокардита и неврита ослабевают медленно, но в конце концов, как правило, исчезают полностью. Глюкокортикоиды не влияют на эти осложнения, поэтому назначать их не следует.

Прогноз. Прогноз при дифтерии определяется вирулентностью *C. diphtheriae* (наибольшую летальность дает биотип *gravis*), возрастом, состоянием иммунитета, локализацией инфекции и сроками введения противодифтерийной сыворотки. Большинство летальных исходов обусловлено обструкцией дыхательных путей (закупорка пленкой при дифтерии гортани или сдавление вследствие отека мягких тканей при токсической дифтерии), а также миокардитом.

Летальность при дифтерии дыхательных путей составляет почти 10% (эта цифра практически не менялась за последние 50 лет, однако во время вспышки дифтерии в Швеции в 1990-е годы летальность достигла 18%). После выздоровления рекомендует ввести дифтерийный анатоксин (по схеме первичной иммунизации или ревакцинации), поскольку не у всех больных после инфекции вырабатывается достаточное количество антител.

Профилактика. О всех случаях, подозрительных на дифтерию, обязательно сообщают в местные органы здравоохранения и в органы здравоохранения штата. Необходимо предупредить развитие дифтерии у контактных лиц, а также выявить источник инфекции и носителей, чтобы предотвратить ее дальнейшее распространение. Носительство дифтерии у лиц, проживающих совместно с больным, обнаруживается, по разным данным, в 0–25% случаев. Риск развития дифтерии при тесном контакте с больным составляет примерно 2%, а с носителем — 0,3%.

Контактные лица. Всех лиц, проживающих вместе с больным, а также контактировавших с ним (подразумевается как физический контакт, так и условия, способствующие передаче инфекции воздушно-капельным путем), тщательно наблюдают в течение 7 дней (такова максимальная продолжительность инкубационного периода). Берут посевы из носа, зева и со всех кожных поражений. Всем контактным лицам показана антибиотикопрофилактика независимо от того, проводилась ли им вакцинация или нет. Назначают эритромицин внутрь 4 раза в сутки (суточная доза 40–50 мг/кг, но не более 2 г) в течение 7 дней либо однократно внутримышечно вводят бензантибензилпенициллин (при массе тела до 30 кг — 600 000 ЕД, при большей массе — 1,2 млн ЕД). Эффективность антибиотикопрофилактики не доказана. Лицам, которым за последние 5 лет ревакцинация не проводилась, вводят дифтерийный анатоксин (выбор препарата зависит от возраста). Введение анатоксина также показано детям, получившим только 3 дозы вакцины. Если ребенок получил 1–2 дозы вакцины или сведений об иммунизации нет, проводят вакцинацию по полной схеме.

Носительство дифтерии. Как только факт носительства установлен, назначают 7-дневный курс антибиотиков. Если последний раз ревакцинация проводилась более года назад, вводят дифтерийный анатоксин. При колонизации дыхательных путей *C. diphtheriae* показана респираторная изоляция, кожи — контактная. Изоляцию прекращают, когда будет последовательно получено 2 отрицательных результата посева (материал необходимо брать не ранее чем через 24 ч после отмены антибиотиков).

Повторные посевы больным и носителям проводят не ранее чем через 2 нед. после окончания лечения. Если вновь обнаружена *C. diphtheriae*, назначают эритромицин внутрь в течение 10 дней, после чего посев повторяют. Если в данной местности встречаются штаммы *C. diphtheriae*, устойчивые к эритромицину, исследуют чувствительность возбудителя. Ни одно из антибактериальных средств не способно уничтожить *C. diphtheriae* у 100% носителей. По данным одного исследования, один

курс лечения завершается неудачей в 21% случаев. Носителям, а также контактным лицам, у которых нет симптомов заболевания, противодифтерийная сыворотка не показана, даже если они не получили надлежащий вакцинации. Распространение дифтерии в современных больницах случается редко. К контактным лицам следует относить лишь тех, кто соприкасался с отделяемым дыхательных путей или ротовой полости больного. Обследование лиц, нерегулярно контактировавших с больным или носителем, очень редко позволяет обнаружить носительство *C. diphtheriae* и поэтому не рекомендуется.

Вакцинация. Единственная эффективная профилактическая мера — это всеобщая иммунизация дифтерийным анатоксином на протяжении жизни, которая обеспечивает сохранение протективного уровня антител и снижает распространенность *C. diphtheriae* среди коренного населения. Хотя вакцинация и не предотвращает носительства токсигенных штаммов *C. diphtheriae* на коже или в дыхательных путях, она уменьшает местное поражение тканей, снижает число осложнений, вызванных токсином, и затрудняет передачу инфекции. Чтобы достичь коллективного иммунитета, необходимо вакцинировать не менее 70–80% населения.

Для приготовления анатоксина дифтерийный токсин обрабатывают формальдегидом, стандартизируют и абсорбируют на гидроксиде алюминия, который повышает иммуногенность. В США применяется две группы препаратов, различающиеся количеством анатоксина (оно измеряется во флоккулирующих единицах — ЛФ). Препараты для детей (например, DTaP, DT, DTP[1]) в 0,5 мл содержат 6,7–25,0 ЛФ анатоксина, препараты для взрослых (например, dT[2]) — не более 2 ЛФ. Препараты с высоким содержанием анатоксина вследствие своей высокой иммуногенности и минимальной реактогенности используются для первичной вакцинации, а также для ревакцинации детей до 7 лет. Чем больше возраст, тем выше реактогенность анатоксина. Поэтому начиная с 7 лет вакцинацию и ревакцинацию рекомендуется проводить препаратом, содержащим 2 ЛФ анатоксина (такая доза обеспечивает достаточную иммуногенность).

Для детей от 6 мес. до 7 лет схема вакцинации включает пять доз вакцины по 0,5 мл с высоким содержанием дифтерийного анатоксина: три дозы вводятся в 2, 4 и 6 мес., четвертая — через 6–12 мес после третьей. Ревакцинацию проводят в 4–6 лет (кроме случаев, когда четвертая доза вакцины была введена после достижения 4-летнего возраста). Для детей 7 лет и старше первичная вакцинация состоит из трех доз вакцины; интервал между первой и второй составляет 4–8 нед., между второй и третьей — 6–12 мес. Противопоказаниями к дифтерийному и столбнячному анатоксинам служат неврологические заболевания в анамнезе или тяжелые аллергические реакции на прошлое введение. У детей младше 7 лет, которым противопоказана иммунизация против коклюша, используют DT (АДС — *Примеч. пер.*). Ребенок, которому в возрасте до 1 года вводились DTaP, DTP или DT, должен до 6 лет получить 5 доз вакцины с высоким содержанием дифтерийного анатоксина. Если иммунизация начата позже 1 года жизни, первичная вакцинация включает 3 дозы вакцины с высоким содержанием анатоксина. Ревакцинацию проводят в 4–6 лет, за исключением случаев, когда третья доза вакцины получена после достижения 4 лет.

Ревакцинацию низкими дозами дифтерийного анатоксина начинают с 11–12 лет (не позже 16 лет) и повторяют каждые 10 лет. Вакцинацию против дифтерии проводят независимо от показаний к вакцинации против столбняка — только так можно обеспечить протективный уровень антител к дифтерийному токсину.

Данных о том, что дифтерийный анатоксин повышает риск эпилептических припадков, нет. Местные побочные эффекты не препятствуют повторному введению анатоксина. Вакцина dT иногда может вызвать реакцию гиперчувствительности по типу феномена Артюса или подъем температуры тела выше 39,4 °C; обычно это свидетельствует о высоком уровне антител к столбнячному токсину в сыворотке крови. Поэтому интервал между введениями вакцины dT не должен быть менее 10 лет, даже при высоком риске столбняка. Дифтерийный анатоксин можно применять одновременно с другими вакцинами. Так, выпускается конъюгированная вакцина против *Haemophilus influenzae*, содержащая дифтерийный анатоксин (PRP-D) или нетоксичный мутантный белок *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197} (HbOC). Однако введение этих вакцин не заменяет иммунизацию

[1] В России АКДС с субъединичным коклюшным компонентом, АДС, АКДС. — *Примеч. пер.*

[2] В России АДС-м. — *Примеч. пер.*

дифтерийным анатоксином и не влияет на его реактогенность.

Литература

Bisgard K. M., Hardy I. R., Popovic T. et al. Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. Am J Public Health 1998; 88: 787–91.

Centers for Disease Control and Prevention. Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 380.

Gupta R. K., Griffin P. Jr., Xu J. et al. Diphtheria antitoxin levels in US blood and plasma donors. J Infect Dis 1996; 173: 1493–7.

Kneen R., Giao P. N., Solomon T. et al. Penicillin vs erythromycin in the treatment of diphtheria. Clin Infect Dis 1998; 27: 845–50.

Marston C. K., Famieson F., Cahoon F. et al. Persistence of a distinct *Corynebacterium diphtheriae* clonal group within two communities in the United States and Canada where diphtheria is endemic. J Clin Microbiol 2001; 1586–90.

Scheifele D. W., Dobson S., Kallos A. et al. Comparative safety of tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in grades 6 and 9. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1121–6.

Vitek C. R., Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union. Re-emergence of a pandemic disease. Emerg Infect Dis 1998; 4: 539–50.

Глава 241
Листериоз

Роберт С. Балтимор
(Robert S. Baltimore)

Род *Listeria* насчитывает 7 видов, но возбудителем инфекций у человека, как правило, становится *Listeria monocytogenes*. Листерии широко распространены в природе и могут передаваться по пищевым цепочкам. Обычно источником заражения людей становятся животные. Листериоз чаще наблюдается новорожденных, стариков и лиц с ослабленным иммунитетом. Как правило, новорожденные заражаются от больных матерей или носителей этой инфекции. Во время вспышек листериоза заражение происходит алиментарным путем через неправильно приготовленные продукты или загрязненные овощи; преимущественно заболевают лица с ослабленным иммунитетом и пожилые.

Этиология. Бактерии рода *Listeria* представляют собой факультативно-анаэробные, подвижные грамположительные палочки, не образующие спор. Гибридизационный анализ ДНК позволил разделить *Listeria spp.* на две генетически разные группы. В первую группу входят непатогенные *L. murrayi* и *L. grayi*. Вторая группа содержит не вызывающие гемолиза *L. innocua* и *L. welshimeri*, а также гемолитические *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* и *L. ivanovii*. Последний вид патогенен в основном для животных. В подавляющем большинстве случаев возбудителем листериоза у человека и животных становится *L. monocytogenes*.

В эпидемиологических исследований *L. monocytogenes* типируют по термостабильному соматическому О-антигену и термолабильному жгутиковому Н-антигену, а также проводят фаготипирование, риботипирование и изоферментный электрофорез. Последний позволяет выявить клональную структуру популяций *L. monocytogenes*, а также проследить за распределением этих популяций между животными и человеком.

Предварительный вывод о том, что исследуемый микроорганизм — *L. monocytogenes*, можно сделать по *беспорядочному характеру движения* бактерий, биохимическим тестам, *росту в форме зонтика* при колотом посеве на полужидкую питательную среду, наличию гемолиза, а также по результатам CAMP-теста.

Эпидемиология. *L. monocytogenes* широко распространена в окружающей среде. Эпизоотии, вызванные *L. monocytogenes*, и ее носительство охватывают более 40 видов диких и домашних животных, а также 22 вида птиц. У крупных животных (овцы, крупный рогатый скот) *L. monocytogenes* вызывает выкидыши и базальный менингит. *L. monocytogenes* выделена из нечистот, силоса и почвы, где она может сохраняться более 295 сут. В целом в США заболеваемость составляет около 0,7 случаев на 100 000 населения, достигая у новорожденных 10 на 100 000, а у пожилых — 14 на 100 000. Несколько крупных вспышек листериоза было обусловлено заражением через продукты питания, в первую очередь через выдержанные мягкие сыры, неправильно пастеризованное молоко и молочные продукты, загрязненную сырую говядину, свинину, домашнюю птицу и готовые продукты из них, консервы, а также через овощи, выращенные на фермах, где в почву попадали фекалии домашних животных. Способность *L. monocytogenes* размножаться при

температуре 4 °С повышает риск заражения через выдержанные мягкие сыры и пищу, хранящуюся в холодильниках. Описана внутрибольничная передача инфекции от человека к человеку в отделениях для новорожденных и в роддомах (число заболевших было невелико). Спорадическая заболеваемость листериозом изучена плохо. Вероятно, человек заражается алиментарным или контактно-бытовым путем от другого человека либо от животных. Ветеринары и фермеры, которые ухаживают за больными животными, предрасположены к заражению кожным листериозом.

Как уже говорилось, большинство заболевших — это дети младшего возраста и пожилые. Согласно некоторым исследованиям, листериозом чаще болеют мужчины; в Северном полушарии заболеваемость повышается в конце лета. Листериоз обычно встречается у новорожденных и беременных либо у лиц со сниженным иммунитетом. Так, заболеваемость листериозом среди ВИЧ-инфицированных и пожилых выше в 100–300 раз (бокс 241.1).

◆ **Бокс 241.1.** Варианты инфекции, вызываемой *Listeria monocytogenes*

- Листериоз беременных
- Листериоз новорожденных
  - Ранний
  - Поздний
- Вспышки с алиментарным путем передачи инфекции
- Листериоз у детей и взрослых без сопутствующих заболеваний (встречается редко)
- Листериоз на фоне снижения иммунитета, обусловленного
  - гемобластозами
  - диффузными болезнями соединительной ткани
  - сахарным диабетом
  - ВИЧ-инфекцией
  - трансплантацией внутренних органов
  - ХПН и перитонеальным диализом
- Листериоз пожилых

Инкубационный период определен только для алиментарного пути заражения и составляет 21–30 дней. Носительство и выделение возбудителя с калом обнаруживается у 1% внешне здоровых лиц и у 5% работников скотобоен. Выделение возбудителя продолжается недолго (менее 1 мес.).

Патогенез. *L. monocytogenes* вызывает множественное поражение внутренних органов, но особенно характерно развитие гнойного менингита. В печени, легких, надпочечниках, почках, ЦНС и особенно плаценте возникает гранулематозное воспаление и формируются микроабсцессы. Согласно опытам на животных, листерии могут проникать через неповрежденную слизистую оболочку кишечника. Происходит ли это у человека, неизвестно.

Исследования внутри- и межклеточного распространения *L. monocytogenes* показали, что патогенез инфекции сложен. Описано 4 стадии: поглощение листерий клеткой, ускользание их из фагоцитарных вакуолей, образование центров полимеризации актиновых филаментов и проникновение в другую клетку. Определены гены, участвующие в каждой стадии; показано, что сингенные мутанты обладают сниженной вирулентностью. Наиболее изученный фактор вирулентности — *листериолизин*, вызывающий образование зоны гемолиза на плотных питательных средах, содержащих кровь. По-видимому, он также ответствен за лизис вакуолей. Проникновение листерий из клетки в клетку опосредовано полимеризацией актиновых филаментов, чувствительной к цитохалазину. В результате полимеризации на поверхности клетки появляются псевдоподии, в которых содержатся бактерии. Эти псевдоподии фагоцитируются соседними клетками, однако листериям удается высвободиться из вакуолей с двойной мембраной. Описанный механизм проникновения листерий из клетки в клетку предохраняет их от гуморального иммунитета. Именно этим объясняется тот факт, что для излечения от листериоза и развития иммунитета необходима активация макрофагов, опосредованная Т-лимфоцитами. Роль опсонинов в защите против инфекции неизвестна.

Клинические проявления. Проявления листериоза сильно зависят от возраста больного и путей инфицирования.

Листериоз беременных. Листериоз, развивающийся на ранних сроках беременности, изучен плохо. *L. monocytogenes* удается высеять как из плаценты, так и из тканей плода, полученных в результате самопроизвольного аборта. Во II и III триместрах листериоз обычно проявляется гриппоподобным заболеванием, которое может сопровождаться бактериемией и заражением содержимого матки. Листериоз беременных редко бывает тяжелым, однако описаны случаи менингита. При своевременной диагностике и лечении листериоза

беременность завершается рождением здорового ребенка. Следует заметить, что даже без лечения листериоза у матери плод инфицируется не всегда. В остальных случаях инфекция распространяется на плаценту и плод, что может привести к мертворождению или преждевременным родам. Летальность среди недоношенных новорожденных с листериозом достигает 50–90%. Признаки диссеминированной инфекции определяются уже при рождении, нередко имеется диффузная пустулезная сыпь. После родов листериоз у матери обычно разрешается даже без лечения, однако иногда возникает лихорадка и лохии становятся гнойными.

Листериоз новорожденных. Выделяют ранний и поздний листериоз новорожденных. Ранний развивается до 5-го дня жизни (обычно на 1–2-й) и чаще всего протекает в виде сепсиса. Поздний листериоз новорожденных возникает после 5-го дня жизни (в среднем на 14-й день), для него характерно развитие менингита (табл. 241.1). По своим основным характеристикам листериоз новорожденных напоминает инфекции, вызванные стрептококками группы В (см. гл. 237).

Таблица 241.1

Характерные особенности раннего и позднего листериоза новорожденных

Ранний листериоз (до 5-го дня жизни)	Поздний листериоз (после 5-го дня жизни)
Положительные результаты посева на *Listeria spp.* у матери	Посев *на Listeria spp.* у матери отрицателен
Акушерские осложнения	Беременность без осложнений
Преждевременные роды	Роды в срок
Низкий вес при рождении	Нормальный вес при рождении
Сепсис новорожденного	Менингит новорожденного
Средний возраст начала 1,5 дня	Средний возраст начала 14,2 дня
Летальность > 30 %	Летальность < 20 %
	Внутрибольничные вспышки

Причиной раннего листериоза новорожденных служит трансплацентарное или восходящее (из половых путей) распространение инфекции от матери. Обнаружена четкая взаимосвязь между наличием *L. monocytogenes* в половых путях и акушерскими осложнениями, преждевременными родами, а также сепсисом новорожденного с поражением многих органов, кроме ЦНС. Летальность при раннем листериозе составляет около 20–30%.

Эпидемиология позднего листериоза новорожденных изучена мало. Как правило, болезнь начинается позднее 5-го, но ранее 30-го дня жизни. Нередко заболевают дети, рожденные в срок. Симптомы листериоза у матери отсутствуют, посевы на *L. monocytogenes* у нее отрицательны. Поздний листериоз обычно проявляется гнойным менингитом. При адекватном лечении летальность составляет менее 20%.

Листериоз в постнеонатальный период. Чаще всего инфекция поражает детей со злокачественными опухолями или иммунодефицитами, однако изредка листериоз встречается и у детей без сопутствующих заболеваний. Как правило, развивается менингит, реже сепсис, еще реже — другое поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит, абсцесс головного или спинного мозга) либо инфекции прочих органов и тканей (гнойный артрит, остеомиелит, эндокардит, абсцесс печени, связанный с перитонеальным диализом перитонит). Часто наблюдаются симптомы поражения ЖКТ, однако неясно, обусловлены ли они кишечной инфекцией, поскольку путь передачи неизвестен.

Диагностика. Листериоз следует учитывать при дифференциальной диагностике инфекций у беременных, сепсиса и менингита у новорожденных, а также у детей со злокачественными опухолями, либо получающих иммуносупрессивную терапию, либо перенесших трансплантацию внутренних органов. Для подтверждения диагноза необходимо высеять *L. monocytogenes* из крови или СМЖ. Если подозревается внутриутробный листериоз, повлекший за собой преждевременные роды или ранний листериоз новорожденного, на посев направляют материал из шейки матки и влагалища родильницы, ткань плаценты (по возможности), а также лохии. Лабораторию необходимо предупредить о подозрении на листериоз, чтобы листерий не приняли за сходных с ними дифтероидов.

Желательно провести гистологическое исследование плаценты. *L. monocytogenes* можно обнаружить с помощью ПЦР, однако такие наборы еще не поступали в продажу. Серологическое исследование бесполезно.

Дифференциальная диагностика. Листериоз новорожденных клинически невозможно отличить от сепсиса или менингита, вызванного другими возбудителями. Вероятным признаком листериоза служит повышенное количество моноцитов в периферической крови. Моноцитоз и лимфоци-

тоз могут быть умеренными или выраженными. У детей, вышедших из периода новорожденности, инфекция ЦНС, вызванная *L. monocytogenes*, проявляется лихорадкой, головной болью, судорогами и симптомами раздражения мозговых оболочек. Характерно поражение ствола мозга. Количество лейкоцитов в крови нормальное или слегка повышенное. Изменения СМЖ различны; среди лейкоцитов преобладают нейтрофилы или моноциты, причем при последующих люмбальных пункциях число нейтрофилов снижается, а моноцитов нарастает. Уровень глюкозы в СМЖ обычно снижен пропорционально тяжести инфекции, а уровень белка умеренно увеличен. При листериозном менингите в 40–75% случаев удается высеять *L. monocytogenes* из крови. Поражение внутренних органов (эндокардит, остеомиелит, абсцесс печени), обусловленное *L. monocytogenes*, клинически тоже невозможно отличить от поражений, вызванных другими микроорганизмами. Что касается инфекций кожи, то рассматривать листерий в качестве вероятных возбудителей следует у лиц, контактировавших с животными, особенно с их эмбрионами или плодными оболочками.

Лечение. Поскольку устойчивые штаммы листерий появляются часто, выделенную культуру возбудителя обязательно исследуют на чувствительность к антибактериальным средствам. Средством выбора служит ампициллин или его комбинация с аминогликозидным антибиотиком (рекомендуется при тяжелых инфекциях). Ампициллин вводят внутривенно каждые 6 ч, суточная доза составляет 100–200 мг/кг, а при подозрении на менингит — 200–400 мг/кг. Аминогликозидный антибиотик вводят внутривенно каждые 8 ч, суточная доза 5–7,5 мг/кг. У новорожденных из-за более длительного периода полувыведения антибиотиков интервал между введениями увеличивают. Нередко возбудитель оказывается устойчивым к ампициллину, бензилпенициллину, эритромицину и тетрациклину (МБК более чем в 32 раза выше, чем МПК). Гентамицин снижает МБК. *L. monocytogenes* устойчива к цефалоспоринам, в том числе III поколения. Поэтому при эмпирическом лечении сепсиса или менингита у новорожденных цефалоспорины следует комбинировать с ампициллином, поскольку возбудителем инфекции может оказаться *L. monocytogenes*. В альтернативных схемах лечения используется ванкомицин, его комбинация с аминогликозидным антибиотиком, а также триметоприм/сульфаметоксазол и эритромицин. Обычно лечение продолжается 2–3 нед., а при наличии иммунодефицита или менингита — 3 нед. При эндокардите, абсцессе мозга и остеомиелите курс введения антибиотиков еще более длительный.

Прогноз. Листериоз, возникший на ранних сроках беременности, обычно приводит к выкидышу или мертворождению, однако описаны случаи рождения здорового ребенка. Данные о связи *L. monocytogenes* с повторными самопроизвольными абортами неубедительны. Более 50% детей, инфицированных внутриутробно и родившихся преждевременно, погибает. Летальность при раннем сепсисе новорожденных составляет 30%, при позднем листериозном менингите новорожденных — 15%, а при листериозе у детей более старшего возраста — менее 10% (если антибактериальная терапия начата своевременно). Листериозный менингит может оставить у детей неблагоприятные последствия в виде умственной отсталости, гидроцефалии или другой патологии ЦНС.

Профилактика. Чтобы избежать заражения, следует пастеризовать молочные продукты и соблюдать температурный режим приготовления пищи. Мясные продукты целесообразно подвергать термической обработке. Необходимо избегать употребления непастеризованных или неправильно приготовленных молочных продуктов, особенно выдержанных мягких сыров; сырого мяса и мясных полуфабрикатов, которые длительно хранились при температуре 4 °С, а также немытых овощей. Особенно важно соблюдать эти правила беременным и лицам со сниженным иммунитетом. Лицам со сниженным иммунитетом с профилактической целью можно назначить триметоприм/сульфаметоксазол. Залог нераспространения листериоза в родильных домах и отделения новорожденных — тщательное мытье рук.

Литература

Appleman M. D., Cherubin C. E., Heseltine P. N. R. et al. Susceptibility testing of *Listeria monocytogenes*. A reassessment of bactericidal activity as a predictor for clinical outcome. Diagn Microbiol Infect Dis 1991; 14: 311–7.

Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis 1997; 24: 1–9.

McLauchlin J. Human listeriosis in Britain, 1967–85, a summary of 722 cases. I. Listeriosis during pregnancy and in the newborn. II. Listeriosis in non-pregnant individuals, a changing pattern of infection and seasonal incidence. Epidemiol Infect 1990; 104: 181–9, 191–201.

Michelet C., Avril J. L., Cartier F. et al. Inhibition of intracellular growth of *Listeria monocytogenes* by antibiotics. Anhmicrob Agents Chemother 1994; 38: 438–46.

Mylonakis E., Hohmann E. L., Calderwood S. B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* — 333 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes form the literature. Medicine 1998; 77: 313–36.

Portnoy D. A., Chakraborty T., Goebel W. et al. Molecular determinants of *Listeria monocytogenes* pathogenesis. Infect Immun 1992; 60: 1263–7.

Schlech W. F. III. Foodbome listeriosis. Clin Infect Dis 2000; 31: 770–5.

Schuchat A., Swaminathan B., Broome C. V. Epidemiology of human listeriosis. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 169–83.

Skogberg K., Syrjanen J., Jahkola M. et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. Clin Infect Dis 1992; 14: 815–21.

Southwick F. S., Purich D. L. Intracellular pathogenesis of listeriosis. N Engl J Med 1996; 334: 770–6.

Глава 242

Актиномикоз

Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs), Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze)

Актиномицеты — это медленнорастущие грамположительные бактерии, которые входят в состав нормальной микрофлоры полости рта. Нитевидная форма придает актиномицетам сходство с мицелием гриба. *Актиномикоз* — инфекция, которая характеризуется хроническим воспалением (гранулематозным и гнойным), распространяющимся на окружающие ткани и приводящим к образованию многочисленных свищевых ходов. Как правило, актиномикоз поражает лицо, шею, органы грудной клетки, брюшной полости или женские половые органы.

Этиология. Основной возбудитель актиномикоза — *Actinomyces israelii*, далее следуют (в порядке убывания своей значимости) *Propionibacterium propionicum* (ранее она называлась *A. propionicum*), *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. europa*, *A. turicensis* и *A. radingae*. Кроме того, в этиологии актиномикоза может играть роль *Arcanobacterium pyogenes*, которую прежде относили к актиномицетам. Течение инфекции, вызванной *A. israelii*, часто утяжеляет *Actinobacillus actinomycetemcomitans* — тонкая грамотрицательная палочка. Эта бактерия входит в состав микрофлоры рта и может вызывать пародонтит. Из сопутствующей микрофлоры при актиномикозе нередко обнаруживаются *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae*.

Актиномицеты — анаэробы (факультативные или строгие), не образующие спор. Морфология их может быть различной — от сходной с дифтероидами до подобной мицелию. Актиномицеты входят в группу труднокультивируемых медленнорастущих бактерий *HACEK* (аббревиатура от *Haemophilus aphrophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*). Актиномицеты можно обнаружить в мокроте, гнойном экссудате и в тканях, удаленных во время операции или полученных на аутопсии. Мазки для микроскопии делают из гноя либо измельченных и смешанных со стерильным физиологическим раствором тканей. Окрашивание по Граму или по методике для кислотоустойчивых бактерий позволяет обнаружить возбудителя внутри характерных для актиномикоза *друз*. Для выращивания актиномицетов используется агар, приготовленный на сердечно-мозговом бульоне. Засеянные среды инкубируют при температуре 37 °C, 50 % в анаэробных условиях (95 % азота и 5 % углекислого газа), 50 % — в аэробных. Через 24–48 ч обнаруживается рост в виде нитчатых колоний. Колонии *A. israelii* имеют вид рыхлых масс или сплетения ветвящихся нитей в форме паука. Колонии *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *P. propionicus* выглядят похоже, и, чтобы различить данные микроорганизмы, применяют биохимические тесты.

Эпидемиология. Актиномикоз распространен по всему миру. Заболеваемость не зависит от возраста, пола, расы, времени года или профессии. Согласно исследованию, включившему 85 случаев актиномикоза, 27 % заболевших были моложе 20 лет, а 7 % — моложе 10 лет. У самого молодого больного актиномикоз развился в возрасте 28 дней. Источником заражения людей практически всегда служит эндогенная микрофлора. Обычно актиномикоз не является оппортунистической инфекцией, однако может встречаться у лиц, получавших глюкокортикоиды, больных лейкозами, ХПН, врожденными иммунодефицитами и ВИЧ-инфекцией. По данным одного исследования, у 81 из 181

больного актиномикозом в анамнезе имелось соматическое заболевание или операция.

Как правило, при актиномикозе выявляется полимикробная флора, даже если очаг инфекции изолирован от внешней среды. В крупном исследовании, включившем более 650 случаев актиномикоза, актиномицеты оказались единственными возбудителями только у одного больного. Наряду с ними чаще всего обнаруживались *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Haemophilus aphrophilus*.

Патогенез. Инфекция развивается после попадания возбудителя в ткани при травме или в легкие вследствие аспирации. Актиномикоз сопровождается хроническим гнойным воспалением, которое распространяется на окружающие ткани, и рубцеванием, гематогенная диссеминация наблюдается редко. В очаге поражения возникают плотные клеточные инфильтраты и множество абсцессов, сообщающихся с помощью свищевых ходов. Иногда очаг зарубцовывается, но и после этого инфекция может распространяться вдоль фасций, в результате чего в глубоко расположенных тканях образуются сообщающиеся фиброзированные свищевые ходы. Для актиномикоза характерно образование друз, которые при микроскопическом исследовании выглядят как скопления радиально расположенных эозинофильных нитей, окруженных слоем нейтрофилов.

Клетки *A. israelii* снабжены многочисленными фимбриями. Считается, что этот слой фимбрий обусловливает малую эффективность эндодонтического лечения.

Для актиномикоза типично поражение следующих анатомических областей (в порядке убывания): челюстно-лицевая, брюшная и грудная. Реже встречается иная локализация; при этом может вовлекаться любой орган. Актиномикоз необходимо дифференцировать с другими хроническими воспалительными заболеваниями: туберкулез, микоз, абдоминальная форма иерсиниоза, аппендицит, амебиаз, абсцесс печени, остеомиелит, нокардиоз и прочие хронические бактериальные инфекции.

Актиномицеты могут попадать в ткани при использовании внутриматочного контрацептива, что ведет к развитию актиномикоза половых органов или брюшной полости. Актиномикоз легких возникает после вдыхания или аспирации возбудителя, попадания в дыхательные пути загрязненных инородных тел или распространения инфекции из шейно-лицевого либо абдоминального очага. Очаг актиномикоза может симулировать опухоль. Для установления диагноза в таких случаях требуются инвазивные исследования.

Клинические проявления. Выделяют три основные формы актиномикоза — шейно-лицевой, легочный и абдоминальный (сюда же включают актиномикоз женских половых органов). Путь заражения при каждой из этих форм свой, однако наличие одной формы актиномикоза предрасполагает к развитию остальных. Наличие у ребенка актиномикоза указывает на нарушения иммунитета, чаще всего — на хроническую гранулематозную болезнь.

Шейно-лицевой актиномикоз. К развитию инфекции предрасполагают травмы слизистой оболочки рта или глотки, а также кариес. Как правило, у больных шейно-лицевым актиномикозом в анамнезе имеются операция на полости рта, стоматологические процедуры или травма полости рта. Обычно в мягких тканях появляется безболезненное плотное объемное образование, которое медленно увеличивается. Кожа над очагом поражения пронизана свищевыми ходами (рис. 242.1). Реже проявления шейно-лицевого актиномикоза напоминают острую гнойную инфекцию: быстро возникает болезненное флюктуирующее образование, окруженное плотным отеком. Затем появляются свищи, отделяемое которых содержит желтоватые крупинки — друзы. Эта разновидность актиномикоза сопровождается тризмом. На ранних стадиях поражаются только мягкие ткани, позднее могут присоединяться периостит, остеомиелит челюстей или околочелюстные абсцессы. Актиномикоз может распространяться по свищевым ходам на кости черепа, что иногда осложняется менингитом. Способность проникать сквозь мягкие ткани или даже кости служит ключевым отличительным признаком актиномикоза от нокардиоза. Шейно-лицевая форма актиномикоза обладает наиболее благоприятным прогнозом. Иссечение пораженных тканей и антибиотикотерапия обычно ведут к излечению.

Абдоминальный актиномикоз и актиномикоз женских половых органов. Предпосылкой к развитию абдоминального актиномикоза служит повреждение слизистой оболочки ЖКТ, поэтому у больных в анамнезе нередко имеется операция на органах брюшной полости, дивертикулит или аппендицит. Обычно абдоминальный актиномикоз развивается после перфорации органов ЖКТ или травмы живота. Диагноз абдоминального актино-



Рис. 242.1. Двухлетний мальчик с ВИЧ-инфекцией; на шее довольно давно образовался свищ, через который поступало гнойное отделяемое. Диагностирован шейно-челюстной актиномикоз

микоза и актиномикоза женских половых органов, как правило, ставится несвоевременно. Проявлениями абдоминального актиномикоза служат симптомы аппендицита (25% случаев) или язвы в различных отделах ЖКТ. При классическом варианте развития болезни вслед за аппендэктомией в илеоцекальной области появляется плотное объемное образование с неровной поверхностью, которое позднее размягчается и появляются свищи. Печень при абдоминальном актиномикозе вовлекается примерно в 15% случаев: в ней возникают одиночные или множественные абсцессы либо множественные мельчайшие инфильтраты. Течение болезни вялое, проявления напоминают туберкулезный перитонит: лихорадка с ознобами, ночная потливость и похудение. Из печени актиномикоз распространяется контактным или, реже, гематогенным путем. В последнем случае могут поражаться любые органы и ткани: мышцы, селезенка, почки, маточные трубы, яичники, матка, яички, мочевой пузырь, прямая кишка.

У женщин, пользующихся внутриматочным контрацептивом (особенно более 2–3 лет), повышен риск актиномикоза половых органов. Заболевание проявляется выделениями из половых путей, болью в животе или внизу живота, гиперполименореей, лихорадкой, объемным образованием таза.

Легочный актиномикоз. Эта форма актиномикоза не имеет специфичных клинических или рентгенологических проявлений. Легочный актиномикоз может выглядеть как эндобронхиальная инфекция, опухоль, диффузные инфильтраты или выпотной плеврит. Основные симптомы: лихорадка, продуктивный кашель, боль в груди и похудение. Часто инфекция распространяется в глубь тканей, может проникать сквозь стенку грудной клетки или диафрагму. В результате образуется множество свищей с гнойным отделяемым. Свищевые ходы ведут к мелким абсцессам. Актиномикоз легких может осложняться разрушением костей (ребер, грудины, тел позвонков). *A. odontolyticus* способен вызывать гнойный медиастинит у больных с трансплантированным легким. Изредка поражается нескольких долей легких. Подозрения в отношении актиномикоза укрепляются, если больной страдает кариесом зубов, в анамнезе у него имеется шейно-лицевой или абдоминальный актиномикоз, а развитию заболевания предшествовала аспирация, повреждение дыхательных путей токсичными веществами и попадание в них инородного тела. Актиномицеты могут инфицировать существующие полости в легких, что затрудняет диагностику. Для подтверждения диагноза исследуют отделяемое из свищей на присутствие друз и направляют его на посев. Обнаружение актиномицетов в мокроте или материале, полученном во время бронхоскопии, затрудняет диагностику, поскольку эти микроорганизмы входят в состав нормальной микрофлоры полости рта. Дифференциальную диагностику легочного актиномикоза проводят с абсцессом легкого и туберкулезом.

Другие формы актиномикоза. У подростков старшего возраста описаны единичные случаи актиномикоза гортани. Возможно, колонизация ротоглотки данными микроорганизмами также играет роль в развитии гипертрофии миндалин, приводящей к обструкции дыхательных путей. *A. pyogenes* редко вызывает инфекции у людей, тем не менее описаны случаи септицемии, эндокардита, менингита, эмпиемы, пневмонии, среднего отита, цистита, мастоидита, аппендицита и кожных инфекций. По меньшей мере в 30% случаев актиномикоза возбудителем служит *A. actinomycetemcomitans*. Если этот микроорганизм своевременно не выявлен и не проведено соответствующего лечения, наступает рецидив или ухудшение состояния. Актиномицеты также участвуют в развитии тяжелых форм пародонтита, в первую очередь — локализованного подросткового, наблюдаемого в возрасте 10–19 лет. Подобно другим бактериям из группы HACEK,

актиномицеты нередко вызывают инфекционный эндокардит, который отличается вялым течением: лихорадка менее чем у 50% больных.

Диагностика. Используют микроскопию, а также посев отделяемого свищей, содержимого абсцессов, материала, полученного при бронхоальвеолярном лаваже, и мокроты. Актиномицеты выглядят как неподвижные грамположительные палочки различной формы, не образующие спор и не обладающие кислотоустойчивостью. Одновременное культивирование как в аэробных, так и анаэробных условиях повышает вероятность высева актиномицетов. При абдоминальном актиномикозе показана КТ, которая позволяет обнаружить многополостные образования, накапливающие контраст. Эти образования пунктируют под контролем КТ, полученный материал используют для посева.

Лечение. Основой лечения актиномикоза служит длительное назначение антибиотиков и хирургическая обработка свищей и абсцессов. Раннее начало антибиотикотерапии повышает частоту излечения. Обычно вводят бензилпенициллин внутривенно каждые 4 ч (суточная доза 250 000 ЕД/кг). Против актиномицетов также активны тетрациклины, клиндамицин, хлорамфеникол и карбапенемы. Хотя единого мнения относительно дозировки препаратов и продолжительности их введения не существует, обычно антибиотики назначают парентерально на 2–6 нед., затем переходят на прием внутрь в течение 3–12 мес. Средством выбора для приема внутрь считается феноксиметилпенициллин в дозе 100 мг/кг/сут в 4 приема. МПК бензилпенициллина для большинства штаммов *A. israelii* составляет 0,03–0,5 мг/мл, однако встречаются и устойчивые штаммы. Возбудителей, выделенных от больных с тяжелым актиномикозом или иммунодефицитом, обязательно исследуют на чувствительность к антибиотикам. При абсцессах печени и актиномикозе глубоко лежащих тканей лечение продолжается 6–12 мес. Крупные абсцессы обычно требуют иссечения. Чтобы ликвидировать возможные источники инфекции, удаляют миндалины (при их хроническом воспалении), лечат кариес и другие гнойные очаги. При ранней диагностике и адекватном лечении прогноз обычно благоприятный.

Поскольку актиномикозу часто сопутствует инфекция, вызванная *A. actinomycetemcomitans*, препараты для эмпирического лечения должны быть активными и против этого возбудителя, в особенности если речь идет о больных в критическом состоянии. *A. actinomycetemcomitans* чувствительна к цефалоспоринам последнего поколения, рифампицину, триметоприм/сульфаметоксазолу, аминогликозидам, ципрофлоксацину, тетрациклину и азитромицину. Хотя *in vitro A. actinomycetemcomitans* также чувствительна к бензилпенициллину и ампициллину, в клинических условиях это проявляется далеко не всегда. При пародонтите, вызванном *A. actinomycetemcomitans*, иногда эффективна механическая обработка пародонта в комбинации с совместным использованием метронидазола и амоксициллина.

Литература

Bassiri A. G., Girgis R. E., Theodore J. Actinomyces odontolyticus thoracopulmonary infections. Two cases in lung and heart-lung transplant recipients and a review of the literature. Chest 1996; 109: 1109–11.

Bates M., Cruikshank G. Thoracic actinomycosis. Thorax 1952; 12: 99–124.

Brown J. R. Human actinomycosis. A study of 181 subjects. Hum Pathol 1973; 4: 319–30.

Cintron J. R., Del Pino A., Duarte B. et al. Abdominal actinomycosis. Dis Colon Rectum 1996; 39: 105–8.

Feder H. M. Jr. Actinomycosis manifesting as an acute painless lump of the jaw. Pediatrics 1990; 85: 858–64.

Gahrn-Hansen B., Frederiksen W. Human infections with *Actinomyces pyogenes* (*Corynebacterium pyogenes*). Diag Microbiol Infect Dis 1992; 15: 349–54.

Holm G. Studies on the etiology of human actinomycosis. The other microbes of actinomycosis and their importance. Acta Pathol Microbiol Scand 1950; 27: 736–42.

Morris J. F., Sewell D. L. Necrotizing pneumonia caused by mixed infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Actinomyces israelii*. Case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18: 450–2.

Nelson E. G., Tybor A. G. Actinomycosis of the larynx. Ear Nose Throat J 1992; 71: 356–8.

Ramos C. P., Falsen E., Alvarez N. et al. Actinomyces graevenitzu sp. Nov, isolated from human clinical specimens. Int J Syst Bacteriol 1997; 47: 885–8.

Reddy I., Ferguson D. A. Jr., Sarubbi F. A. Endocarditis due to Actinomyces pyogenes. Clin Infect Dis 1997; 25: 1476–7.

Sabbe L. J., Van De Merwe D., Schouls L. et al. Clinical spectrum of infections due to the newly described Actinomyces species *A. turicensis*, *A. radingae*, and *A. europaeus*. J Clin Microbiol 1999; 37: 8–13.

Schaal K. P., Lee H. J. Actinomycete infections in humans — a review. Gene 1992; 115: 201–11.

Tyrrell J., Noone P., Prichard J. S. Thoracic actinomycosis complicated by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

case report and review of literature. Respir Med 1992; 86: 341–3.
Weisse W. C., Smith I. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. Arch Intern Med 1975; 135: 1562–8.

Глава 243
Нокардиоз

Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs), Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze)

Нокардиоз — это острая, подострая или хроническая гнойная инфекция, которая может быть как местной, так и диссеминированной, поражать как детей, так и взрослых. Заболевание склонно к чередованию ремиссий и обострений. Недавно в южных штатах США был зарегистрирован ряд случаев первичного кожного нокардиоза у детей.

Этиология. Нокардии входят в порядок *Actinomycetales*, объединяющий нитевидных грамположительных бактерий (сюда также относятся роды *Actinomyces*, *Streptomyces* и *Mycobacteriaceae*). Естественная среда их обитания — почва и гниющие овощи. Благодаря многочисленным таксономическим исследованиям была установлена гетерогенность видов *Nocardia asteroides* — самых частых возбудителей нокардиоза у человека — и они были выделены в *комплекс N. asteroides*. В кажущуюся гетерогенность *N. asteroides* также вносят вклад *N. farcinica*, *N. otidiscaviarum* и *N. nova*, обладающие сходными с *N. asteroides* признаками. Второй по распространенности возбудитель нокардиоза — *N. brasiliensis*.

В современных клинических лабораториях *N. asteroides* идентифицируют по микроскопической картине, морфологии колоний, устойчивости к лизоциму, а также неспособности гидролизовать казеин, тирозин, ксантин и гипоксантин. Новейшие способы быстрой диагностики основаны на молекулярно-генетическом типировании, а также определении ферментов, содержащихся в бактериях.

В 1988 г. было проведено исследование чувствительности к антибиотикам 78 штаммов из комплекса *N. asteroides*, выделенных в лечебных учреждениях США. У 95% штаммов обнаружилось 5 типов резистентности к антибиотикам. Самая большая группа (35%) нокардий была устойчива к ампициллину, но чувствительна к цефалоспоринам широкого спектра и имипенему. Примерно 20% штаммов оказались резистентными к цефотаксиму, цефтриаксону и цефамандолу; позднее они были выделены в вид *N. farcinica*. Еще около 20% штаммов было устойчиво к ампициллину и эритромицину; впоследствии им было присвоено наименование *N. nova*. Оставшиеся штаммы были резистентными к цефалоспоринам широкого спектра, но чувствительными к ампициллину и карбенициллину, а также умеренно чувствительными к имипенему. Из антибиотиков для парентерального введения наибольшую активность проявили амикацин (95%), имипенем (88%), цефтриаксон (82%) и цефотаксим (82%). Самыми активными антибактериальными средствами для приема внутрь оказались сульфаниламиды (100%), миноциклин (100%) и ампициллин (40%).

Системный нокардиоз чаще всего вызывается бактериями, входящими в комплекс *N. asteroides*. *N. brasiliensis* — основной возбудитель флегмон и лимфаденитов у детей с нормальным иммунитетом; она также может вызывать легочный и системный нокардиоз, преимущественно на фоне сниженного иммунитета. Кроме того, для человека патогенны *Actinomadura madurae* (возбудитель *мадурской стопы*), *N. farcinica*, *N. nova* и *N. transvalensis*. Комплекс *N. asteroides* включает бактерии, которые чаще всего вызывают системный нокардиоз в США, в то время как *N. brasiliensis* чаще обнаруживается в южных штатах США, Центральной и Южной Америке, а также в Азии. Морфология перечисленных бактерий одинакова, поэтому их различают по биохимическим и серологическим реакциям.

Эпидемиология. Ранее полагали, что нокардии редко вызывают заболевания у человека, однако в настоящее время нокардиоз стал диагностироваться чаще. Возраст заболевших — от 4 нед. до 82 лет. Почти у всех больных имеются серьезные сопутствующие заболевания, обычно в сочетании с угнетением клеточного иммунитета. Последнее обусловлено использованием глюкокортикоидов, первичным дефектом иммунитета (гранулематозами), пересадкой органов, химиотерапией злокачественных опухолей или ВИЧ-инфекцией. При ВИЧ-инфекции риск нокардиоза повышается, однако в диагностические признаки СПИДа он не входит. Нокардиозу, возникшему после пересадки

костного мозга, часто сопутствуют системные микозы; триметоприм/сульфаметоксазол в этих случаях не оказывает профилактического действия.

Естественная среда обитания нокардий — почва (эти микроорганизмы обнаруживаются в ней по всему миру). Вдыхание пыли, содержащей нокардии, ведет к легочному нокардиозу; при отсутствии иммунитета наступает диссеминация инфекции. Поражение также может возникать вследствие внедрения нокардий в кожу. За последние несколько лет описаны случаи нокардиоза, развившегося вследствие укусов членистоногих и кошек. Передачи от человека к человеку обычно не наблюдается, за исключением больных, подвергшихся операциям на открытом сердце (нокардии вызывают у них раневую инфекцию грудины). Этот факт заставляет опасаться нокардий как возбудителей внутрибольничных инфекций.

Патогенез. *N. brasiliensis*, а также представители комплекса *N. asteroides* — облигатные аэробы, растущие на обычных средах. Рост подавляется в присутствие антибиотиков, к которым чувствительны данные бактерии. Большинство штаммов относится к термофильным и может расти при температуре до 50 °С, однако самый быстрый рост наблюдается при 37 °С, а при 25 °С — очень медленный. Через 1–2 нед. на сердечно-мозговом бульоне либо на среде Левенштейна—Йенсена появляются восковидные складчатые колонии с приподнятым центром и фестончатыми краями. При дальнейшей инкубации колонии покрываются белым, как мел, воздушным мицелием.

Виды нокардий различают по биохимической активности и чувствительности к антибиотикам. Выделен специфичный для комплекса *N. asteroides* белок с молекулярной массой 55 кДа, который используется в ИФА. Биопсийный материал, а также мазки, приготовленные из биологических жидкостей, окрашивают по модифицированному способу Киньуна. В этом случае нокардии выглядят как фрагментированные палочки (краска накапливается в местах ветвления филаментов, отчего бактерии становятся *четкообразными*).

Клинические проявления. Примерно в 75% случаев нокардиоз принимает легочную форму. Почти у всех больных имеются нарушения иммунитета либо заболевания легких. Для постановки диагноза острой инфекции необходимо обнаружить проникновение нокардий в ткани, поскольку изредка они могут существовать в дыхательных путях как сапрофиты (рис. 243.1). Легочный нокардиоз проявляется пневмонией, в том числе некротизирующей с образованием одного абсцесса и более. У взрослых в $^1/_3$ случаев диагноз удается поставить на основе микроскопии и посева мокроты. У детей и у оставшейся части взрослых требуется получить бронхоальвеолярный лаваж или биоптат легкого. Летальность при диссеминированном нокардиозе на фоне иммунодефицита превышает 50%, но ранняя диагностика позволяет уменьшить эту цифру.



Рис. 243.1. Множественные пустулы на тыльной стороне правой ступни у девочки 2 лет, вызванные *Nocardia brasiliensis*. (Фото любезно предоставлено J. E. Fergie, MD.) См. также цветную вкладку

Вторичные очаги инфекции могут возникать в любом органе, но чаще всего поражается головной мозг (15–40% случаев): абсцесс, менингит. Очаги инфекции в головном мозге могут быть как множественными, так и единичными. Менингит проявляется плеоцитозом с преобладанием лимфоцитов или нейтрофилов, повышением уровня белка и снижением концентрации глюкозы в СМЖ. Для поражения ЦНС при нокардиозе типичен затяжной нейтрофильный менингит с отрицательными результатами посевов СМЖ. Начало может быть

постепенным или внезапным и включать разнообразные проявления — от головной боли до комы. При легочном нокардиозе (даже бессимптомном), развившемся на фоне иммунодефицита, всегда показана КТ или МРТ головы, поскольку у таких больных часто поражается ЦНС. О КТ или МРТ головы следует помнить и в других случаях легочного нокардиоза.

Третьей по частоте поражения является кожа, четвертыми — почки. Почечный нокардиоз проявляется болезненным мочеиспусканием, гематурией или пиурией. Очаг инфекции может распространяться из коркового вещества почки на мозговое. Одновременно может вовлекаться ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, вздутие живота и мелена). Метастатические очаги инфекции возникают в коже, перикарде, миокарде, селезенке, печени и надпочечниках. Кости поражаются редко. Почти во всех пораженных органах формируется несколько абсцессов, однако крупинки в отделяемом обнаруживаются редко, что используется для дифференциальной диагностики с актиномикозом (в последнем случае гной содержит крупинки — друзы). Кератит, вызванный *N. farcinica*, чаще развивается у лиц, носящих полупроницаемые контактные линзы.

Диагностика. Лабораторная диагностика нокардиоза строится на обнаружении грамположительных кислотоустойчивых бактерий в материале, а также на посеве. Мазки окрашивают по Граму или по модифицированному способу Киньуна для кислотоустойчивых бактерий. *N. brasiliensis* и микроорганизмы, принадлежащие к комплексу *N. asteroides*, выглядят как тонкие, ветвящиеся, нередко фрагментированные, грамположительные бактерии, форма которых может быть близка как к коккам, так и к палочкам. При окраске на кислотоустойчивые бактерии нокардии выглядят как четкообразные палочки (это обусловлено тем, что краситель накапливается вдоль скоплений филаментов). Чувствительный и специфичный диагностический признак — титр антител к белку нокардий массой 55 кДа, равный или превышающий 1:256; его также используют для мониторирования ответа на лечение.

Лечение. Средством выбора служат сульфаниламиды. Стандартный метод лечения — назначение сульфафуразола внутрь по 120–150 мг/кг/сут (в 4 приема). Длительность лечения 3–6 мес. (если прием антибактериальных средств продолжается менее 3 мес., возможны рецидивы). При тяжелом нокардиозе определяют чувствительность возбудителя и с ее учетом назначают амикацин (15–30 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно в 3 приема) или его сочетание с β-лактамным антибиотиком (например, цефалоспорин III поколения, карбапенем). Альтернативные схемы лечения инфекций, вызванных комплексом *N. asteroides*, включают эритромицин или более новые макролиды (азитромицин, кларитромицин), карбапенемы, стрептомицин, миноциклин, хинолоны и цефалоспорины III поколения. При инфекциях, обусловленных *N. brasiliensis*, эффективен амоксициллин, а также его комбинация с клавулановой кислотой, что подтверждено клиническими исследованиями. Во многих случаях нокардии оказываются резистентными к триметоприм/сульфаметоксазолу, стрептомицину и ампициллину. Важное значение имеет также дренирование абсцессов. Больные СПИДом должны получать лечение неопределенно долго.

Прогноз. Несмотря на все усилия врачей, смертность превышает 50%, что связано с поздней диагностикой, а также с выраженной ослабленностью больных, страдающих тяжелыми иммунодефицитами.

Литература

Angeles A. M., Sugar A. M. Rapid diagnosis of nocardiosis with an enzymeimmunoassay. J Infect Dis 1987; 155: 292–6.

Baghdadlian H., Sorger S., Knowles K. et al. *Nocardia transvalensis* pneumonia in a child. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 470–1.

Biehle J. R., Cavalieri S. J., Felland T. et al. Novel method for rapid identification of *Nocardia* species by detection of preformed enzymes. J Clin Microbiol 1996; 34: 103–7.

Bottei E., Flaherty J. P., Kaplan L. J. et al. Lymphocutaneous *Nocardia brasiliensis* infection transmitted via a cat scratch. A second case. Clin Infect Dis 1994; 18: 649–50.

Burucoa C., Breton I., Ramassamy A. et al. Western blot monitoring of disseminated *Nocardia nova* infection treated with clarithromycin, imipenem, and surgical drainage. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 943–7.

Fergie J. E., Purcell K. Nocardiosis in south Texas children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 711–4.

Lerner P. I. Nocardiosis. Clin Infect Dis 1996; 22: 891–903.

McNeil M. M., Brown J. M., Georghiou P. R. et al. Infections due to *Nocardia transvalensis*. Clinical spectrum and antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 453–63.

Paredes B. E., Hunger R. E., Braathen L. R. et al. Cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis* after an insect bite. Dermatology 1999; 198: 159–61.

Steingrube V. A., Brown B. A., Gibson J. L. et al. DNA amplification and restriction endonuclease analysis for differentiation of 12 species and taxa of *Nocardia*, including recognition of four new taxa within the *Nocardia asteroides* complex. J Clin Microbiol 1995; 33: 3096–101.

Van Burik J. A., Hackman R. C., Nadeem S. Q. et al. Nocardiosis after bone marrow transplantation. A retrospective study. Clin Infect Dis 1997; 24: 1154–60.

Wallace R. J., Brown B. A., Tsukamura M. et al. Clinical and laboratory features of *Nocardia nova*. J Clin Microbiol 1991; 29: 2407–11.

Wallace R. J., Septimus E. J., Williams T. W. et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. Rev Infect Dis 1982; 4: 315–25.

Wallace R. J., Steele L. C., Sumter G. et al. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1776–9.

Wallace R. J., Tsukamura M., Brown B. A. et al. Cefotaxime-resistant *Nocardia asteroides* strains are isolates of the controversial species *Nocardia farcinica*. J Clin Microbiol 1990; 28: 2726–32.

Раздел 3
Инфекции, вызываемые грамотрицательными бактериями

Глава 244
Менингококковая инфекция

Чарльз Р. Вудс (Charles R. Woods)

Менингококковая инфекция, которая впервые был описана в 1805 г. Vieusseaux под названием «эпидемической цереброспинальной лихорадки», остается серьезной проблемой во всем мире. В развитых странах большинство больных выживают, однако, несмотря на все успехи реаниматологии, лица без сопутствующих заболеваний продолжают погибать от молниеносных форм менингококковой инфекции. Подобные случаи, особенно произошедшие на фоне вспышки менингококковой инфекции, приводят население в ужас и не скоро забываются.

Этиология. *Neisseria meningitidis* представляет собой грамотрицательный диплококк. В мазках, окрашенных по Граму, бактерии имеют форму почек, прилежащих друг к другу уплощенными сторонами. Для большинства людей менингококки непатогенны и входят в состав микрофлоры носоглотки. Единственный природный резервуар менингококков — человек. *N. meningitidis* требовательна к окружающим условиям и хорошо размножается при температуре 35–37 °С. Росту способствует повышенная влажность и увеличенная до 5–10% концентрация углекислого газа. В лабораториях для выращивания *N. meningitidis* применяют шоколадный агар, среды, содержащие кровь, а также среду Мюллера–Хинтона. На плотных средах образуются прозрачные, неокрашенные колонии; гемолиз отсутствует. *N. meningitidis* способна расщеплять глюкозу и мальтозу, но не сукрозу или лактозу, и не выделяет индола и сероводорода. Менингококки дают положительную реакцию на оксидазу, поскольку в их клеточной стенке содержится цитохромоксидаза; кроме того, они продуцируют супероксиддисмутазу.

В стенке менингококков находятся липополисахариды, содержащие липид А (эндотоксин). Менингококки покрыты полисахаридной капсулой. Различия в антигенном составе этой капсулы позволили выделить 13 серогрупп. Подавляющее большинство инфекций во всем мире вызывается менингококками серогрупп А, В, С, W135 и Y. Для серотипирования штаммов внутри серогрупп используются липополисахариды и некоторые белки (порин, Opa-белок — от англ. *opaque* — мутный).

Эпидемиология. Менингококковая инфекция распространена повсеместно, периодически возникают вспышки, в которых прослеживается временна́я и географическая группировка случаев. Частота носительства менингококков в носоглотке составляет 5–10%, но у детей, посещающих днев-

ные учреждения или проживающих в перенаселенных условиях, этот показатель может быть выше. В группах, находящихся в тесном контакте, во время эпидемий частота носительства приближается к 100%. В 1990-е годы распространенность менингококковых инфекций составляла 0,8–1,3 случаев на 100 000 американцев, в год регистрировалось 2100–3500 случаев. Генерализованные формы инфекции чаще всего встречаются у детей младшего возраста. Так, их частота достигает 9 на 100 000 детей первого года жизни и превышает 25 на 100 000 детей первых 4 мес. жизни.

Среди заболевших преобладают мужчины (55%). Почти в 50% случаев менингококковые инфекции поражают детей до 2 лет, в 25% случаев — лиц в возрасте 30 лет и старше. В последнее время заболеваемость подростков 15–19 лет превышает таковую у подростков младшего возраста и взрослых. У студентов, особенно первокурсников, проживающих в общежитиях, риск менингококковых инфекций в 2–8 раз выше, чем у их сверстников. К факторам риска также относятся вирусные инфекции (в первую очередь, грипп), скученное проживание, курение (в том числе пассивное), сопутствующие хронические заболевания и низкое социально-экономическое положение.

В 58% случаев менингококковая инфекция проявляется менингитом. *N. meningitidis* высевается из крови примерно в $^2/_3$ случаев, из СМЖ — в 50%, из суставной жидкости — в 1%. Среди детей младшего возраста в развитых странах почти 50% инфекций вызывают менингококки серогруппы B, приблизительно столько же приходится на менингококков серогруппы C. С 1990-х годов стал возрастать вклад в заболеваемость менингококков группы Y, преимущественно среди подростков и взрослых. Теперь в этих группах на каждую из серогрупп B, C и Y приходится примерно по $^1/_3$ случаев.

Спорадическая заболеваемость обусловлена гетерогенными штаммами менингококков. Вспышка вызывается единственным штаммом (клоном). Это удалось установить благодаря изоферментному электрофорезу, а также некоторым методам генотипирования. Распространение эпидемических штаммов на другой континент хорошо известно. В США за период с 1994 по 1996 г. произошло 26 локальных вспышек, а за 1980–1989 гг. — всего 6. Под вспышками понимают 3 случая заболевания и более в одной и той же группе населения за 3 мес.; при этом заболеваемость должна превышать 10 случаев на 100 000 населения. Возможны вспышки среди учащихся начальной и средней школы. За последние годы среди подростков 15–19 лет в Северо-Западном регионе возросла заболеваемость, обусловленная менингококками серогруппы B.

Менингококковые инфекции, особенно вызываемые бактериями серогруппы A, остаются серьезной проблемой во многих развивающихся странах. Так, в Китае и Африке фоновая заболеваемость достигает 10–25 случаев на 100 000 населения, кроме того, периодически возникают масштабные эпидемии с частотой 100–500:100 000. Вне эпидемий болеют в основном дети младшего возраста, во время эпидемий — дети старшего возраста, подростки и молодые люди. Вероятность эпидемий повышается при перенаселенности.

Патогенез. Механизм передачи *N. meningitidis* преимущественно аэрогенный. Попадание бактерии в носоглотку обычно ведет к бессимптомному бактерионосительству, которое может продолжаться неделями и даже месяцами. Инвазия менингококков встречается редко и, как правило, происходит вскоре после появления новых штаммов. Инвазии способствует вирусная инфекция. Менингококки продуцируют IgA-протеазу (этот фермент также выделяется гонококками, а непатогенные нейссерии его лишены), которая расщепляет секреторные IgA в шарнирной области, богатой пролином, и тем самым облегчает колонизацию слизистых оболочек.

Менингококки избирательно прикрепляются к клеткам эпителия, лишенным ресничек с помощью пилей типа IV. Пили соединяются с находящимися на поверхности клеток белками CD46 (они также служат рецепторами для компонентов C3b, C4b комплемента и вирусов, например кори). В ответ цитоскелет эпителиальной клетки перестраивается и образуются микроворсинки — все это ведет к эндоцитозу. Opa-белок, выступающий из наружной мембраны менингококка, взаимодействует с человеческими рецепторными молекулами семейства CD66, что облегчает адгезию и эндоцитоз. Внутри клетки менингококки перемещаются в вакуолях, связанных с мембраной. В эндоцитозе, выживании менингококков внутри клетки, апоптозе зараженных клеток, а также в защите от воздействия комплемента принимают участие белки-порины (в частности, они связывают белок, соединяющийся с компонентом C4b комплемента).

Только проникнув сквозь эпителий, менингококки могут попасть в кровеносное русло. Сывороточные антитела к поверхностным антигенам менингококков инициируют лизис бактерий, опосредованный комплементом, и таким образом предотвращают диссеминацию инфекции. В отсутствие антител к менингококкам развивается менингококкемия. Если бактеремия не прекращается, менингококки продолжают взаимодействовать с фагоцитами, а также прикрепляются к эндотелиальным клеткам (в этот процесс опять-таки вовлечены пили, Opa-белки и порины). Происходит дальнейшая активация комплемента. Липополисахариды и капсульный полисахарид индуцируют экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии, что облегчает прикрепление лейкоцитов. Выживаемость менингококков повышается за счет полисахаридной капсулы, которая помогает избежать действия фагоцитов, а также за счет системы связывания железа, в которой используется трансферрин и лактоферрин человека.

Взаимодействие менингококков, фагоцитов, эндотелиальных клеток и комплемента ведет к выделению многочисленных провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8. Кроме того, активируется свертывание крови как по внешнему пути (за счет индукции экспрессии тканевого фактора эндотелиальными клетками и моноцитами), так и по внутреннему. Степень активации комплемента и системы свертывания крови, концентрация цитокинов в крови, а также риск летального исхода коррелируют с концентрацией менингококкового липополисахарида в плазме на начальной стадии заболевания. Прогрессирующее повышение проницаемости капилляров и ДВС-синдром могут вызвать полиорганную недостаточность, септический шок и смерть. Для погибших характерны более высокие концентрации ФНО-α и ИЛ, чем для выживших (тем не менее причинно-следственные связи остаются неясными). Уровень липополисахаридов и ФНО-α с началом введения антибиотиков быстро падает, что коррелирует с уменьшением числа жизнеспособных менингококков. Несмотря на это, активация комплемента и свертывания крови может продолжаться еще долго, особенно при молниеносной инфекции.

Антигены менингококков, не относящиеся к липополисахаридам, по-видимому, направляют созревание дендритных клеток, которое необходимо для начала адаптивного иммунного ответа. Выделение ИЛ-12 под воздействием менингококкового липополисахарида создает окружение для ответа Th1. Бактерицидные антитела направлены против капсульного полисахарида, белков наружной мембраны и липополисахаридов. Естественный иммунитет к *N. meningitidis* формируется у большинства людей после неоднократных колонизаций различными серогруппами или серотипами менингококков либо после колонизации ЖКТ энтеробактериями, которые экспрессируют перекрестно реагирующие антигены. У грудных детей часто обнаруживается носительство бескапсульной непатогенной *N. lactamica*, которая способствует выработке иммунитета против менингококков. Защитное действие полученного от матери IgG сходит на нет в течение первых 3 мес. жизни, поэтому дети первого года жизни подвержены системным менингококковым инфекциям.

Системные менингококковые инфекции сопровождаются развитием острого воспаления. При менингококкемии часто возникает диффузный васкулит и ДВС-синдром. В мелких сосудах, в том числе артериолах и капиллярах, обнаруживаются сгустки фибрина, содержащие много лейкоцитов. Все это приводит к тому, что практически в любом органе появляются кровоизлияния и участки некроза. Как правило, в летальных случаях находят поражение сердца, ЦНС, кожи, слизистых и серозных оболочек, а также надпочечников. Более чем у 50% больных, погибших от менингококковых инфекций, имеется миокардит. Молниеносной менингококкемии часто сопутствуют диффузные кровоизлияния в надпочечники без признаков васкулита (синдром Уотерхауса—Фридериксена). Менингит характеризуется скоплением лейкоцитов в мягких мозговых оболочках и периваскулярных пространствах. Фокальный энцефалит встречается редко.

При первичной недостаточности комплемента риск менингококковой инфекции повышается. Этот факт подчеркивает важность роли комплемента в защите организма от менингококков. У 50–60% больных с недостаточностью пропердина, фактора D или концевых компонентов комплемента развиваются серьезные бактериальные инфекции, причем возбудителем почти всегда служит *N. meningitidis*. Некоторые исследования указывают на то, что инфекции при недостаточности комплемента протекают менее тяжело, чем при его нормальной функции, однако это представляется сомнительным. Рецидивирование инфекций более свойствен-

но недостаточности концевых компонентов комплемента, чем недостаточности пропердина. Сопоставимое повышение риска наблюдается в случаях приобретенной недостаточности комплемента, например, при нефротическом синдроме, СКВ и почечной недостаточности. Недостаточность комплемента намного чаще выявляется у лиц, заболевших менингококковыми инфекциями после 5-летнего возраста.

На тяжесть инфекции влияют следующие особенности организма больного: полиморфизм ИЛ-1, антагониста рецепторов ИЛ-1, генов связывающего маннозу лектина, рецептора Fc (особенно вместе с определенными аллелями ИЛ-10), промоторного региона для ФНО-α и генов ингибитора активатора плазминогена I. Присутствие мутации Лейдена фактора V утяжеляет течение молниеносной пурпуры, но, по всей вероятности, не влияет на летальность.

У менингококков группы B капсула представляет собой гомополимер сиаловой кислоты. Он малоиммуногенен, частично из-за структурной гомологии с молекулами адгезии нервных клеток млекопитающих. Капсульный антиген B также не запускает альтернативный путь активации комплемента, который служит ключевым звеном природного иммунитета в отсутствие специфических антител. Последнее позволяет объяснить более высокую распространенность инфекций, вызванных менингококками серогруппы B у детей младшего возраста.

Клинические проявления. Проявления менингококковых инфекций варьируют от бактериемии (см. гл. 230) до сепсиса и шока (см. гл. 231) с летальным исходом. Известны следующие формы инфекции: бактериемия без сепсиса, менингококкемия (сепсис) без менингита, а также менингит, в том числе в сочетании с менингококкемией. По меньшей мере в 80% случаев инфекция сопровождается отчетливыми клиническими проявлениями. Менингококковая бактериемия часто проявляется лихорадкой, которая может сочетаться с признаками легкой вирусной инфекции. Выздоровление может наступить и без лечения антибиотиками, но в некоторых случаях развивается менингит.

Острая менингококкемия может имитировать вирусную инфекцию (фарингит, лихорадка, миалгия, слабость, рвота, диарея и/или головная боль). Развитию более тяжелых симптомов иногда предшествует появление пятнисто-папулезной сыпи. При молниеносной менингококкемии в течение нескольких часов возникает септический шок, характеризующийся артериальной гипотонией, ДВС-синдромом, ацидозом, кровоизлиянием в надпочечники, почечной и сердечной недостаточностью, комой. В некоторых случаях ярко выражена петехиальная сыпь и пурпура (молниеносная пурпура). Менингит имеется не всегда. Менингококкемия может сочетаться с гнойным артритом, пневмонией, миокардитом и гнойным перикардитом.

Менингит — наиболее частое проявление менингококковой инфекции. Типичны головная боль, светобоязнь, спутанность сознания, рвота, ригидность шейных мышц и другие признаки раздражения мозговых оболочек. Обычно под влиянием введения антибиотиков и симптоматического лечения состояние больных быстро улучшается. Судорожные припадки и очаговые неврологические симптомы при менингококковом менингите встречаются реже, чем при менингите, вызванном пневмококками или *Haemophilus influenzae* типа b. Изредка развивается менингоэнцефалит (возбудителем в этом случае чаще всего оказывается менингококк серогруппы A).

В одном исследовании наблюдалось 100 детей с генерализованными формами менингококковой инфекции. На момент поступления у 71% из них имелась лихорадка, у 49% — петехии и/или пурпура (молниеносная пурпура отмечалась в 16% случаев), у 42% — артериальная гипотония или сниженный периферический кровоток, у 34% — рвота, у 11% — пятнисто-папулезная, пустулезная или буллезная сыпь. Дополнительные проявления включали раздражительность (21%), спутанность сознания (30%), диарею (6%), насморк (10%), судороги (8%), септический артрит (8%), негнойный артрит (6%) и рентгенологические признаки пневмонии (8%).

К редким проявлениям менингококковой инфекции относятся эндокардит, гнойный перикардит, пневмония, эндофтальмит, мезаденит, остеомиелит, синусит, средний отит и флегмона глазницы. Первичный гнойный конъюнктивит может перейти в системную инфекцию. Менингококковая пневмония в 15% случаев сопровождается плевральным выпотом или эмпиемой. Мочевые пути и половые органы при менингококковой инфекции поражаются редко; тем не менее описан уретрит, цервицит, вульвовагинит и проктит.

Хроническая менингококкемия встречается редко. Она характеризуется лихорадкой, отсут-

ствием выраженной интоксикации, артралгией и сыпью, напоминающей высыпания при диссеминированной гонококковой инфекции. Средняя продолжительность заболевания 6–8 нед. Посевы крови на ранних стадиях хронической менингококкемии могут быть отрицательными. Без лечения развивается менингит.

Диагностика. Окончательный диагноз ставится, если менингококки выделены из жидкостей, в норме стерильных — крови, СМЖ или синовиальной жидкости (обычно менингококки высеваются из крови и СМЖ). Обнаружение менингококков в отделяемом носоглотки при системных инфекциях диагностического значения не имеет. Если до взятия материала больной получал антибиотики, посев часто оказывается отрицательным. Возбудителя также удается обнаружить в соскобах с петехий или папул путем микроскопии окрашенных по Граму мазков или посева. В отдельных случаях менингококков можно увидеть в окрашенных по Граму мазках из лейкоконцентрата (пробирку с кровью центрифугируют и отсасывают желтоватый слой, образовавшийся на границе плазмы и эритроцитной массы).

Внешний вид и другие характеристики СМЖ при менингококковом менингите такие же, как и при прочих острых бактериальных менингитах (см. т. 5, п. 624.1). Иногда посев СМЖ оказывается положительных при менингококкемии, протекающей без плеоцитоза в СМЖ и клинических признаков менингита. В некоторых случаях посевы СМЖ, при микроскопии которой обнаружены менингококки, дают отрицательный результат. Если во время окрашивания по Граму мазки подвергались интенсивному обесцвечиванию, за менингококки можно принять пневмококки, поэтому эмпирическое лечение не должно основываться лишь на результатах микроскопии.

Если имеются клинические признаки менингита, быстро подтвердить диагноз можно с помощью реакции латекс-агглютинации на капсульные полисахариды менингококков. Это исследование особенно целесообразно, если лечение уже начато, а результаты посевов отрицательны. Реакции на антигены возбудителя в крови или моче непоказательны. В случае инфекций, вызванных менингококками серогруппы В, методы быстрой диагностики ненадежны из-за перекрестных реакций с бактериями других групп. В клиниках Великобритании менингококки в крови и СМЖ начали выявлять с помощью ПЦР (ранее это применялось лишь в научных лабораториях). По всей вероятности в будущем этот метод станет использоваться гораздо шире.

Лабораторные признаки менингококковой инфекции также включают лейкопению или лейкоцитоз (часто при этом увеличено относительное содержание сегменто- и палочкоядерных нейтрофилов), тромбоцитопению, протеинурию и гематурию. Обычно повышается СОЭ, уровень С-реактивного белка, развивается гипоальбуминемия и метаболический ацидоз (как правило, уровень лактата возрастает). При ДВС-синдроме падают сывороточные концентрации протромбина и фибриногена, удлиняется время свертывания крови.

Дифференциальная диагностика. Проявления менингококковой инфекции сходны с сепсисом или менингитом, вызванными многими другими грамотрицательными бактериями, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или стрептококками группы А, а также с пятнистой лихорадкой Скалистых гор, эрлихиозом, сыпным тифом и бактериальным эндокардитом. В некоторых случаях приходится исключать вирусные и другой этиологии энцефалиты. С симптомами менингококковой инфекции частично могут совпадать симптомы аутоиммунных васкулитов (особенно геморрагического васкулита), сывороточной болезни, гемолитико-уремического синдрома, болезни Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, лекарственной сыпи и отравления некоторыми ядами (при приеме внутрь). Дифференциальный диагноз также может потребоваться на начальных стадиях тяжелых вирусных инфекций, в том числе вызванных вирусами ECHO (в первую очередь, типов 6, 9 и 16) и вирусами Коксаки (в основном, типов A2, A4, A9 и A16).

Петехиальная сыпь и пурпура при менингококкемии сходны с наблюдающимися при других генерализованных васкулитах. Петехиальной сыпью часто сопровождаются вирусные и вызванные стрептококками группы А инфекции. Другие виды сыпи, встречающиеся при менингококкемии, можно принять за высыпания при вирусных инфекциях.

Лечение. При лечении в стационаре препаратом выбора остается бензилпенициллин внутривенно каждые 4–6 ч, суточная доза составляет 250 000–400 000 ЕД/кг. Вместо бензилпенициллина можно применять цефотаксим (200 мг/кг/сут)

и цефтриаксон (100 мг/кг/сут); их часто включают в схемы эмпирического лечения. При аллергии к β-лактамным антибиотикам с успехом используется хлорамфеникол в/в в дозе 75–100 мг/кг/сут в 4 приема. Введение антибиотиков продолжают 5–7 сут.

Рано начатое лечение менингококковой инфекции позволяет избежать тяжелых осложнений, однако при отсутствии высыпаний своевременно поставить диагноз трудно. Высокая температура тела и лейкоцитоз с повышением относительного содержания палочко- и сегментоядерных нейтрофилов часто встречается у детей старшего возраста и подростков, даже в отсутствие прочих симптомов менингококковой инфекции. Некоторым больным во время вспышек менингококковой инфекции, а также детям без петехиальной сыпи и признаков интоксикации допустимо проводить эмпирическое лечение на дому (у большинства из этих детей заболевание вызвано не менингококками). До начала лечения берут посев крови.

В Европе, Африке, Канаде и США зарегистрированы штаммы *N. meningitidis* с относительной устойчивостью к бензилпенициллину (МПК 0,1–1,0 мкг/мл). Отчасти это объясняется изменениями PBP2. В 1991 г. на территории США устойчивыми было приблизительно 4% штаммов. Такая малая распространенность, по-видимому, не влияет на успешность лечения. Штаммы, образующие β-лактамазу, чрезвычайно редки. На сегодняшний день в США чувствительность штаммов менингококков к антибиотикам исследуется лишь по показаниям, тем не менее наблюдения необходимо продолжать.

Неотъемлемый компонент лечения — поддержание жизненно важных функций (см. т. 2, п. 122.2). В тяжелых случаях пытались применять ряд дополнительных мероприятий. Надежду на излечение тяжелого сепсиса и ДВС-синдрома дает введение протеина С; в настоящее время проводятся исследования применения этого метода у детей. Протеин С снижает свертываемость крови, а также подавляет воспаление. При ДВС-синдроме запасы протеина С истощаются. Кроме того, проведены исследования человеческих моноклональных антител HA-1A к эндотоксину и рекомбинантного бактерицидного белка, повышающего проницаемость бактериальной стенки; их эффективность оказалась меньше, чем ожидалось. Имеются также единичные сообщения об использовании других антикоагулянтов или фибринолитических средств с разным успехом. Сочетание перечисленных мероприятий может оказаться полезным у отдельных больных в будущем, в настоящее время этот вопрос не исследован.

Если ребенок с тяжелой менингококковой инфекцией слабо реагирует на массивную инфузионную терапию и введение инотропных средств, вероятно, у него имеется надпочечниковая недостаточность. В таких случаях оправдана заместительная терапия гидрокортизоном. Эффективность экстракорпоральной мембранной оксигенации ограничена.

Осложнения. Острые осложнения развиваются на фоне тяжелой менингококковой инфекции и обусловлены васкулитом, ДВС-синдромом и артериальной гипотонией. Локальные инфаркты кожи обычно заживают самостоятельно, однако они подвержены вторичному инфицированию (как и ожоги). Вторичная инфекция ведет к образованию массивных рубцов; для закрытия дефекта необходима пересадка кожи. Молниеносная пурпура часто сопровождается гангреной конечностей, при которой может потребоваться ампутация. Кроме того, острая менингококковая инфекция может осложниться кровоизлиянием в надпочечники, эндофтальмитом, артритом, эндокардитом, перикардитом, миокардитом, пневмонией, абсцессом легкого, перитонитом, инфарктами почек. Генерализованный ДВС-синдром может приводить к ишемическому некрозу эпифизов, а также образованию дефектов в эпифизах и метафизах. У этих больных деформируется скелет и нарушается рост.

Наиболее частое неврологическое осложнение — глухота. Согласно большинству работ, она развивается у 5–10% детей с менингитом. В тяжелых случаях также возможен тромбоз внутричерепных артерий или вен, что влечет за собой инфаркт мозга. К редким осложнениям менингита относятся субдуральный выпот или эмпиема, абсцесс мозга, атаксия, эпилептические припадки, слепота, параличи черепных нервов, геми- или квадрипарез, а также обструктивная гидроцефалия. Последнее осложнение чаще проявляется спустя 3–4 нед. от начала менингита.

В развитии негнойных осложнений менингококковой инфекции, по-видимому, участвуют иммунные комплексы. Эти осложнения возникают через 4–9 дней от начала заболевания. Самые распространенные из них — артрит и кожный ва-

скулит (узловатая эритема). Обычно развивается моно- или олигоартрит крупных суставов, хорошо поддающийся действию НПВС. Посев суставной жидкости отрицателен. Отдаленные последствия артрита не изучались. В большинстве случаев менингококкового менингита температура тела нормализуется к 7-му дню госпитализации. Если лихорадка сохраняется либо через 5 сут антибиотикотерапии температура тела вновь повышается, необходимо исключить иммунокомплексные осложнения.

На фоне менингококковой инфекции обычно активируется латентная инфекция, вызванная ВПГ (в первую очередь, herpes labialis).

Прогноз. Несмотря на современные методы лечения, 8–13% генерализованных менингококковых инфекций в США по-прежнему заканчивается летально. К плохим прогностическим факторам на момент госпитализации относят гипотермию, артериальную гипотонию или шок, молниеносную пурпуру, судороги, лейкопению, тромбоцитопению (признак ДВС-синдрома), ацидоз, а также высокий уровень в крови эндотоксина и ФНО-α. На быстрое прогрессирование и плохой прогноз также указывает появление петехий менее чем за 12 ч до госпитализации, гиперпирексия и отсутствие признаков менингита.

После разрешения менингококковой инфекции детям старшего возраста и подросткам показано обследование на недостаточность комплемента. Прочим больным эти исследования проводятся по усмотрению врача.

Повторные инфекции тоже могут протекать тяжело.

Профилактика. Риск инфицирования возрастает при тесном контакте; эти лица должны быть взяты под тщательное медицинское наблюдение. Появление лихорадки требует вмешательства врача. Немедленное начало профилактических мероприятий показано членам семьи, контактировашим с больным детям из дошкольных учреждений, а также всем, кто соприкасался с секретом полости рта больного в течение 7 дней до начала заболевания. Медицинскому персоналу профилактика проводится только в случаях тесного контакта, например проведения ИВЛ рот в рот, интубации либо отсасывания содержимого дыхательных путей до начала введения антибиотиков. Детям назначают рифампицин внутрь по 10 мг/кг (новорожденным — 5 мг/кг) каждые 12 ч (всего 4 приема, максимальная доза 600 мг) либо цефтриаксон внутримышечно однократно детям до 12 лет 125 мг, более старшим — 250 мг. Начиная с 18-летнего возраста можно использовать ципрофлоксацин в дозе 500 мг внутрь однократно. Пенициллин не позволяет избавиться от носительства менингококков в носоглотке, поэтому больным, получавшим этот препарат, перед выпиской проводят курс профилактики. Госпитализированные больные в течение 24 ч от начала эффективного лечения должны находиться в условиях, исключающих воздушно-капельное распространение инфекции. Обо всех доказанных или подозреваемых случаях менингококковой инфекции сообщают в местные органы здравоохранения.

Вакцинация. В США зарегистрирована квадривалентная вакцина, содержащая капсульные полисахариды менингококков серогрупп A, C, Y и W135. Эта вакцина достаточно иммуногенна у взрослых, но дает ненадежные результаты у детей до 2 лет. Массовая вакцинация в США не проводится. Лиц с асплением, функциональным асплензизмом или недостаточностью комплемента вакцинируют после достижения 2-летнего возраста. Проведение вакцинации также оправдано у путешественников, отправляющихся в страны с высокой распространенностью менингококковой инфекции. Кроме того, вакцину вводят всем американским новобранцам. Вакцину можно использовать и для борьбы с локальными вспышками инфекции, если их возбудители относятся к серогруппам A, C, Y или W135.

Студентов, особенно первокурсников и проживающих на территории университетов, а также их родителей необходимо проинформировать о повышенном риске менингококковой инфекции как относительном, так и абсолютном. Желающих следует провакцинировать. В некоторых учебных заведениях вакцинация — одно из условий зачисления. Вакцинация обеспечивает относительную защиту и позволяет предотвратить в этой возрастной группе $^2/_3$ заболеваний, вызываемых менингококками серогрупп C и Y.

В США испытывается конъюгированная с белком полисахаридная вакцина, которая иммуногенна для грудных детей. В Великобритании широкое применение конъюгированной вакцины против менингококков серогруппы C позволило снизить частоту вызываемых ими инфекций. Иммунный ответ на эти вакцины может поддерживаться ре-

вакцинациями и, по всей вероятности, должен быть более длительным, чем при использовании неконъюгированных вакцин.

Усилия по разработке эффективной вакцины против менингококков серогруппы В сейчас сконцентрированы вокруг высокоиммуногенных белков наружной мембраны. Можно создать вакцину для борьбы со вспышкой инфекции, вызванной определенным штаммом менингококка серогруппы В, однако она не будет защищать от прочих штаммов этой серогруппы, поскольку *N. meningitidis* присуща высокая генетическая изменчивость и вытекающая из нее вариабельность антигенов.

Литература

Alberio L., Lammle B., Esmon C. T. Protein C replacement in severe meningococcemia. Rationale and clinical experience. Clin Infect Dis 2001; 32: 1338–46.

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians (Addendum Recommendation for college students). Pediatrics 2000; 106: 1500–4.

Fijen C. A. P., Kuijper E. J., te Bulte M. T. et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. Clin Infect Dis 1999; 28: 98–105.

Leclerc F., Leteurtre S., Cremer R. et al. Do new strategies in meningococcemia produce better outcomes? Crit Care Med 2000; 28: S60–3.

Levin M., Quint P. A., Goldstein B. et al. Recombinant bactencidal/permeability-increasmg protein ($rBPI_{21}$) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: A randomised trial. Lancet 2000; 356: 961–7.

Pollard A. J., Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 2000; 9: 333–45.

Ramsey M. E., Andrews N., Kaczmarski E. B., Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet 2001; 357: 195–6.

Tzeng Y.-L., Stephens D. S. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. Microbes Infection 2000; 2: 687–700.

van Woensel J. B. M., Biezeveld M. H., Alders A. M. B. et al. Adrenocorticotropic hormone and cortisol levels in relation to inflammatory response and disease severity in children with meningococcal disease. J Infect Dis 2001; 184: 1532–7.

Wang V. J., Malley R., Fleisher G. R. et al. Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 556–60.

Глава 245
Гонококковая инфекция

Тони Дарвилл (Toni Darville)

Neisseria gonorrhoeae вызывает *гонорею* — инфекцию слизистых оболочек половых органов и мочевых путей, реже — прямой кишки, ротоглотки и конъюнктивы. Гонорея передается половым путем, а также перинатально. По количеству заболевших гонорея уступает лишь хламидиозу (данные Центра по контролю заболеваемости США). Столь высокая заболеваемость и развитие устойчивости к антибактериальным средствам обусловливают большую распространенность осложнений гонореи среди подростков.

Этиология. *N. gonorrhoeae* представляет собой неподвижный аэробный грамотрицательный диплококк (бактерии прилежат друг к другу уплощенными сторонами), который располагается внутриклеточно и не образует спор. Быстрее всего гонококки растут при температуре 35–37 °С, pH 7,2–7,6 и содержании углекислого газа 3–5%. Сразу после взятия материал необходимо поместить в свежую влажную модифицированную среду Тайера–Мартина либо в транспортную среду, поскольку гонококки не переносят высушивания. Среда Тайера–Мартина содержит антимикробные средства, которые в большей степени угнетают рост нормальной микрофлоры, чем гонококков. Предварительное заключение выносят, ориентируясь на микроскопию окрашенных по Граму мазков, морфологию колоний, а также на образование бактериями цитохром-оксидазы. В отличие от других *Neisseria spp.* гонококки ферментируют глюкозу, но не могут расщеплять мальтозу, сукрозу и лактозу. В микроскопических препаратах гонококки часто обнаруживаются внутри лейкоцитов.

Подобно прочим грамотрицательным микроорганизмам, *N. gonorrhoeae* окружена цитоплазматической мембраной (внутренний слой), пептидогликаном (средний слой) и наружной мембраной. Наружная мембрана содержит липополисахариды (эндотоксины), фосфолипиды и ряд белков, отвечающих за адгезию, инвазию в ткани и устойчивость к иммунным реакциям. Чтобы охарактеризовать выделенный штамм гонококков, в основном применяют ауксотипирование и серотипирование.

Ауксотипирование основано на стабильной и генетически обусловленной потребности штаммов в определенных питательных веществах или кофакторах. Чтобы установить ауксотип, штамм высевают на питательные среды, содержащие известные химические вещества. Более широко используется *серотипирование* порина — трехмерного белка наружной мембраны, который составляет важную часть оболочки гонококков. Для серотипирования применяются антитела к порину (например, PorIA–4 и PorIB–12). Полагают, что изменения порина обусловлены, по крайней мере частично, отбором под действием иммунной системы.

Эпидемиология. *N. gonorrhoeae* вызывает инфекции только у человека. Гонококки поступают в секрет слизистых оболочек и передаются при тесном контакте (например, при половом или во время родов), изредка — через предметы. Гонорея у новорожденных — обычно следствие заражения во время родов. Гонорея — самое распространенное из ЗППП, которое обнаруживается у детей, подвергшихся половым преступлениям. Изредка *N. gonorrhoeae* может передаваться при играх, во время которых дети прикасаются к половым органам друг друга, однако и в этом случае ребенок-источник инфекции обычно оказывается жертвой половых преступлений. Изредка дети могут заразиться гонореей при бытовом контакте от лиц, которые за ними ухаживают; опять-таки необходимо исключить половые преступления.

В США начиная с 1964–1977 гг. число зарегистрированных случаев гонореи постепенно возрастало, в начале 1980-х годов заболеваемость колебалась, затем рост продолжился до 1987 г., после чего началось снижение. Количество зарегистрированных случаев гонореи уменьшилось с 323 на 100 000 населения в 1987 г. до 123 на 100 000 населения в 1996 г. В 1997 г. Центр по контролю заболеваемости сообщил о 324 901 случае. Снижение распространенности гонореи может быть связано с рекомендацией Центра по контролю заболеваемости использовать для ее лечения только высокоэффективные антимикробные средства. Наиболее высока заболеваемость гонореей в городах с высокой плотностью населения, где поражаются лица моложе 24 лет, имеющие многочисленных половых партнеров и не пользующиеся барьерными методами контрацепции. Недавно распространенность гонореи стала расти и среди гомосексуальных мужчин. Риск заболевания повышен у лиц негроидной или монголоидной расы, гомосексуалистов, занимающихся проституцией, больных другими ЗППП, не состоящих в браке, бедных и не использующих презервативы. Анализ распространения определенных штаммов *N. gonorrhoeae* среди населения включает ауксотипирование, серотипирование, а в последние годы — и молекулярно-генетические методы типирования.

Для сохранения и распространения гонококков необходима группа лиц с высокой заболеваемостью, таких как проститутки или подростки с многочисленными половыми партнерами. Это объясняется тем, что с появлением симптомов гонореи люди, как правило, прекращают половую жизнь и обращаются за медицинской помощью, продолжать половую жизнь заставляют нужда или другие факторы (например, потребность в очередной дозе наркотика). Таким образом, большинство лиц из группы с высокой заболеваемостью продолжают половую жизнь, игнорируя симптомы гонореи. Отсюда становится понятно, почему так важно выявить и лечить всех половых партнеров.

Заражение гонореей новорожденных обычно происходит во время родов при контакте с инфицированным экссудатом шейки матки матери. Через 2–5 дней после рождения возникают признаки острой инфекции. Заболеваемость новорожденных зависит от распространенности гонореи среди беременных, а также от того, проводится ли обследование беременных на эту инфекцию и профилактика бактериального конъюнктивита среди новорожденных.

Патогенез. *N. gonorrhoeae* первоначально поражает цилиндрический эпителий, поскольку многослойный плоский эпителий относительно устойчив к инвазии. Внедрение гонококков в слизистые оболочки сопровождается локальным воспалением. Образуется гнойный экссудат, состоящий из нейтрофилов, плазмы и слущенного эпителия. Гонококковый липополисахарид (эндотоксин) обладает прямым цитотоксическим действием, вызывает остановку движений ресничек и слущивание реснитчатого эпителия. Когда гонококки проникают в подслизистую основу, липополисахарид связывается с бактерицидным IgM и комплементом сыворотки — все это ведет к острому воспалению. Считается, что цитотоксичность гонококков опосредуется ФНО-α и другими цитокинами.

Гонококки могут проникать в вышележащие отделы половых органов и мочевых путей, вызывая

у половозрелых мужчин уретрит и эпидидимит, а у половозрелых женщин — эндометрит, сальпингит и перитонит (эти заболевания объединяют под названием воспалительные заболевания органов таза — ВЗОТ). *Перигепатит (синдром Фитц-Хью–Куртиса)* возникает вслед за распространением инфекции из маточных труб по брюшине на капсулу печени. Проникновение гонококков в лимфатические и кровеносные сосуды сопровождается паховой лимфаденопатией, формированием промежностных, перианальных, перипростатических абсцессов и абсцессов седалищно-прямокишечной ямки, затем может развиться *диссеминированная гонококковая инфекция.*

В проникновении гонококков сквозь слизистые оболочки, развитии местных и системных проявлений участвуют как факторы вирулентности гонококков, так и факторы иммунной защиты. Воздействие различных видов эпителия слизистых оболочек, вероятно, может привести к отбору микроорганизмов с определенными изменениями наружной мембраны, например, в экспрессии пилей, Opa-белков (ранее они назывались белком II) и липополисахаридов. В результате усиливается адгезия, облегчается инвазия, ускоряется воспроизведение гонококков и улучшается способность противостоять иммунной системе.

Чтобы инфекционный процесс начался, гонококки должны прикрепиться к клеткам эпителия. Гонококковая IgA-протеаза инактивирует IgA1, расщепляя его в шарнирной области (этот фермент — важный фактор колонизации, а также инвазии в слизистые оболочки). С помощью пилей гонококки прикрепляются к микроворсинкам на эпителиальных клетках, не несущих ресничек. Полагают, что пили защищают гонококки от фагоцитоза и действия комплемента. Антигены пилей часто меняются, что помогает бактериям избежать воздействия иммунной системы, а также обеспечивает их лигандами к различным клеточным рецепторам. Большинство Opa-белков придает колониям непрозрачность. Opa-белки рассматриваются как лиганды, облегчающие адгезию к клеткам человека. Гонококки, экспрессирующие определенные Opa-белки, прикрепляются к нейтрофилам и фагоцитируются ими.

В ответ на действие неблагоприятных факторов окружающей среды у гонококков возникает ряд фенотипических изменений, которые тоже позволяют поддерживать инфекционный процесс. Можно привести следующие примеры: экспрессия белков, извлекающих железо из трансферрина и лактоферрина, благодаря чему гонококки могут расти при относительном недостатке железа; экспрессия белков, позволяющих гонококкам выживать в создавшихся *in vivo* анаэробных условиях; синтез белков, управляемый контактом с эпителиальными клетками.

Примерно через 24 ч после адгезии гонококков поверхность эпителиальных клеток прогибается вовнутрь, заключая бактерии в фагосомы. Считается, что это явление вызывается белком I наружной мембраны гонококков, который встраивается в эпителиальную клетку и нарушает проницаемость ее мембраны. Фагосомы подвергаются экзоцитозу, в результате чего гонококки оказываются под слоем эпителия. Здесь жизнеспособные бактерии могут вызвать местную инфекцию (сальпингит и т. п.) либо начать распространяться с током крови или лимфы.

Опосредованный комплементом лизис бактерий вызывается сывороточными антителами классов IgG и IgM, направленными против белков и липополисахаридов гонококков. В основе устойчивости к этим антителам, вероятно, лежит особый тип порина, экспрессируемого гонококками (большинство штаммов содержат Por1 A) — такие штаммы часто становятся причиной диссеминированных инфекций. *N. gonorrhoeae* снижает эффективность комплемента и вмешивается в процессы воспаления. Для штаммов, вызывающих диссеминированные инфекции, типична устойчивость к бактерицидному действию сыворотки. Кроме того, они инактивируют большее количество C3b и меньшее — C5a; местная воспалительная реакция на них выражена слабее. Штаммы гонококков, выделенные от больных с ВЗОТ, обладают противоположными характеристиками. Антитела класса IgG к белку Rmp блокируют действие комплемента на гонококков. Блокирующие антитела к белку Rmp способны закрывать специфические последовательности белков наружной мембраны, одинаковые с прочими *Neisseria spp.* и *Enterobacteriaceae*; антитела также могут быть направлены против уникальной для белка Rmp цистеиновой петли; возможно, они связываются с тем и с другим участком. Наличие антител против белка Rmp облегчает развитие инфекции у женщин. Белок Rmp *N. gonorrhoeae* высококонсервативен. Одной из его функций может оказаться блокирование защитных

механизмов слизистых оболочек. Важную роль в развитии устойчивости к бактерицидному действию нейтрофилов, вероятно, играет адаптация гонококков. Так, гонококки способны переносить остаток сиаловой кислоты на свой липополисахарид, повышать образование каталазы, а также менять экспрессию поверхностных белков.

На восприимчивость к гонорее и ее проявления влияют некоторые особенности организма человека. Так, девочки до периода полового созревания подвержены вульвовагиниту, а сальпингит развивается у них редко. *N. gonorrhoeae* инфицирует неороговевший эпителий, поэтому тонкий неороговевший эпителий влагалища и щелочная реакция влагалищного содержимого предрасполагают девочек к инфекциям нижних отделов половых путей. Влагалищный эпителий, ороговевший под действием эстрогенов (что наблюдается у новорожденных девочек и половозрелых женщин), устойчив к *N. gonorrhoeae*. Половозрелые женщины наиболее подвержены развитию сальпингита во время менструаций, когда ослабляется бактерицидное действие шеечной слизи, а заброс крови из полости матки в маточные трубы облегчает проникновение гонококков в верхние отделы половых путей.

Группа риска диссеминированной гонококковой инфекции включает носителей инфекции, новорожденных, женщин с сохранной менструацией, беременных, рожениц, гомосексуалистов и лиц со сниженным иммунитетом. Отсутствие симптомов подразумевает неспособность иммунной системы распознать гонококков как патогенов либо способность гонококков избежать гибели; возможно и сочетание этих факторов. Предполагается, что колонизация глотки также предрасполагает к диссеминации гонококковой инфекции. По-видимому, это объясняется тем, что гонорея глотки часто протекает бессимптомно. Повышенный риск диссеминации гонококковой инфекции во время менструаций, беременности и послеродового периода, скорее всего, связан с максимально выраженным слущиванием эпителия шейки матки и снижением активности пероксидазы в шеечной слизи. Высокая восприимчивость новорожденных обусловлена отсутствием бактерицидных антител класса IgM. К повторным эпизодам диссеминированной гонококковой инфекции предрасполагает недостаточность концевых компонентов комплемента (C5–C9).

Клинические проявления. Клиническая картина гонореи разнообразна — от бессимптомной инфекции до характерных признаков поражения мочевых путей и половых органов или диссеминированной инфекции.

Бессимптомная гонорея. Заболеваемость данной формой гонореи у детей не установлена. Гонококки были выделены из ротоглотки детей, подвергшихся изнасилованию мужчинами; при этом симптомы поражения ротоглотки обычно отсутствовали. Гонорея половых органов у детей, как правило, сопровождается клиническими проявлениями. Напротив, до 80% половозрелых женщин с гонореей половых органов не имеют каких-либо нарушений, и диагноз ставится лишь во время массовых обследований. У 40–60% женщин с гонореей половых органов также обнаруживается носительство гонококков в прямой кишке. У большинства больных с положительными результатами посева материала из прямой кишки симптомы отсутствуют. Большинство случаев гонореи глотки тоже протекает бессимптомно. Вопрос о том, насколько важна диагностика гонореи глотки, остается открытым. Как правило, эта форма гонореи излечивается самостоятельно и малоопасна в эпидемиологическом отношении, кроме того, глотка обычно не является единственным очагом инфекции. С другой стороны, гонорея глотки может сопровождаться клиническими проявлениями, в отдельных случаях инфекция передается половым партнерам либо становится диссеминированной.

Неосложненная гонорея. Инкубационный период гонореи половых органов у мужчин составляет 2–5 дней, а у женщин — 5–10. Первоначально инфекция поражает у мужчин мочеиспускательный канал, у девочек вульву и влагалище, а у половозрелых женщин шейку матки.

Уретрит обычно проявляется гнойными выделениями и болью при мочеиспускании. Императивные позывы или учащенное мочеиспускание нехарактерны. Без лечения уретрит у мужчин может проходить самостоятельно через несколько недель либо осложняться эпидидимитом, отеком полового члена, простатитом, лимфангитом или везикулитом. При микроскопии выделений обнаруживаются грамотрицательные внутриклеточные диплококки.

Вульвовагинит у девочек обычно характеризуется гнойными выделениями из влагалища, а также отеком, гиперемией, болезненностью и расчесами вульвы. Возможно болезненное мочеиспускание. У женщин гонококковый цервицит и уретрит про-

являются гнойными выделениями, болью внизу живота, болезненным мочеиспусканием, нерегулярными кровотечениями и диспареунией. Шейка воспалена и болезненна. Если инфекция ограничивается нижними отделами половых путей, то при смещении шейки матки боль не усиливается, а пальпация придатков безболезненна. Из мочеиспускательного канала и протоков больших желез преддверия может выделяться гной. Ректальная форма гонореи обычно бессимптомна, в остальных случаях имеются признаки проктита (выделения из заднепроходного отверстия, зуд, кровотечения, боль, тенезмы и запор). Причиной бессимптомной ректальной формы гонореи нередко становятся не анальные половые сношения, а распространение инфекции из влагалища.

Гонококковый офтальмит может поражать как один, так и оба глаза. Заболевание возникает в любом возрасте вслед за попаданием в глаз инфицированного отделяемого. Гонококковый конъюнктивит новорожденных (см. т. 5, гл. 713) проявляется через 1–4 сут после рождения. В более позднем возрасте поражение глаз развивается после инокуляции или аутоинокуляции *N. gonorrhoeae* из половых органов. Первые симптомы — воспаление глаза и серозно-геморрагические выделения. В течение суток выделения становятся более густыми и приобретают гнойный характер, появляется плотный отек век и выраженный хемоз. Если не приступить к лечению немедленно, возможно изъязвление роговицы с последующим ее разрывом и слепотой.

Диссеминированная гонококковая инфекция. Из всех форм гонококковой инфекции гематогенной диссеминацией сопровождаются 1–3% случаев. Чаще всего диссеминация наблюдается при бессимптомной первичной инфекции. В большинстве случаев поражаются женщины. Симптомы появляются через 7–30 дней после инфицирования или в пределах 7 дней от начала менструации. К наиболее распространенным проявлениям относятся асимметричная артралгия, петехиальная или пустулезная сыпь на конечностях, тендовагинит, гнойный артрит. Изредка встречается кардит, менингит и остеомиелит. Чаще всего заболевание начинается остро с появления мигрирующей артралгии и лихорадки. На высыпания жалуются только 25% больных. Большинство больных отрицает поражение половых органов, тем не менее посев материала из половых органов и мочевых путей позволяет установить первичную локализацию инфекции. Приблизительно у 80–90% женщин с диссеминированной гонококковой инфекцией положителен посев материала из канала шейки матки. Что касается мужчин, то при посеве материала из мочеиспускательного канала положительные результаты удается получить в 50–60% случаев, материала из глотки — в 10–20%, а материала из прямой кишки — в 15%.

В клинической картине диссеминированной гонококковой инфекции выделяют два синдрома, проявления которых частично совпадают. Более распространен *синдром тендовагинита-дерматита*, который включает в себя лихорадку с ознобами, сыпь и мигрирующую артралгию, преимущественно захватывающие суставы запястья, кисти и пальцев. Посев крови положителен примерно у 30–40% больных, посев синовиальной жидкости практически всегда отрицателен. Второй из описываемых синдромов — это *синдром гнойного артрита*. Системные проявления в этом случае выражены слабее, имеется моноартрит, преимущественно коленного сустава. На ранней стадии болезни может наблюдаться полиартрит. Гонококки из пораженного сустава удается высеять примерно в 45–55% случаев. Изменения синовиальной жидкости соответствуют гнойному артриту. Посев крови обычно отрицателен. У новорожденных диссеминированная гонококковая инфекция нередко проявляется гнойным полиартритом.

Поражение кожи обычно начинается с появления отдельных болезненных розовых или красных пятен диаметром 1–20 мм, которые затем превращаются в пятнисто-папулезные или буллезные элементы, везикулы, пустулы, петехии. Типичный элемент — пустула с очагом некроза, окруженная зоной гиперемии. Элементы сыпи располагаются неравномерно, захватывают конечности, включая ладони и подошвы. Лицо и волосистая часть головы обычно свободны от высыпаний. Число элементов сыпи от 5 до 40, в 20–30% из них содержатся гонококки. Хотя при диссеминированной гонококковой инфекции могут образовываться иммунные комплексы, уровень комплемента не выходит за пределы нормы. Роль иммунных комплексов в патогенезе неясна.

Редкое (1–2% случаев), но с высокой летальностью проявление диссеминированной гонококковой инфекции — острый эндокардит. Как правило, у этих больных быстро разрушается аортальный кла-

пан. При диссеминированной гонококковой инфекции изредка встречается острый перикардит, также описаны случаи менингита. Проявления при этом такие же, как и при других острых бактериальных менингитов.

Диагностика. По клинической картине гонококковый уретрит невозможно отличить от негонококкового. Возбудителями гнойного уретрита и вульвовагинита помимо *N. gonorrhoeae* могут оказаться β-гемолитические стрептококки, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*. Изредка сходные проявления имеет инфекция, вызванная ВПГ типа 2.

Если мужчина обратился по поводу уретрита с клиническими проявлениями, показана микроскопия мазков выделений из мочеиспускательного канала. В случае обнаружения грамотрицательных диплококков, которые находятся внутри лейкоцитов, можно поставить предварительный диагноз гонореи. Аналогичных изменений у женщины для постановки диагноза недостаточно, поскольку схожую микроскопическую картину могут дать *Mima polymorphs* и *Moraxella* — представители нормальной микрофлоры влагалища. При гонококковом цервиците и бессимптомных формах гонореи чувствительность окраски по Граму низкая. Глоточную форму гонореи нельзя диагностировать с помощью микроскопии окрашенных по Граму мазков, поскольку в ротоглотке могут присутствовать непатогенные *Neisseria spp.* Следует заметить, что непатогенные *Neisseria spp.* не проникают внутрь клеток.

Окончательный диагноз ставят после выделения культуры *N. gonorrhoeae* (посев также необходим для определения чувствительности возбудителя к антимикробным средствам). Выбор места для взятия мазка зависит от места возможного внедрения инфекции и клинической картины. У гетеросексуальных мужчин мазки берут из мочеиспускательного канала, у всех женщин — из канала шейки матки и прямой кишки (даже при отсутствии указаний на анальные половые сношения). Мазки из глотки берут как у мужчин, так и у женщин с симптомами фарингита, а также в случае оральных половых сношений с больным гонореей половых органов. У детей с подозрением на изнасилование мазки берут из прямой кишки, глотки и мочеиспускательного канала (у мальчиков) или влагалища. Мазки из канала шейки матки не следует брать до завершения полового созревания. У мужчин материал для посева получают, вводя маленький тампон в мочеиспускательный канал на глубину 2–3 см. Перед взятием материала из канала шейки матки протирают наружную часть шейки, затем в наружный маточный зев вводят тампон и осторожно поворачивают его в течение нескольких секунд. В прямую кишку тампон вводят на глубину 2–4 см; сильно загрязненный калом материал для исследования непригоден. Надежность посева повышается, если используются не ватные, а специальные тампоны для забора материала из половых органов и мочевых путей. Материал непосредственно переносится на питательную среду и сразу помещается в термостат.

Материал из органов, в норме содержащих микрофлору (шейки матки, прямой кишки, глотки и др.), необходимо высевать на селективную питательную среду, например, на модифицированную среду Тайера–Мартина (содержит ванкомицин, колистин, нистатин и триметоприм, которые угнетают нормальную микрофлору). Если орган или ткань в норме лишены микрофлоры либо колонизированы в минимальной степени (например, синовиальная жидкость, кровь, СМЖ), материал высевают на неселективный шоколадный агар. При подозрении на диссеминированную гонококковую инфекцию проводят посевы крови, отделяемого глотки, прямой кишки, мочеиспускательного канала, шейки матки, а при наличии артрита — и синовиальной жидкости. Сразу после посева начинают инкубацию сред при температуре 35–37 °С и содержании углекислого газа 3–5%. Если материал необходимо перевезти в центральную лабораторию, его помещают в консервационную среду (например, среду Эймса, модифицированную Стюартом), лишенную питательных веществ, в которой гонококки сохраняют жизнеспособность до 6 ч. Если транспортировка может занять более 6 ч, лучше сразу высеять материал на питательную среду, а затем поместить в контейнер и перевозить при комнатной температуре. Выпускаются специальные транспортные системы Transgrow и JEM-BEC, содержащие модифицированную среду Тайера–Мартина .

Если бактериологические исследования малодоступны либо поведение больного заставляет думать, что он не явится на повторный осмотр, проводят быструю диагностику. Однако к выбору методики и результатам нужно подходить внимательно, поскольку многие тесты для быстрой диагностики менее специфичны, чем посев. Для быстрой диаг-

ностики применяют ИФА (поликлональные антитела к гонококкам, позволяющие обнаружить антигены последних), твердофазный ИФА — ELISA (моноклональные антитела), олигонуклеотидные зонды, а также методы амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная и лигазная цепная реакция). Надежность перечисленных исследований снижается при бессимптомной инфекции в отсутствие факторов риска, а также при исследовании материала из половых органов или полученного от детей. Полимеразная и лигазная цепная реакция, а также олигонуклетидные зонды по своей чувствительности и специфичности сравнимы с посевом. Следует помнить, что окончательный диагноз ставят исключительно по результатам посева. Методы быстрой диагностики не позволяют определить чувствительность возбудителя к антимикробным средствам, а также могут оказаться более дорогостоящими, чем посев. Эти методы полезны как дополнительные при обследовании меняющихся групп населения с высокой заболеваемостью гонореей (например, подростков), когда требуется быстро поставить предварительный диагноз и начать лечение.

Гонококковый артрит необходимо отличать от других форм инфекционного артрита, артрита при краснухе или вакцинации против краснухи, а также от поражения суставов при ревматизме, ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишечника. Гонококковый конъюнктивит новорожденных дифференцируют с химическим конъюнктивитом, вызванным глазными каплями с нитратом серебра, а также с конъюнктивитом, возбудителями которого служат *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus aureus*, стрептококки групп А и В, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* и ВПГ типа 2.

Лечение. Всех больных с установленным диагнозом гонореи или с подозрением на это заболевание обследуют также на сифилис, гепатит В, ВИЧ-инфекцию и хламидиоз. Частота сопутствующего хламидиоза у мужчин достигает 15–25%, у женщин — 35–50%. Больным гонореей (за исключением новорожденных) назначают лечение и против *Chlamydia trachomatis* (см. п. 276.2). Всех лиц, вступавших в половые сношения с больным в предшествующие 60 дней, осматривают, берут у них мазки для посева и назначают лечение.

Поскольку преобладают устойчивые к пенициллину штаммы *N. gonorrhoeae*, лечение больных всех возрастов рекомендуется начинать с цефалоспоринов III поколения, в первую очередь цефтриаксона. Устойчивость к пенициллину и тетрациклину переносится плазмидой; устойчивость к пенициллинам, тетрациклинам, спектиномицину, а последнее время — и к хинолонам кодируется хромосомными генами.

Гонорея у детей. Неосложненную гонорею лечат цефтриаксоном: однократно внутримышечно вводят 50 мг/кг (но не более 125 мг).

При непереносимости цефтриаксона используют спектиномицин в дозе 40 мг/кг внутримышечно однократно (максимальная доза 2 г). При бактериемии и артрите назначают цефтриаксон 50 мг/кг/сут (до 1 г/сут); курс лечения у детей с массой менее 45 кг продолжается 7 дней, а при большей массе тела — не менее 10–14 дней. При менингите и эндокардите доза цефтриаксона составляет 50 мг/кг/сут, разделенная на 2 введения (до 1–2 г на прием); при менингите препарат вводят в течение 10–14 дней, при эндокардите — 28 дней и более. При офтальмите новорожденных эффективен цефтриаксон внутримышечно в дозе 50 мг/кг (но не более 125 мг) однократно. Также можно применять цефотаксим внутримышечно в дозе 100 мг/кг в/м однократно. Конъюнктивы следует часто орошать физиологическим раствором. Если на момент родов женщина была больна гонореей, новорожденному внутримышечно вводят цефтриаксон в дозе 50 мг/кг (но не более 125 мг) однократно. При сепсисе у новорожденных парентеральное введение антибиотиков следует продолжать не менее 7 дней, при менингите — не менее 10 дней. Новорожденным с гипербилирубинемией рекомендуется назначать цефотаксим. Новорожденных с гонококковым офтальмитом госпитализируют и исключают диссеминированную гонококковую инфекцию.

Гонорея у подростков и взрослых. Для эрадикации глоточной формы гонореи, как и неосложненной гонореи половых органов/мочевых путей, достаточно однократного введения цефтриаксона внутримышечно в дозе 125 мг. Цефтриаксон эффективен и безопасен при беременности; возможно, он также излечивает сифилис, если вводится в инкубационный период. Альтернативные схемы лечения включают цефиксим (400 мг внутрь), ципрофлоксацин (500 мг внутрь), офлоксацин (400 мг внутрь). Воздействует ли цефиксим на развитие сифилиса, неизвестно. Ципрофлоксацин и офлоксацин

противопоказаны при беременности, их также не следует назначать лицам до 18 лет. Фторхинолоны не останавливают развитие сифилиса. Спектиномицин (40 мг/кг, но не более 2 г внутримышечно однократно) остается высокоэффективным при гонорее половых органов и ректальной форме гонореи в США, но он не действует на гонококковый фарингит и не тормозит рост *Treponema pallidum*. После окончания лечения гонореи (независимо от выбранной схемы) проводят курс терапии хламидиоза. Рекомендуется использовать доксициклин в дозе 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут либо азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно. Беременным большинство специалистов назначают эритромицин в течение 7–10 сут. Если по завершению курса лечения симптомы гонореи у подростка или взрослого отсутствуют, в культуральном доказательстве излеченности нет необходимости.

Больных с диссеминированной гонококковой инфекцией госпитализируют; при обследовании обращают внимание на клинические признаки менингита и эндокардита. Лечение рекомендуется начать с внутривенным введением 1 г/сут цефтриаксона. У подростков старшего возраста и взрослых также можно использовать цефотаксим (по 1 г в/в каждые 8 ч) или цефтизоксим (по 1 г в/в каждые 8 ч). При аллергии к β-лактамным антибиотикам назначают ципрофлоксацин (по 500 мг в/в каждые 12 ч), офлоксацин (по 400 мг в/в каждые 12 ч), спектиномицин (по 2 г в/в каждые 12 ч). Через 24–48 ч от развития явного клинического улучшения можно перейти на прием одного из следующих средств внутрь: цефиксим по 400 мг 2 раза в сутки, ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки, офлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки. Каждый из этих препаратов должен применяться не менее 7 сут. При гонококковом конъюнктивите вводят 1 г цефтриаксона внутривенно однократно и промывают пораженный глаз физиологическим раствором. Менингит лечат цефтриаксоном по 1–2 г внутривенно каждые 12 ч; продолжительность введения 10–14 дней. При эндокардите тоже назначают цефтриаксон по 1–2 г внутривенно каждые 12 ч; но в этом случае курс лечения должен продолжаться не менее 4 нед. Одновременно лечат сопутствующий хламидиоз половых органов.

ВЗОТ. Сюда относятся инфекции верхних половых путей, вызванные *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, а также эндогенной флорой (стрептококками, анаэробными бактериями, грамотрицательными палочками). Показаны антибактериальные препараты широкого спектра действия. Подростков обязательно госпитализируют. Обычно рекомендуют цефокситин (по 2 г в/в каждые 6 ч) или цефотетан (по 2 г в/в каждые 6 ч) в сочетании с доксициклином (по 100 мг внутрь или в/в 2 раза в сутки). После того как состояние больного улучшится, введение антибиотика необходимо продолжать еще не менее 48 ч. Вслед за этим назначают доксициклин внутрь, с тем чтобы общая длительность его приема составила 10–14 сут. Альтернативная схема включает клиндамицин по 900 мг внутривенно каждые 8 ч в комбинации с гентамицином (первая доза составляет 2 мг/кг в/в, затем каждые 8 ч в/в вводят 1,5 мг/кг). После улучшения состояния антибиотики вводят еще 48 ч, затем переходят на прием клиндамицина по 450 мг внутрь 4 раза в сутки или доксициклина по 100 мг внутрь 2 раза в сутки. Общая продолжительность лечения составляет 10–14 дней. Внутриматочный контрацептив удаляют и переходят на другой вид контрацепции. Половых партнеров обследуют и лечат по схемам для неосложненной гонореи. Неудачи при использовании комбинации цефалоспорина с доксициклином крайне редки, поэтому проводить повторный посев (для подтверждения излеченности) сразу по окончанию лечения при гонококковых ВЗОТ нецелесообразно. Рекомендуется наблюдение в течение 1–2 мес. с последующим посевом, чтобы исключить реинфекцию или редкие случаи неполного излечения.

Осложнения. Осложнения развиваются вследствие распространения гонококков из места инвазии. От развития первичной инфекции до появления осложнений обычно проходит несколько дней или недель. У половозрелых женщин может возникнуть эндометрит, особенно во время менструации. Прогрессирование инфекции ведет к сальпингиту и перитониту (ВЗОТ). Клиническая картина ВЗОТ складывается из проявлений инфекции нижних половых путей (например, выделения из влагалища, боль внизу живота, болезненность при смещениях шейки матки) и симптомов инфекции верхних половых путей (таких, как лихорадка, лейкоцитоз, увеличенная СОЭ, болезненность придатков матки или объемное образование в их проекции). Дифференциальную диагностику проводят с гинекологическими болезнями (киста или опухоль яичников, внематочная беременность), а также с патологией органов брюшной полости (аппенди-

цит, инфекция мочевых путей, воспалительные заболевания кишечника).

После проникновения в полость брюшины гонококки могут оседать на капсуле печени, что ведет к перигепатиту. У таких больных возникает боль в правом подреберье (синдром Фитц-Хью–Куртиса), иногда в сочетании с симптомами сальпингита. Перигепатит также может быть вызван *Chlamydia trachomatis*. Гонококковый цервицит осложняется развитием ВЗОТ примерно в 20% случаев. Приблизительно у 40% больных ВЗОТ в США высевается *N. gonorrhoeae*. Без лечения развивается гидросальпинкс, пиосальпинкс, тубоовариальный абсцесс и, как следствие этого, бесплодие. Однако даже при адекватном лечении ВЗОТ риск бесплодия вследствие окклюзии обеих маточных труб составляет после одного эпизода сальпингита около 20%, а после трех эпизодов и более превышает 60%. Даже после одного эпизода сальпингита риск внематочной беременности возрастает примерно в 7 раз. Другие последствия ВЗОТ включают хроническую боль, диспареунию, а также повышенный риск повторных ВЗОТ.

У женщин, заразившихся гонореей половых органов в I триместр беременности, высок риск инфицированного аборта. Заражение позднее 16-й недели беременности ведет к хориоамниониту — основной причине преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов.

Прогноз. Быстрая диагностика и правильное лечение неосложненной гонореи гарантируют полное выздоровление. Осложнения и необратимые последствия обусловлены поздним началом лечения, рецидивированием инфекции, появлением метастатических очагов инфекции (на мозговых оболочках, аортальном клапане и др.), а также несвоевременным или только местным лечением гонококкового офтальмита.

Профилактика. Попытки создать вакцину против гонококковых пилей до настоящего времени не увенчались успехом. Высокая изменчивость антигенов пилей делает разработку единой эффективной вакцины практически невозможной. Более плодотворными для создания вакцины обещают быть другие поверхностные структуры гонококков: порины, белки стресса и липополисахариды. Пока вакцина не создана, основой профилактики гонореи остается обучение, использование барьерных контрацептивов (особенно презервативов), всеобъемлющий эпидемиологический и бактериологический надзор (обследование всех половых партнеров), а также раннее выявление и лечение инфицированных.

Для профилактики гонококкового конъюнктивита детям сразу после рождения закапывают в каждый глаз по 2 капли 1% раствора нитрата серебра (см. т. 5, гл. 697). Вместо нитрата серебра можно использовать 0,5% эритромициновую или 1% тетрациклиновую глазную мазь.

Литература

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (RR 6): 1–80.

Cohen M. S., Sparling P. F. Mucosal infection with *Neisseria gonorrhoeae*. Bacterial adaptation and mucosal defenses. J Clin Invest 1992; 89: 1699–705.

Fox K. K., Knapp J. S., Holmes K. K. et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988–1994. The emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. J Infect Dis 1997; 175: 1396–403.

Hobbs M. M., Alcorn T. M., Davis R. H. et al. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* causing repeated infections. Evolution of porin during passage within a community. J Infect Dis 1999; 179: 371–81.

Hook E. W., Holmes K. K. Gonococcal infections. Ann Intern Med 1985; 102: 229–43.

Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Clin Infect Dis 1997; 24 (Suppl. 1): S93–7.

O'Brien J. P., Goldenberg D. L., Rice P. A. Disseminated gonococcal infection. A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 395–406.

Plummer F. A., Chubb H., Simonsen J. N. et al. Antibody to Rmp (outer membrane protein 3) increases susceptibility to gonococcal infection. J Clin Invest 1993; 91: 339–43.

Rice P. A., McQuillen D. P., Gulati S. et al. Serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. Does it thwart the inflammatory response and facilitate the transmission of infection? Ann N Y Acad Sci 1994; 730: 7–14.

Глава 246
Haemophilus influenzae

Роберт С. Даум (Robert S. Daum)

Примерно через 100 лет после того, как *Haemophilus influenzae* была признана причиной ряда синдромов детского возраста, в США ввели в практику

эффективную вакцину, что существенно снизило частоту заболеваний, вызываемых данным возбудителем. Тем не менее осложнения инфекций, вызванных *H. influenzae* типа b, и обусловленная ими летальность остаются важной проблемой во всем мире, особенно среди населения без иммунной защиты.

Этиология. *H. influenzae* представляет собой грамотрицательную полиморфную коккобациллу, для роста которой требуется *фактор X* (*гемин*) и *фактор V* (*НАД*).

У части штаммов *H. influenzae* имеется полисахаридная капсула. По серологическим и биохимическим признакам такие штаммы разделяют на шесть типов, которые обозначают буквами от a до f. Наиболее вирулентны штаммы типа b.

Эпидемиология. Эффективная конъюгированная вакцина против *H. influenzae* начала использоваться с 1988 г. До этого момента гемофильная палочка была основным возбудителем некоторых генерализованных инфекций у детей. Около 95% этих инфекций вызывалось *H. influenzae* типа b. Заболеваемость сильно зависела от возраста: более чем в 90% случаев заболевали дети до 5 лет, причем основная часть инфекций приходилась на детей до 2 лет. Заболеваемость генерализованными инфекциями достигала 64–129 случаев на 100 000 детей до 5 лет в год. Генерализованные инфекции, вызванные другими капсульными штаммами *H. influenzae*, встречались намного реже (заболеваемость составляла примерно 0,7 случаев на 100 000 детей до 5 лет в год). Недавно были описаны групповые случаи инфекций, вызванных штаммами групп a и f (число заболевших было невелико); возможно, они отражают важные тенденции развития инфекции в будущем. Бескапсульные (нетипируемые) штаммы *H. influenzae* вызывают инфекции у новорожденных, детей с иммунодефицитами, а также у детей в некоторых развивающихся странах. Нетипируемые штаммы *H. influenzae* часто служат возбудителями среднего отита, синуситов и хронического бронхита у взрослых.

Человек — единственный природный резервуар *H. influenzae*. Эта бактерия входит в состав нормальной микрофлоры дыхательных путей у 60–90% здоровых детей; большинство таких штаммов относится к нетипируемым. Бактерионосительство *H. influenzae* типа b встречается нечасто. До внедрения конъюгированной вакцины *H. influenzae* типа b высевалась из ротоглотки 2–5% здоровых детей дошкольного и школьного возраста; среди грудных детей и взрослых частота носительства была меньше. По всей видимости, бактерионосительство *H. influenzae* типа b с низкой частотой отмечается и среди групп населения с иммунной защитой. Отсюда следует важный вывод, что циркуляция этих бактерий продолжается.

С началом вакцинации заболеваемость инфекциями, возбудителем которых была *H. influenzae* типа b, снизилась более чем на 99%. Так, в 1989–1997 гг. частота вызванных ей генерализованных инфекций упала с 34 до 0,4 на 100 000 детей младше 5 лет в год. Поскольку заболеваемость инфекциями, возбудителями которых были другие типы *H. influenzae* или нетипируемые бактерии, изменилась мало, относительный вклад *H. influenzae* типа b в заболеваемость уменьшился до 32–41% (данные 1996–1997 гг.). Центром по контролю заболеваемости была поставлена задача элиминировать генерализованные инфекции, вызванные *H. influenzae* типа b, к 2010 г., однако для выполнения этого требуется расширить охват населения вакцинацией, стандартизовать технику серотипирования и проводить его во всех случаях, а также выявлять все случаи заболевания. Продолжающаяся циркуляция *H. influenzae* типа b, несмотря на проводящуюся вакцинацию, свидетельствует о том, что выполнить поставленную задачу будет чрезвычайно трудно. Необходимо также приложить усилия, чтобы обеспечить конъюгированной вакциной детей в развивающихся странах, где не все могут ее приобрести.

Генерализованные инфекции, вызванные *H. influenzae* типа b, теперь встречаются редко. Поражаются как дети без иммунной защиты, так и получившие полный курс вакцинации; примерно 50% заболеваний приходится на возраст до 6 мес., в котором еще не завершена первичная вакцинация. Среди заболевших, возраст которых позволял провести вакцинацию, $^1/_3$ получила по меньшей мере три дозы вакцины, а примерно 50% была также проведена ревакцинация.

Риск системных инфекций выше у эскимосов Аляски, индейцев-апачей и навахо, а также у чернокожих. В этих группах населения число генерализованных инфекций у детей до 12 мес. довольно велико. В группу риска также входят больных серповидноклеточной анемией, дети с асплением, врожденными или приобретенными иммунодефицитами, злокачественными опухолями. У невак-

цинированных грудных детей с подтвержденной генерализованной инфекцией в анамнезе увеличен риск повторного заболевания.

Социально-экономические факторы риска включают пребывание в детских садах и яслях, наличие брата или сестры, посещающих начальную школу или дошкольные учреждения, малая продолжительность кормления грудью и курение родителей. Риск генерализованной инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b, возрастает, если ребенок ранее госпитализировался с такой инфекцией или страдал средним отитом. Эпидемиология штаммов *H. influenzae*, не относящихся к типу b, изучена плохо.

Бытовой контакт с больным генерализованной инфекцией, вызванной *H. influenzae* типа b, повышает вероятность аналогичной инфекции в течение 30 дней, особенно это касается детей до 2 лет.

Обычные пути передачи инфекции — контактно-бытовой или воздушно-капельный (при вдыхании капелек секрета из дыхательных путей, содержащего *H. influenzae*). Инкубационный период у генерализованных инфекций, возбудителем которых служит *H. influenzae*, изменчив, а заразный период точно не определен. У большинства детей с генерализованными инфекциями перед началом антимикробной терапии обнаруживается *H. influenzae* типа b в носоглотке; в 25–40% случаев колонизация сохраняется в первые 24 ч от начала лечения.

Патогенез. Механизмы, которые облегчают колонизацию эпителия дыхательных путей, неясны. Не изучены и то, что происходит вслед за адгезией *H. influenzae* типа b к эпителию и приводит к проникновению бактерий внутрь сосудов. Известно лишь, что *H. influenzae* типа b более устойчива к внутрисосудистым бактерицидным механизмам, чем штаммы других типов и бескапсульные штаммы. Что лежит в основе склонности к инвазии — особенности PRP-капсулы *H. influenzae* типа b или другие, тесно связанные с ними факторы вирулентности, — неясно. Установлено, что вероятность формирования очагов инфекции в мозговых оболочках, суставах и т. п. определяется массивностью и продолжительность бактериемии, вызванной *H. influenzae* типа b.

Возбудителями местных инфекций (средний отит, синусит, бронхит и т. п.) обычно становятся нетипируемые штаммы *H. influenzae*. Вероятно, в среднее ухо и придаточные пазухи носа они попадают контактным путем из глотки. Распространению бактерий из глотки способствуют нарушения функции евстахиевых труб и недавняя вирусная инфекция верхних дыхательных путей.

Устойчивость к антибиотикам. Большинство штаммов *H. influenzae* чувствительно к ампициллину или амоксициллину, однако примерно $^1/_3$ штаммов выделяет β-лактамазу и поэтому устойчива к данным антибиотикам. Изредка встречается иной механизм резистентности к ампициллину, не связанный с выделением β-лактамазы.

Хлорамфеникол активен против большинства штаммов *H. influenzae* независимо от того, образуют они β-лактамазу или нет. К недостаткам хлорамфеникола относится необходимость в комплексном мониторировании и развитие у отдельных больных идиосинкразической апластической анемии. Существуют штаммы *H. influenzae* типа b, устойчивые к хлорамфениколу, однако во всем мире они редко встречаются (составляют около 0,2% всех штаммов); тем не менее в некоторых местностях эти штаммы более распространены. Штаммы, устойчивые и к хлорамфениколу, и к ампициллину, обнаруживаются редко (менее чем в 1% случаев). Распространенность устойчивости к триметоприм/сульфаметосазолу не достигает 10%.

До недавнего времени считалось, что амоксициллин/клавуланат активен против всех штаммов *H. influenzae*. Сейчас около 3% штаммов, выделяющих β-лактамазу, резистентно к амоксициллин/клавуланату. Кроме того, эта комбинация не обладает синергизмом в отношении штаммов, устойчивость которых к ампициллину не связана с выработкой β-лактамазы. Эритромицин слабо влияет на *H. influenzae*, однако чувствительность бактерий к новым макролидам — азитромицину и кларитромицину — достигает 99 и 78% соответственно. Устойчивость к хинолонам встречается редко, а к цефалоспоринам широкого спектра ее не зарегистрировано.

Иммунитет. Наиболее важная роль в защите организма принадлежит антителам к капсульному полисахариду *H. influenzae* типа b — PRP. Эти антитела облегчают удаление *H. influenzae* типа b из крови. Частично это объясняется их функционированием как опсонинов. В опсонизации также участвуют антитела против белков наружной мембраны и липополисахаридов *H. influenzae* типа b, при этом важное значение имеют классический и альтернативный пути активации комплемента. Удалению *H. influenzae* типа b из сосудистого русла

Таблица 246.1

Конъюгированные вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b

Аббревиатура	Торговое название	Производитель	Белок-носитель
HbOC	HibTITER	Wyeth	CRM_{197} (нетоксичный мутантный дифтерийный токсин)
PRP-OMP[1]	PedvaxHIB	Merck	OMP (белковый комплекс наружной мембраны *Neisseria meningitidis*)
PRP T[2]	ActHIB	Aventis Pasteur	Столбнячный анатоксин
	OmniHIB	Aventis Pasteur[3]	Столбнячный анатоксин

[1] PRP-OMP также выпускается в сочетании с вакциной против гепатита B (Comvax). Последнюю нельзя использовать для иммунизации новорожденных.

[2] PRP T также производится Connaught DTaP в виде вакцины Tripedia, которая продается под названием TriHIBit. Ее можно применять лишь для ревакцинации (в качестве 4-й дозы) у детей старше 15 мес.

[3] В США ее сбытом занимается GlaxoSmithKline.

способствуют макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, которые облегчают внутриклеточное уничтожение опсонизированных бактерий.

До внедрения вакцинации уровень антител к капсульному полисахариду зависел от возраста. Считалось, что у лиц, которые приобрели иммунитет естественным путем и иммунизированных неконъюгированной вакциной против капсульного антигена *H. influenzae* типа b, степень защищенности зависела от концентрации антител к PRP в крови на момент инфицирования. Полагают, что концентрация антител в сыворотке крови, равная 0,15–1,0 мкг/мл, предохраняет от генерализованных инфекций, а вакцины с увеличенным содержанием антигена смогут обеспечить длительное сохранение уровня антител, превышающего 0,15 мкг/мл. У большинства грудных детей уровень антител к PRP не достигает указанных значений, поэтому они подвержены инфекциям, вызванным *H. influenzae* типа b. Возможно, низкое содержание антител отражает связанную с созреванием иммунной системы задержку в ответе на тимуснезависимые антигены типа 2, к которым относится неконъюгированная вакцина против PRP. Именно этим объясняли высокую распространенность инфекций, вызванных *H. influenzae* типа b, у детей первых месяцев жизни до того, как стала применяться вакцинация.

Коньюгированные вакцины, в отличие от неконъюгированной, обладают свойствами тимусзависимых антигенов (это не относится к PRP-OMP, которая является тимуснезависимым антигеном типа 1) (табл. 246.1). Конъюгированные вакцины вызывают достаточное образование антител у грудных детей, хотя для этого может потребоваться повторное введение. Концентрация антител к PRP в сыворотке крови ребенка, которому вводилась конъюгированная вакцина, не всегда точно соответствует степени защиты от инфекции, поскольку при встрече с антигеном быстро активируются клетки памяти, поднимающие уровень антител до протективного.

Об иммунитете против бескапсульных штаммов *H. influenzae* известно меньше. Эксперименты на животных показали, что антитела против белков наружной мембраны обладают бактерицидными свойствами и предохраняют от развития инфекции. У крысят-сосунков антитела против P6 — основного из белков наружной мембраны — вызывают гибель как капсульных, так и бескапсульных *H. influenzae*, а также защищают от инфекций, возбудителем которых служит *H. influenzae* типа b. Другой белок наружной мембраны, P2, у разных штаммов существенно различается. Антитела к вариабельным участкам P2 обладают комплементзависимой бактерицидной активностью против гомологичного штамма. Моноклональные антитела к группе высокомолекулярных белков наружной мембраны у экспериментальных животных оказывают протективный эффект.

Диагностика. Предварительный диагноз можно поставить после микроскопии мазков, окрашенных по Граму. *H. influenzae* трудно различить, поскольку бактерии обладают малым размером, полиморфны, некоторые штаммы плохо поглощают красители. Затрудняет обнаружение бактерий красный фон, который свойствен окрашенным мазкам жидкостей, особенно белковых. Кроме того, независимо от методики окрашивания бактерии выявляются лишь при концентрации 10^5/мл и более, поэтому отрицательный результат микроскопии не исключает присутствия *H. influenzae*.

Посев на *H. influenzae* результативен только, если материал быстро доставлен в лабораторию и немед-

ленно перенесен на питательную среду, поскольку возбудитель высокочувствителен к внешним условиям. Материал для посева нельзя подвергать высушиванию, а также действию высоких или низких температур. Для первичного выделения *H. influenzae* используют шоколадный агар, селективный для *H. influenzae* агар или кровяной агар.

Серотипирование *H. influenzae* проводят на стекле с помощью типоспецифических антисывороток. Точное серотипирование необходимо, чтобы следить за элиминацией генерализованных инфекций, вызванных *H. influenzae* типа b. Об этих инфекциях необходимо своевременно сообщать в органы здравоохранения.

Клинические проявления и лечение. Клиническая картина и лечение генерализованных инфекций сходны, независимо от вызвавшего их серотипа *H. influenzae*. Начинать следует с парентерального введения антибактериальных средств, которые могут уничтожить очаги инфекции любой локализации и активны против штаммов *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину. При инфекциях, вызванных *H. influenzae* типа b, популярность приобрели цефалоспорины с широким спектром действия (цефотаксим, цефтриаксон и др.) из-за удобства применения и почти полного отсутствия серьезных побочных эффектов. В качестве альтернативы можно использовать хлорамфеникол в комбинации с ампициллином. Лечение заканчивают препаратом, выбранным по результатам исследования чувствительности выделенного возбудителя.

Ампициллин остается препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему штаммами. В противном случае целесообразно назначить цефалоспорины с широким спектром действия (например, цефотаксим или цефтриаксон). В отдельных случаях цефтриаксон используют для амбулаторного лечения (препарат вводят 1 раз в сутки). Накоплен также большой опыт применения хлорамфеникола.

Антимикробные средства иногда назначают после отмены парентерального введения антибиотиков. И в этом случае средством выбора служит ампициллин (если возбудитель чувствителен к нему). Для лечения инфекций, вызванных устойчивыми к ампициллину штаммами, можно применять цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефподоксим и др.), либо амоксициллин/клавуланат, либо хлорамфеникол. Популярность последнего в некоторых странах объясняется низкой ценой.

Менингит, вызванный *H. influenzae* типа b, по клинической картине невозможно отличить от обусловленного *Neisseria meningitidis* или *Streptococcus pneumoniae*. Менингит может осложняться возникновением очагов инфекции в легких, суставах, костях и перикарде (см. т. 5, п. 624.1).

В неосложненных случаях парентеральное введение антибиотиков продолжают 7–14 дней. Считается, что на фоне острого воспаления мозговых оболочек через гематоэнцефалический барьер в достаточном количестве проникают цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин и хлорамфеникол. По окончании парентерального введения антибиотиков назначают хлорамфеникол внутрь.

Прогноз при менингите, вызванном *H. influenzae* типа b, определяется возрастом больного, продолжительностью болезни до начала антибиотикотерапии, концентрацией в СМЖ капсульного полисахарида, скоростью снижения концентрации капсульного полисахарида в СМЖ, крови и моче. Снижение уровня интеллекта коррелирует с развитием синдрома неадекватной секреции АДГ и наличием очаговых неврологических расстройств на момент заболевания. Примерно у 6% больных менингитом, вызванным *H. influenzae* типа b, стойко ухудшается слух, вероятно, вследствие воспаления улитки и лабиринта. Частота этого осложнения снижается, если незадолго до начала антимикробной терапии или одновременно с ней назначить дексаметазон на 2 дня (0,6 мг/кг/сут в 4 приема). К наиболее серьезным неврологическим последствиям менингита, вызванного *H. influenzae* типа b, относятся расстройства поведения, расстройства речи (в том числе позднее развитие речи), снижение зрения, умственная отсталость, двигательные расстройства, атаксия, эпилептические припадки и гидроцефалия.

Флегмона, вызванная *H. influenzae*, нередко возникает на фоне инфекции дыхательных путей. Как правило, указаний на травму в анамнезе нет, поэтому полагают, что флегмона развивается вследствие отсева инфекции в мягкие ткани во время бактериемии. Наиболее часто поражаются голова и шея, особенно щеки и глазницы. Очаг воспаления плотный, болезненный, не имеет четких границ. Флегмоне щек свойственна гиперемия с фиолетовым оттенком, но это непостоянный признак. *H. influenzae* часто можно обнаружить в аспирате, иногда — в крови. Возможно наличие нескольких очагов инфекции одновременно, осо-

бенно у больных моложе 18 лет или с лихорадкой. Для уточнения диагноза таким больным нередко показана люмбальная пункция.

Парентеральное введение антибиотиков продолжают, пока температура тела не нормализуется, после чего переходят на прием препаратов внутрь. Обычно курс лечения длится 7–10 дней.

Флегмона век. Это гнойная инфекция жировой клетчатки, которая залегает кнаружи от глазничной перегородки. Возбудителями служат *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы А. Больных беспокоит боль, лихорадка, иногда — отделяемое из конъюнктивального мешка. Пораженные веки теплые на ощупь, отечны, изредка имеют фиолетовый оттенок. Флегмона, вызванная *Staphylococcus aureus* и стрептококками группы А, чаще развивается на фоне повреждения кожи, например укуса насекомого, и не сопровождается лихорадкой. Неосложненная флегмона век не представляет угрозы для зрения и ЦНС, но сопутствующая ей бактериемия может привести к менингиту.

Если предполагаемый возбудитель — *H. influenzae* или *Streptococcus pneumoniae* (в пользу этого говорят молодой возраст больного, подъем температуры тела до высоких цифр, отсутствие повреждений кожи), показаны посев крови и люмбальная пункция.

Назначают антибиотики парентерально. Препараты для эмпирического лечения должны быть активными против *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококков группы А и β-гемолитических стрептококков. При отсутствии менингита парентеральное введение антибиотиков продолжают около 5 дней, пока не нормализуется температура тела и не уменьшится гиперемия. В неосложненных случаях общая длительность антимикробной терапии составляет 10 дней.

Флегмона глазницы. Встречается редко и обычно развивается как осложнение острого этмоидита или сфеноидита. Отличительными чертами флегмоны глазницы служат экзофтальм, хемоз, ухудшение зрения, ограниченная подвижность глазного яблока или боль при его движении. Флегмону глазницы нелегко отличить от флегмоны век, наиболее точно оценить распространенность инфекции можно при КТ.

Флегмону глазницы лечат парентеральным введением антибиотиков, которое продолжают не менее 14 дней. При синусите или абсцессе глазницы может потребоваться дренирование. Продолжительность антимикробной терапии в этом случае возрастает.

Острый эпиглоттит. Представляет собой флегмону тканей, окружающих вход в гортань (см. т. 4, гл. 472). Это очень редкое заболевание. По-видимому, пусковым механизмом служит инвазия *H. influenzae* в ткани. Острый эпиглоттит — быстро прогрессирующая, смертельно опасная инфекция, которая обычно поражает детей 2–7 лет. Эпиглоттит относят к неотложным состояниям из-за риска непредсказуемой обструкции дыхательных путей. У 25% больных также имеются рентгенологические признаки пневмонии. Иная локализация очагов инфекции, такая как мозговые оболочки, наблюдается редко. Вначале обеспечивают проходимость дыхательных путей и только после этого парентерально назначают антибиотики, активные против *H. influenzae* типа b. Лечение продолжают, пока больной не сможет пить самостоятельно. В типичном случае антимикробная терапия продолжается 7 дней.

Пневмония. Истинная заболеваемость пневмонией, вызванной *H. influenzae* типа b, неизвестна, поскольку материал для посева можно получить лишь с помощью инвазивных процедур, которые выполняются редко (см. т. 4, гл. 490). Клиническая картина такая же, как и при пневмониях, вызванных другими микроорганизмами. Иногда очаги инфекции имеются и в других органах.

Детям до 12 мес., у которых подозревается пневмония, вызванная *H. influenzae* типа b, назначают антибиотики парентерально, поскольку в этом возрасте велик риск бактериемии и связанных с ней осложнений. Старшим детям с нетяжелым течением пневмонии антимикробные средства можно назначить внутрь. Общая продолжительность антимикробной терапии 7–10 дней.

Неосложненный плевральный выпот, сопутствующий пневмонии, лечения не требует. При развитии эмпиемы в грудную клетку устанавливают дренаж, а продолжительность антимикробной терапии увеличивают.

Гнойный артрит. Как правило, поражаются крупные суставы — коленный, голеностопный и локтевой (см. т. 1, гл. 84). Одновременно очаги инфекции могут захватывать и другие органы. Весьма характерен моноартрит, а поражение множества суставов возникает лишь у 6% больных. Гнойный артрит, вызванный *H. influenzae*, не от-

личается по клинической картине от артрита, возбудителем которого служат иные бактерии.

При неосложненном гнойном артрите назначают антимикробные средства парентерально на 5–7 дней и более. После того как наступило значительное клиническое улучшение, можно перейти на прием препаратов внутрь. Обычно лечение занимает 3 нед., но если уровень С-реактивного белка не нормализуется, антимикробную терапию продолжают и дольше.

Перикардит. *H. influenzae* редко становится причиной перикардита (см. т. 4, гл. 533). Часто перикардиту предшествует инфекция верхних дыхательных путей. Характерно сочетание лихорадки, дыхательной недостаточности и тахикардии. Очаги инфекции могут обнаруживаться и в других органах.

Чтобы поставить диагноз, необходимо выделить возбудителя из крови или перикардиальной жидкости. Вспомогательные методы диагностики — микроскопия окрашенных по Граму мазков и выявление PRP-антигена в перикардиальной жидкости, крови или моче (если заболевание вызвано *H. influenzae* типа b). Назначают антибиотики парентерально по тем же схемам, что и при лечении менингита (см. т. 5, п. 624.1). При гнойном перикардите показана перикардэктомия, которая позволяет предупредить тампонаду сердца и констриктивный перикардит.

Бактериемия в отсутствие первичного очага инфекции (см. также гл. 230). Факторы риска бактериемии в отсутствии первичного очага инфекции включают температуру тела выше 39 °C и лейкоцитоз более 15 000 в 1 мм^3. Без лечения примерно у 25% детей с бактериемией развивается менингит. В эру всеобщей вакцинации эта форма инфекции, вызываемая *H. influenzae* типа b, стала чрезвычайно редкой. Если все же бактериемия возникла, берут посев крови и повторно пытаются обнаружить очаг инфекции. Как правило, детей госпитализируют, выполняют им люмбальную пункцию и рентгенографию грудной клетки, после чего начинают введение антибиотиков парентерально.

Другие формы инфекции. Изредка *H. influenzae* становится причиной инфекций мочевых путей, эпидидимоорхита, шейного лимфаденита, острого глоссита, нагноения щитовидно-язычной кисты, воспаления нёбного язычка, эндокардита, эндофтальмита, первичного перитонита, остеомиелита и периаппендикулярного абсцесса.

Генерализованные инфекции у новорожденных. Возбудителем этих инфекций чаще становится не *H. influenzae* типа b, а бескапсульные штаммы *H. influenzae*. Распространенность инфекций, вызываемых любым из перечисленных микроорганизмов, невелика. Если инфекция у новорожденного развилась в первые 24 ч после родов, особенно если она сочетается с хориоамнионитом у матери или длительным безводным промежутком, то источником заражения, вероятнее всего, послужили половые пути матери (колонизация их бескапсульными штаммами *H. influenzae* обнаруживается менее чем в 1% случаев). Генерализованные инфекции новорожденных могут протекать в форме сепсиса, пневмонии, ОРДС с шоком, конъюнктивита, абсцесса или флегмоны волосистой части головы, а также менингита. Реже встречаются мастоидит, инфекционный артрит и врожденная везикулярная сыпь.

Средний отит. Острый средний отит — одно из самых распространенных инфекционных заболеваний детского возраста (см. т. 5, гл. 710). Бактерии попадают в полость среднего уха из носоглотки через евстахиеву трубу. Отит нередко возникает на фоне вирусной инфекции верхних дыхательных путей, которая сопровождается гиперемией и отеком слизистой оболочки, в результате чего нарушается проходимость евстахиевой трубы и в среднем ухе создаются благоприятные условия для размножения бактерий.

Этиологическую роль при среднем отите чаще всего играют *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Большинство выделенных штаммов *H. influenzae* относится к бескапсульным. Лечение можно начинать с амоксициллина в дозе 80–90 мг/кг/сут внутрь. Такой подход оправдан, поскольку устойчивость к амоксициллину и высокая вирулентность у распространенных возбудителей отита встречаются достаточно редко. В качестве альтернативы можно рекомендовать однократное внутримышечное введение цефтриаксона.

Если эмпирическое лечение не приносит успеха либо возбудитель продуцирует β-лактамазу (материал для посева получают во время прокола барабанной перепонки или промывания барабанной полости), назначают амоксициллин/клавуланат, эритромицин/сульфафуразол или цефаклор. При аллергии к β-лактамным антибиотикам средством первого ряда служит комбинация эритромицина и сульфафуразола.

Конъюнктивит. Острая инфекция конъюнктивы — это самая распространенная инфекция глаза в детском возрасте (см. т. 5, гл. 697). У новорожденных *H. influenzae* редко становится возбудителем конъюнктивита, однако у более старших детей этот микроорганизм наряду со *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* начинает играть заметную роль. Большинство штаммов *H. influenzae*, высеваемых при конъюнктивите, относятся к нетипируемым, хотя в отдельных случаях обнаруживаются *H. influenzae* типа b и другие микроорганизмы. Эмпирическое лечение конъюнктивита у детей, вышедших из периода новорожденности, обычно заключается в местном применении сульфацетамида и эритромицина.

Синусит. *H. influenzae* — второй по распространенности (после *Streptococcus pneumoniae*) возбудитель острого синусита у детей (см. т. 4, гл. 466). Хронический синусит, длящийся более года, или тяжелый синусит, при котором требуется госпитализация, обычно вызывается *Staphylococcus aureus* или анаэробами (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*). Часто обнаруживаются нетипируемые штаммы *H. influenzae* и зеленящие стрептококки.

В неосложненных случаях лечение можно начинать с амоксициллина. Если состояние больного не улучшается, переходят к антибиотикам более широкого спектра действия, например амоксиллин/клавуланату. В отдельных случаях необходима госпитализация и парентеральное введение антибиотиков. При неосложненном синусите достаточно 10 дней антимикробной терапии.

Профилактика. Всех грудных детей рекомендуется иммунизировать конъюгированной вакциной против *H. influenzae* типа b. Невакцинированным детям, которые контактировали с больным, с профилактической целью назначают антибиотики.

Химиопрофилактика. У детей до 4-летнего возраста при тесном контакте с больным генерализованной формой инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b, повышается риск подобной инфекции. Риск заражения для детей старше 3 мес. обратно пропорционален возрасту. Примерно 50% всех случаев инфекции среди членов семьи развивается в течение недели с момента госпитализации больного. В настоящее время потребность в химиопрофилактике значительно снизилась, поскольку у большинства детей имеется иммунитет к *H. influenzae* типа b благодаря вакцинации.

Цель химиопрофилактики — ликвидировать бактерионосительство у восприимчивых лиц и тем самым предупредить развитие у них инфекционной болезни. Всем детям до 4 лет, не получившим полного курса вакцинации и вступавшим в контакт с больным, рекомендуется назначить рифампицин.

Родителям ребенка, госпитализированного по поводу генерализованной инфекции, возбудителем которой послужила *H. influenzae* типа b, сообщают о повышенном риске подобной инфекции у всех не полностью вакцинированных детей младшего возраста, которые проживают в том же доме. Аналогичную информацию доводят до сведения родителей и при единичном случае генерализованной инфекции в дошкольном учреждении, однако в последнем случае проводить профилактику рифампицином рекомендуют не все специалисты.

Рифампицин назначают внутрь 1 раз в сутки, детям до 1 мес. — 10 мг/кг, более старшим детям — 20 мг/кг, но не более 600 мг. Доза для взрослых — 600 мг. Прием продолжают 4 дня. Беременным назначать рифампицин не рекомендуется, поскольку его влияние на плод не изучено. Рифампицин индуцирует ферменты печени, с помощью которых метаболизируются оральные контрацептивы, поэтому в период приема рифампицина следует пользоваться другими методами контрацепции. Рифампицин окрашивает биологические жидкости (мочу, слюну, слезную жидкость и т. д.) в оранжево-красный цвет и может необратимо изменять окраску мягких контактных линз.

Вакцинация. В продаже имеются три конъюгированные вакцины против *H. influenzae* типа b, которые различаются белком-носителем, молекулярной массой полисахаридов и методом их конъюгирования с носителем (см. табл. 246.1 и гл. 350). Разрабатываются комбинированные вакцины, в которые помимо вакцины против *H. influenzae* типа b входит одна или несколько вакцин, рекомендованных для массовой иммунизации детей. Уже используются Comvax (сочетание PRP-OMP и вакцины против гепатита B) и комбинация DtaP с PRP-T (последняя может применяться лишь в качестве 4-й дозы). Следует отметить, что субъединичную вакцину против коклюша неоднократно пытались комбинировать с конъюгированной вакциной против *H. influenzae* типа b, однако в результате уровень антител к PRP снижался.

Литература

Adderson E. E., Byington C. L., Spencer L. et al. Invasive serotype a *Haemophilus influenzae* infections with a virulence genotype resembling *Haemophilus influenzae* type b. Emerging pathogen in the vaccine era? Pediatrics 2001; 108: 18–24.

Barbour M. L. Conjugate vaccines and the carnage of *Haemophilus influenzae* type b. Emerg Infect Dis 1996; 3: 176–82.

Bisgard K. M., Kao A., Leaks J. et al. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994–1995. Near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. Emerg Infect Dis 1998; 4: 229–37.

Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children — United States 1998–2000. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 234–6.

Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Red Book 2000 Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. — Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000.

Daum R. S., Granoff D. M. Lessons from the evaluation of the immunogenicity. In: Development and Clinical Uses of Haemophilus b Conjugate Vaccines / R. W. Ellis, D. M. Granoff (eds.). — New York: Marcel Dekker, 1994.

McIntyre P. B., Berkey C. S., King S. M. et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278: 925–31.

Schuchat A., Robinson K., Wenger J. D. et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970–6.

Глава 247
Мягкий шанкр

Парвин Азими (Parvin Azimi)

Мягкий шанкр относится к ЗППП. Инфекция проявляется болезненными язвами на половых органах и паховой лимфаденопатией. Возбудитель *Haemophilus ducreyi* представляет собой грамотрицательную палочку, не растущую на обычных средах. Этот микроорганизм широко распространен в ряде развивающихся стран, а также эндемичен для некоторых районов США. Мягкий шанкр повышает риск заражения ВИЧ. У детей мягкий шанкр всегда указывает на изнасилование.

Первым симптомом инфекции служит небольшая воспалительная папула, которая у мужчин располагается на дистальном участке крайней плоти или уздечке полового члена, а у женщин — на половых губах, спайке половых губ или промежности. За 2–3 дня папула превращается в пустулу, а затем и в язву. Более чем у 50% больных имеется болезненный гнойный паховый лимфаденит (бубон). В отличие от венерической лимфогранулемы, при мягком шанкре язва и лимфаденит сосуществуют.

Предварительный диагноз обычно ставится клинически после исключения сифилиса и инфекции, вызванной ВПГ. В отделяемом из язв могут присутствовать грамотрицательные мелкие бактерии, располагающиеся параллельными группами, для выявления которых необходимы специальные среды. Хорошие результаты дает непрямая иммунофлюоресценция с использованием моноклональных антител и ПЦР.

У большинства штаммов *H. ducreyi* имеются плазмидные гены β-лактамазы, придающие им устойчивость к пенициллину и ампициллину. С плазмидами также распространяется устойчивость к сульфаниламидам и тетрациклинам, что сводит эффективность этих средств на нет. Рекомендуется применять азитромицин в дозе 1 г внутрь однократно или цефтриаксон в дозе 250 мг внутримышечно однократно. Можно также использовать эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней, а у лиц старше 18 лет — ципрофлоксацин по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней. Флюктуирующие лимфатические узлы вскрывают. Обычно симптомы исчезают за 3–7 дней. В случае рецидива, как правило, можно с успехом использовать ту же самую схему лечения. При мягком шанкре на фоне ВИЧ-инфекции продолжительность лечения нередко увеличивается.

Больных мягким шанкром обязательно обследуют на другие ЗППП. Так, примерно у 10% из них одновременно имеется сифилис или герпес половых органов. Выявляют и лечат всех половых партнеров.

Литература

Mertz K. J., Weiss J. B., Webb R. M. et al. An investigation of genital ulcers in Jackson Mississippi, with use of a multiplex polymerase chain reaction assay. High prevalence of chancroid and human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1998; 178: 1060–6.

Schmid G. P. Treatment of chancroid, 1997. Clm Infect Dis 1999; 28: S14–20.
Trees D. L., Morse S. A. Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. An update. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 357–75.

Глава 248
Коклюш

Сара С. Лонг (Sarah S. Long)

Коклюш — это острая инфекция дыхательных путей, которая была подробно описана еще в XVI в. В настоящее время заболеваемость коклюшем во всем мире снизилась, единственная причина этого — вакцинация. Впервые термин «*pertussis*» (сильный кашель) использовал Сиденгам в 1670 г., этот признак лучше описывает заболевание, чем *глубокий свистящий вдох*, которого у большинства больных не бывает.

Этиология. Единственный возбудитель эпидемий и спорадических случаев коклюша — *Bordetella pertussis*. *B. parapertussis*, возбудитель паракоклюша, в США высевается менее чем при 5% инфекций, вызванных бордетеллами. Однако в Скандинавии, Чехии, Словакии и Российской Федерации соотношение числа случаев паракоклюша и коклюша существенно выше. *B. pertussis* и *B. parapertussis* патогенны только для человека и некоторых обезьян. Распространенный возбудитель заболеваний у животных — *B. bronchiseptica*. Эта бактерия может послужить причиной инфекций, поражающих любой орган, и у людей (в основном, у больных с нарушениями иммунитета или детей младшего возраста, много контактирующих с животными). Длительный кашель может быть проявлением не только коклюша, но и инфекций, возбудителями которых являются *Mycoplasma spp.*, вирусы гриппа и парагриппа, энтеровирусы, аденовирусы, РСВ.

Эпидемиология. Во всем мире ежегодно 60 млн человек заболевает коклюшем и более 500 тыс. умирает от этой болезни. В 1922–1948 гг. (когда не было вакцинации) в США коклюш был лидирующей причиной смерти от заразных болезней у детей до 14 лет. Благодаря широкомасштабной вакцинации заболеваемость упала более чем на 99%. Ведущая роль вакцинации в снижении заболеваемости подтверждается тем, что в развивающихся странах сохраняется высокая распространенность коклюша, а в странах, где охват населения вакцинацией небольшой либо применяется недостаточно действенная вакцина, она вновь растет. Наименьшая заболеваемость у американцев отмечалась в 1976 г., однако недостаточно последовательная стратегия здравоохранения привела к тому, что в 1980–1989 гг. частота поднялась до 1,2 случая на 100 000 населения, кроме того, во многих штатах в 1989–1990, 1993 и 1996 гг. имели место эпидемии коклюша. В 1996 г. Центром по борьбе с заболеваемостью зарегистрированы свыше 7500 случаев коклюша — самый высокий показатель с 1967 г. Между эпидемиями 1990-х годов частота не опускалась до обычного уровня; с 1996 г. ежегодно сообщают о 6000–8000 случаев. Существует много доказательств того, что коклюш нередко не диагностируется либо его диагноз не получает соответствующего подтверждения; кроме того, врачи сообщают не о всех случаях.

После того как сформируется достаточно большая группа населения без иммунной защиты, спорадическая заболеваемость коклюшем каждые 3–4 года сопровождается эпидемическими подъемами. Основная часть случаев приходится на период с июля по октябрь. Контагиозность коклюша чрезвычайно высока: при воздушно-капельном пути заражения заболевает до 100% восприимчивых детей, находившихся в тесном контакте с больным. В окружающей среде *B. pertussis* довольно быстро погибает. Хронического носительства у людей не зарегистрировано. При массивном заражении в условиях совместного проживания частота бессимптомных случаев коклюша среди детей, получивших полный курс вакцинации или обладающих естественным иммунитетом, достигает 80% (при тщательном обследовании эту цифру удается снизить).

Ни перенесенное заболевание, ни вакцинация не обеспечивают полной или пожизненной невосприимчивости к повторному инфицированию или развитию болезни. В типичном случае через 3–5 лет после инфекции уровень антител начинает снижаться, а через 12 лет становится неопределимым. Бессимптомная реинфекция, несомненно, связана с иммунитетом, выработавшимся в ответ либо на вакцину либо заболевание. У взрослых американцев уровень антител к *B. pertussis* не достигает протективного. Вспышки коклюша зафиксированы как среди пожилых (независимо от наличия вакцинации или коклюша в анамнезе), так и обитате-

лей домов престарелых, и редко контактирующих с внешним миром, и жителей городских окраин (большинство из них подвергалось иммунизации), и подростков, и недавно вакцинированных взрослых. В настоящее время подростки и взрослые с длительным кашлем (которым диагноз коклюша обычно не ставится) представляют собой главный резервуар *B. pertussis*, а также распространенный источник заражения детей.

До всеобщей вакцинации, а также в странах, где число вакцинированных было ограниченным (Германия, Швеция, Италия), наиболее высокая заболеваемость отмечалась у детей 1–5 лет, а грудные дети составляли менее 15% заболевших. За последние годы в США, наоборот, примерно 50% случаев коклюша приходилось на детей до 1 года жизни, а 25% — на подростков и взрослых. Такое изменение заболеваемости, в том числе возрастной, возможно, объясняется снижением эффективности вакцины, ослаблением иммунитета, повышением настороженности врачей относительно коклюша, улучшением его диагностики, а также более тщательным наблюдением. Если повторного инфицирования *B. pertussis* или введения вакцины не происходит, подростки и взрослые становятся восприимчивыми к коклюшу. Пассивный иммунитет, получаемый от матери, очень слаб или отсутствует.

Патогенез. *Bordetella spp.* — мелкие грамотрицательные коккобациллы, которые растут в аэробных условиях на крахмально-кровяном агаре или полностью синтетических средах, содержащих никотинамид (ростовой фактор), аминокислоты (источник энергии) и древесный уголь или полимер циклодекстрина (абсорбент для вредных продуктов жизнедеятельности). Области ДНК, кодирующие факторы вирулентности у всех видов *Bordetella*, имеют много общего, однако *коклюшный белковый токсин* продуцируется только *B. pertussis*. Серотипирование основано на термолабильных К-агглютиногенах. 6 из 14 агглютиногенов специфичны для *B. pertussis*. Серотипы изменяются в зависимости от местности и времени.

B. pertussis образует ряд биологически активных веществ; постулировано участие многих из них в патогенезе и формировании иммунного ответа. Попав с воздухом в дыхательные пути, *B. pertussis* прикрепляется к реснитчатым эпителиальным клеткам. В этом процессе важное участие принимают *филаментозный гемагглютинин*, некоторые *агглютиногены* фимбрий (особенно типов 2 и 3), а также белок наружной мембраны с молекулярной массой 69 кДа, названный *пертактином*. *Цитотоксин*, аденилатциклаза и коклюшный токсин, по-видимому, замедляют выведение микроорганизмов из дыхательных путей. Считается, что за повреждение эпителия, которое вызывает симптомы со стороны дыхательных путей, а также облегчает абсорбцию коклюшного токсина, преимущественно отвечают цитотоксин, дермонекротоксин и аденилатциклаза. Доказано, что коклюшный токсин обладает разнообразными биологическими свойствами (повышает чувствительность к гистамину, вызывает выброс инсулина, нарушает функцию лейкоцитов и др.), некоторые из которых могут лежать в основе системных проявлений коклюша. У экспериментальных животных коклюшный токсин быстро вызывает лимфоцитоз, поскольку препятствует выходу лимфоцитов из кровеносного русла. По всей вероятности, коклюшный токсин играет в патогенезе центральную, но не единственную роль.

Клинические проявления. В типичном случае коклюш длится около 6 нед. и делится на 3 периода: катаральный, период спазматического кашля и разрешения. Инкубационный период продолжается 3–12 дней. *Катаральный период* начинается с неспецифических симптомов: насморк, которому может сопутствовать субфебрильная температура тела, чиханье, слезотеченье, полнокровие, конъюнктив. Затем указанные симптомы ослабевают, и начинается второй период — *спазматического кашля*. Кашель с самого начала непродуктивный и протекает в виде приступов, что служит отличительным признаком коклюша. У детей до 3 мес. болезнь нередко не имеет выраженной периодичности. Приступ может провоцироваться незначительными стимулами (движение воздуха, свет, звук, сосание или потягивание). Грудной ребенок, выглядевший здоровым, вдруг пугается, начинает задыхаться и размахивать конечностями, его лицо краснеет. Кашель (хрюкающий выдох) может быть не выражен. *Репризы* (свистящие вдохи) у детей до 3 мес. наблюдаются нечасто из-за утомляемости и слабости мускулатуры, которая вследствие этого не может быстро создать отрицательное давление в грудной клетке. Ребенок 1–2 лет, выглядя здоровым, игривым, после аналогичных незначительных провоцирующих факторов внезапно приобретает испуганный вид и может схватиться за успокаивающего его взрослого или родителя. Затем у ребенка начинается приступ кашля, который невозможно

прервать (его сравнивают с пулеметной очередью). Подбородок и грудь смещаются вперед, язык максимально высовывается, глаза выкатываются и наполняются слезами, лицо багровеет. Когда кашель прекращается, ребенок делает громкий свистящий вдох (это объясняется тем, что воздух проходит по суженным дыхательным путям). Взрослые описывают внезапное удушье, за которым следует непрерываемый кашель, чувство нехватки воздуха, «разрывающая» головная боль, неотчетливое восприятие окружающего. После приступа взрослый задыхается, ловит воздух ртом, но реприз обычно не бывает. У больных любого возраста приступ кашля часто завершается рвотой — у подростков и взрослых этот признак нередко становится ключом к диагнозу. По окончании приступа кашля типично чувство изнеможения. Число и тяжесть приступов кашля нарастают в течение нескольких дней — недели (у детей первых месяцев жизни — быстрее), а затем остаются на одном уровне в течение нескольких дней или недель (у детей первых месяцев жизни — дольше). В период максимальной выраженности симптомов может наблюдаться более 1 приступа в час. С переходом коклюша в *период разрешения* количество, тяжесть и продолжительность приступов уменьшаются. Парадоксально, но у грудных детей в период разрешения кашель и репризы могут стать громче и приобрести классический характер.

У иммунизированных детей все периоды коклюша укорачиваются. У взрослых нет четкого разграничения стадий. У детей до 3 мес. катаральный период длится несколько дней или вообще не распознается; за начало болезни принимают появление апноэ, приступов удушья или кашля с затрудненным вдохом. Период разрешения включает периодически возникающие пароксизмы кашля в течение первого года жизни, утяжеляющиеся на фоне инфекций дыхательных путей (это не связано с повторным инфицированием или активацией инфекции, вызванной *B. pertussis*).

Физикальное обследование обычно не дает значимых результатов. Признаки поражения нижних дыхательных путей нехарактерны. Часто обнаруживаются субконъюнктивальные кровоизлияния и петехии на верхней половине туловища.

Диагностика. Коклюш следует подозревать у каждого больного, единственной или основной жалобой которого служит кашель, особенно если отсутствуют лихорадка, недомогание, миалгия, сыпь, першение или боль в горле, охриплость, одышка, хрипы. Спорадические случаи коклюша можно диагностировать на основании кашля продолжительностью свыше 14 дней, который сочетается по меньшей мере с одним из следующих симптомов: приступообразный характер кашля, наличие реприз или рвоты после приступа. Чувствительность описанных критериев 81%, специфичность 58% (диагноз подтверждался посевом). Примерно 20% студентов университетов на разных континентах, которые кашляют более 7 дней, больны коклюшем (при этом в анамнезе указания на контакт с больным отсутствуют). Диагноз у детей до 3 мес. можно поставить, даже не оценивая кашель, по наличию эпизодов апноэ или цианоза. Изредка *B. pertussis* служит причиной внезапной смерти у грудных детей.

Аденовирусную инфекцию обычно удается отличить от коклюша по наличию лихорадки, конъюнктивита, боли или першения в горле. Причиной затяжного кашля может служить микоплазменная инфекция, однако кашель в этом случае, как правило, появляется на фоне лихорадки, головной боли и плохого общего состояния; в легких нередко выслушиваются хрипы. В условиях эпидемии микоплазменной инфекции и коклюша у молодых людей различить эти заболевания по клинической картине трудно. В исследование на *B. pertussis* часто включают детей первых месяцев жизни с «пневмонией без лихорадки». Для коклюша нетипичен кашель в виде отдельных кашлевых толчков, между которыми происходит вдох, а также гнойный конъюнктивит, одышка, хрипы в легких (перечисленные симптомы присущи инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*) или доминирование в клинической картине поражения нижних дыхательных путей (последнее характерно для инфекции, вызванной РСВ). Между приступами кашля данные физикального обследования обычно не выходят за пределы нормы, за исключением грудных детей со вторичной пневмонией.

Для катарального периода характерен лейкоцитоз 15 000–100 000/мм^3 за счет абсолютного лимфоцитоза. Лимфоциты относятся к Т- и В-типу, имеют малые размеры в отличие от крупных атипичных лимфоцитов, наблюдаемых при вирусных инфекциях. У взрослых и частично иммунизированных детей лимфоцитоз не столь выражен. Если повышено абсолютное количество нейтрофилов, это указывает на другое заболевание или вторич-

ную бактериальную инфекцию. Эозинофилия не относится к проявлениям коклюша. Тяжелое течение и летальный исход сочетаются с очень высоким лейкоцитозом (максимальное количество лейкоцитов в летальных случаях составляет в среднем 94 000/мм^3, а в случаях, завершившихся выздоровлением, — 18 000/мм^3) и тромбоцитозом (максимальное количество тромбоцитов составляет в среднем 782 и 556×10^9/л соответственно). Обнаружены умеренная гиперинсулинемия и ослабление выброса глюкозы в ответ на адреналин, тем не менее о гипогликемии сообщается лишь в единичных случаях. Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить у большинства госпитализированных грудных детей нерезко выраженную инфильтрацию или отек в области корней легких (иногда приобретающих форму бабочки), а также различные формы ателектазов. Уплотнение паренхимы легких указывает на вторичную бактериальную инфекцию. Изредка выявляется пневмоторакс, пневмомедиастинум или газ в мягких тканях.

Все методы окончательной диагностики коклюша ограниченно чувствительны, недостаточно специфичны либо малоприменимы на практике. Эталонным методом диагностики остается посев на *B. pertussis*. Взятие материала, его транспортировка и выделение культуры возбудителя требуют особого внимания. Материал отсасывают из заднего отдела носоглотки либо получают с помощью гибкого тампона (лучше дакронового или состоящего из альгинат кальция), который помещают в задний отдел носоглотки на 15–30 с либо до начала приступа кашля. Полученный материал может сохраняться в 1% растворе ферментного гидролизата казеина до 2 ч, а в транспортных средах — до 4 сут. Для выделения возбудителя предпочтительны шоколадный агар Реган—Лав (содержит 10% лошадиной крови и 5–40 мгк/мл цефалексина) и среда Stainer-Scholte (содержит полимеры циклодекстрина). Засеянные среды инкубируют во влажной атмосфере иногда с добавкой 5% углекислого газа при температуре 35–37 °С. Ежедневно в течение 7 дней среды осматривают на предмет мелких, медленнорастущих, блестящих колоний. Чувствительность посева возрастает, если полученные культуры исследуют методом РИФ с антителами против *B. pertussis* и *B. parapertussis*. С помощью РИФ можно исследовать и отделяемое из носоглотки. Этот метод быстрой диагностики особенно целесообразен для обследования больных, получающих антибиотики, однако дает надежные результаты лишь в руках опытного специалиста. Исследование отделяемого из носоглотки с помощью ПЦР по чувствительности сопоставимо с посевом и лишено многих недостатков последнего, однако ПЦР не стандартизована и не везде доступна. Предполагается, что и РИФ, и посев, и ПЦР будут положительными у детей без иммунной защиты в катаральный и период спазматического кашля. У лиц, не получивших полного курса вакцинации или иммунизированных давно, любое из перечисленных исследований в период спазматического кашля дает менее 10% положительных результатов. У лиц с иммунитетом наиболее чувствительны серологические методы исследования, при которых измеряется титр антител к различным компонентам возбудителя в острую стадию и в период разрешения. Кроме того, серологические исследования дают информацию, ценную с эпидемиологической точки зрения. Тем не менее серологические исследования не везде доступны, не дают дополнительной информации в острый период болезни, а интерпретировать их результаты у лиц с иммунитетом трудно. Титр антител к коклюшному токсину, превышающий 2 SD от среднего среди населения с иммунитетом — наиболее надежный признак недавно перенесенного коклюша.

Лечение направлено на то, чтобы ограничить число приступов и выраженность кашля, обеспечить больных необходимой помощью, улучшить питание и сон, а также избежать осложнений (см. ниже). Госпитализация показана всем детям до 3 мес.; детям 3–6 мес., кроме тех, у кого с уверенностью можно отвергнуть наличие тяжелых приступов; больным любого возраста с серьезными осложнениями. Риск тяжелого течения коклюша повышен у недоношенных детей первых месяцев жизни, а также у детей с заболеваниями сердца, легких, мышц или нервной системы.

Особенности оценки состояния и ухода за больными коклюшем:

- Даже при коклюше, угрожающем жизни, состояние больных между приступами может быть удовлетворительным.
- Перед решением вопроса о стационарном или амбулаторном лечении необходимо зафиксировать приступ кашля.
- Только тщательно собранные данные об особенностях кашля позволяют оценить тяжесть и быстроту прогрессирования болезни.

- Отсасывание отделяемого из носа, ротоглотки или трахеи нельзя использовать в качестве профилактического мероприятия.
- Больного ребенка легче накормить сразу после прекращения приступа кашля, чем после сна.
- Поддержка близких больного начинается с момента госпитализации и включает сочувствие к ребенку, их переживаниям, перенос бремени ответственности за ребенка на медицинский персонал. Также следует обрисовать намеченные исследования и лечебные мероприятия.
- Важнейшее значение имеет обучение близких больного, участие их в уходе вместе с медперсоналом, а также уход за ребенком после выписки.

Госпитализация преследует следующие цели: 1) оценить прогрессирование болезни и вероятность угрожающих жизни проявлений; 2) предупредить или ликвидировать осложнения; 3) разъяснить родителям естественное течение коклюша и принципы ухода за ребенком после выписки. Непрерывно мониторируют ЧСС, ЧД, а также проводят пульс-оксиметрию. Все приборы могут подавать сигнал тревоги, так что приступы могут быть засвидетельствованы и записаны медицинским персоналом. Основу для оценки тяжести коклюша создают подробные описания кашля, фиксирование кормления, рвоты, а также изменений массы тела. Типичный приступ кашля, который не угрожает жизни, длится менее 45 с, кожные покровы имеют красный цвет без синюшного оттенка, ЧСС у грудных детей не опускается ниже 60 уд./мин. По окончании приступа брадикардия и снижение насыщения крови кислородом проходят самостоятельно, больной делает свистящий вдох или пытается помочь себе, самостоятельно откашливая слизистые пробки, испытывает изнеможение, но реагирует на стимулы. Требуется опытный персонал, который при необходимости быстро бы начал подачу кислорода, стимуляцию или отсасывание слизи. Если у грудного ребенка, несмотря на подачу кислорода, повторяются угрожающие жизни приступы либо имеется гиперкапния из-за мышечной усталости, показаны интубация, введение миорелаксантов и ИВЛ. Уход за такими детьми сложен, он включает частое отсасывание секрета из дыхательных путей, а также быстрое устранение брадикардии и вторичного поражения легких. Если секрет дыхательных путей густой и липкий либо выражено воспаление дыхательных путей, иногда помогают ингаляции влажного воздуха с помощью палатки (некоторые специалисты не признают этого метода лечения). Очень важно создать спокойную удобную обстановку с неярким светом; не следует жертвовать этим даже во имя мониторирования и лечебных процедур. Детей с коклюшем трудно кормить. Хотя сосание может спровоцировать приступ, у большинства детей не возникает необходимости в установке назогастрального или назоеюнального зонда, а также в парентеральном питании. Состав и густота молочной смеси не влияют на характеристики секрета, его откашливание и особенности приступов. Большого количества пищи давать не следует.

Вывод о темпах прогрессирования и тяжести коклюша обычно можно сделать через 48–72 ч от начала анализа состояния ребенка. Состояние большинства грудных детей после госпитализации и начала введения антибиотиков улучшается, особенно если болезнь находится на ранней стадии развития либо домашние условия утяжеляли течение коклюша (табачный дым, излишняя сухость или источник тепла, загрязняющий воздух). Ребенка можно выписать, если в течение 48 ч тяжесть заболевания не меняется или ослабевает, нет необходимости в медицинской помощи во время приступов, питание достаточное, осложнений нет, а родители обучены уходу в домашних условиях. Эпизоды апноэ и судорожные припадки возникают в период нарастания клинических проявлений и при развитии осложнений. В домашних условиях нет необходимости в ингаляциях кислорода, мониторировании и отсасывании секрета дыхательных путей.

Антибактериальные средства. Если диагноз коклюша предполагается либо подтвержден, всегда назначают антибактериальные средства, чтобы улучшить состояние больного и ограничить распространение инфекции. Общепринято назначать эритромицин, 40–50 мг/кг/сут внутрь (в 4 приема), в течение 14 дней. Согласно исследованиям на ограниченном числе больных, сопоставимые со стандартной схемой лечения результаты дает прием других солей эритромицина 2–3 раза в сутки в течение 14 дней, а также эритромицина эстолата в дозе 40 мг/кг/сут (не более 1 г) в 4 приема в течение 7 дней; кларитромицина в дозе 15–20 мг/кг/сут (не более 1 г) в 2 приема в течение 7 дней; азитромицина в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Тем не менее данные этих исследований

не проверялись. Об устойчивости *B. pertussis* к эритромицину сообщается редко. Ампициллин, рифампицин и триметоприм/сульфаметоксазол умеренно активны против возбудителя коклюша, а цефалоспорины I и II поколений неактивны. Согласно клиническим исследованиям, эритромицин с большей надежностью обеспечивает эрадикацию *B. pertussis*, чем амоксициллин, кроме того, эритромицин — единственный препарат, чья эффективность доказана.

Прием эритромицина внутрь у детей до 6 мес. жизни повышает риск стеноза привратника в 7–10 раз. Наибольшей опасности подвергаются дети в возрасте до 2 нед., а также получающие эритромицин более 14 дней. Риск стеноза привратника на фоне приема азитромицина или кларитромицина неизвестен. Педиатры должны сообщать об этом родителям и тщательно взвешивать риск и пользу, прежде чем назначать макролиды. Следует заметить, что альтернативные схемы лечения изучены недостаточно.

Другие методы лечения. Имеется незначительное количество клинических испытаний и описаний случаев, в которых умеренный симптоматический эффект оказал β_2-адреностимулятор сальбутамол (альбутерол). Ни одно из скрупулезно проведенных клинических исследований не зарегистрировало положительного действия сальбутамола; тот же результат был получен в одном малом наблюдении. Беспокойство, обусловленное применением аэрозоля, способствует началу приступа кашля. Что касается глюкокортикоидов, то рандомизированных слепых исследований этих средств при коклюше не проводилось, поэтому применять их не следует. Продолжаются исследования гипериммунного иммуноглобулина против коклюша, изготовленного из крови иммунизированных взрослых. Использовать обычный иммуноглобулин для внутримышечного или внутривенного введения при коклюше не рекомендуется.

Изоляция. Больных коклюшем подвергают респираторной изоляции не менее чем на 5 сут от начала приема эритромицина. Детям и персоналу детских дошкольных учреждений тоже назначают эритромицин и не допускают в коллектив на тот же срок.

Тактика в отношении лиц, находившихся в тесном контакте с больным. Проживающим вместе с больным и другим тесно контактировавшим с ним лицам сразу назначают эритромицин внутрь в течение 14 дней (суточная доза 40–50 мг/кг, но не более 2 г, в 2 приема), при этом не учитывают возраст, наличие иммунизации и симптомов. При аллергии к эритромицину можно использовать кларитромицин или азитромицин, однако их эффективность не доказана. Посещение контактных лиц и передвижение их по лечебному учреждению запрещают, пока не истечет 5 сут с начала приема эритромицина. Детям до 7 лет, тесно контактировавшим с больным, которым не было введено 4 дозы вакцины против коклюша, проводят вакцинацию. Дети до 7 лет, получившие 3-ю дозу вакцины более 6 мес. назад или 4-ю дозу более 3 лет назад, подлежат ревакцинации. Если заражение *B. pertussis* доказано, необходимо завершить курс вакцинации против дифтерии и столбняка; некоторые специалисты рекомендуют также ввести вакцину против коклюша. Здоровому персоналу детских учреждений антибиотикопрофилактика обычно не проводится. Если у кого-нибудь из персонала имеется кашель, его обследуют, чтобы исключить коклюш. При крупных больничных вспышках коклюша всем пациентам с кашлем назначают эритромицин, проводят массовую антибиотикопрофилактику, а также иммунизацию взрослых.

Осложнения. Истинную частоту осложнений оценить сложно, поскольку в отчетность включаются, в основном, тяжелые осложнения. Тем не менее частота осложнений и летальность наиболее высоки среди детей до 6 мес. У детей до 2 лет также отмечается самая высокая частота госпитализаций (82%), пневмонии (25%), судорог (4%), энцефалопатии (1%) и летального исхода (1%). В 1992–1993 гг. в США зарегистрировано 23 летальных исхода коклюша, причем 80% — у детей до 6 мес. Летальные исходы связаны с преждевременными родами и молодым возрастом матери; более чем в 95% случаев имеется пневмония.

Основные осложнения коклюша — апноэ, вторичные инфекции (средний отит, пневмония и др.), а также последствия сильного кашля. Интенсивная терапия и ИВЛ обычно требуются только детям до 3 мес. Показаниями к интубации и ИВЛ служат апноэ, цианоз и вторичная бактериальная пневмония. Частая причина смерти независимо от возраста — бактериальная пневмония и ОРДС; у новорожденных ею может стать легочное кровотечение. На пневмонию указывает лихорадка, одышка или дыхательная недостаточность между приступами кашля, а также абсолютный нейтрофилез. Возбу-

дителями пневмонии обычно становятся *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* или микрофлора ротоглотки. Коклюш редко приводит к формированию бронхоэктазов. У лиц, перенесших коклюш в возрасте до 2 лет, нарушения функции легких иногда сохраняются и в зрелом возрасте.

Во время кашля повышается внутригрудное и внутрибрюшное давление, что может приводить к кровоизлияниям под конъюнктиву, в склеру, ЦНС, сетчатку, к петехиям на верхней части тела, кровотечениям из носа, пневмотораксу, подкожной эмфиземе, образованию пупочной и паховой грыж. Нередко происходит надрыв уздечки языка. Прежде частым осложнением коклюша считалось выпадение прямой кишки, но, по-видимому, эти дети неправильно вскармливались либо у них имелся недиагностированный муковисцидоз. Сейчас выпадение прямой кишки на фоне коклюша наблюдается крайне редко. Детям требуется углубленное обследование, чтобы исключить сопутствующее заболевание. К серьезным последствиям может привести истощение и дегидратация, обусловленные рвотой после приступа кашля (это чаще наблюдается у грудных детей из развивающихся стран).

Относительно часто возникает патология ЦНС. Практически всегда ее причиной служат гипоксия или кровоизлияния, возникшие на фоне кашля или апноэ у грудных детей. Апноэ и/или брадикардия могут развиться вследствие ларингоспазма, стимуляции блуждающего нерва непосредственно перед приступом кашля, обструкции дыхательных путей во время приступа, а также гипоксии после приступа. У некоторых детей первых месяцев жизни с апноэ симптомы поражения дыхательных путей не выражены, что говорит о прямом воздействии коклюшного токсина на ЦНС. Судороги обычно обусловлены гипоксией, реже — гипонатриемией вследствие чрезмерной секреции АДГ на фоне пневмонии. Патологоанатомические признаки поражения ЦНС у людей ограничиваются ишемическим некрозом и паренхиматозными кровоизлияниями.

Профилактика. Центральное место в профилактике занимает всеобщая иммунизация детей до 7 лет вакциной против коклюша (см. гл. 350). Несмотря на колоссальные усилия, главные механизмы формирования иммунитета после заболевания и вакцинации, связь титра антител в крови с защищенностью от коклюша, а также причины побочных эффектов вакцины до сих пор неясны. Единственными критериями оценки вакцины на сегодняшний день остаются ее клиническая эффективность и безопасность. Иммунизация направлена на то, чтобы предохранить от тяжелого течения коклюша, а также снизить спорадическую и эпидемическую заболеваемость.

Субъединичная вакцина. Для применения в США разрешен ряд комбинированных вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксины, а также субъединичный коклюшный компонент (DTaP — бесклеточная коклюшная дифтерийно-столбнячная вакцина). Именно таким вакцинам отдается предпочтение, поскольку их применение реже сопровождается побочными эффектами, чем использование инактивированной вакцины против коклюша (DTP). Последняя продолжает использоваться для иммунизации детей во многих странах. Рекомендации по применению DTaP и DTP сходны. Все субъединичные вакцины содержат инактивированный коклюшный токсин, а также один или несколько компонентов бактерии (филаментозный гемагглютинин, агглютиногены фимбрий типов 2 и 3, пертактин). Коклюшный токсин инактивируют либо химически, либо с помощью молекулярно-генетических методов. Поскольку серологические критерии не разработаны, решение о применении вакцины в США базируется на результатах клинических исследований, проведенных в Европе и Африке. Все разрешенные в США вакцины предотвращают развитие тяжелых форм коклюша приблизительно с одинаковой надежностью, относительно же более легких форм болезни имеется расхождения. У детей, получивших субъединичную вакцину, существенно реже встречаются местные и общие побочные явления (подъем температуры тела до высоких цифр; плач, не прекращающийся более 3 ч; эпизоды гипотонии и ослабления реакции на раздражители; судорожные припадки), чем у детей, которым была введена инактивированная вакцина. Относится ли это и к таким расстройствам, как энцефалопатия и анафилактический шок, неизвестно.

Субъединичную вакцину против коклюша можно вводить одновременно с любыми другими вакцинами, которые входят в стандартную схему иммунизации детей. Некоторые из вакцин разрешено применять в виде 5 доз. Сочетание субъединичной вакцины с инактивированной вакциной против коклюша может снизить иммуногенность. Комбинированные вакцины должны применяться лишь по

установленной схеме и в том возрасте, в котором их использование разрешено; кроме того, должны иметься показания к каждому из их компонентов. Для первых трех введений следует по возможности использовать одну и ту же субъединичную вакцину против коклюша. Частота и выраженность местных реакций с каждой дозой субъединичной вакцины против коклюша нарастает, однако они никогда не достигают величин, характерных для иммунизации сопоставимыми дозами инактивированной вакцины. До 2% детей после введения 4-й и 5-й доз субъединичной вакцины страдают от отека всей конечности, примерно у 50% из них к отеку присоединяется боль и гиперемия. Отек исчезает самостоятельно и не оставляет следов.

Ряд специальных указаний, предосторожностей, противопоказаний и тяжелых побочных эффектов, касающихся инактивированных вакцин против коклюша, применим и к субъединичным. Освобождать детей от вакцинации против коклюша следует лишь по строгим показаниям. Показано, что у освобожденных от прививок детей значительно возрастает риск коклюша, кроме того, они начинают играть важную роль в возникновении вспышек этой болезни среди иммунизированного населения. Субъединичную вакцину против коклюша разрешено вводить только детям до 6 лет. Подросткам и взрослым можно рекомендовать периодическую ревакцинацию. Данные о влиянии на них коклюша, а также вакцинации против этой болезни продолжают накапливаться.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Acellular pertussis vaccine. Recommendations for use as the initial series in infants and children. Pediatrics 1997; 99: 282–8.

Bruss J. B., Malley R., Halperin S. et al. Treatment of severe pertussis. A study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 505–11.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Pertussis vaccination. Use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 (RR–7): 1–25.

Deeks S., De Serres G., Boulianne N. et al. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. Clin Infect Dis 1999; 28: 840–6.

Edwards K. M. Is pertussis a frequent cause of cough in adolescents and adults? Should routine pertussis immunization be recommended? Clin Infect Dis 2001; 32: 1698–9.

Feikin D. R., Lezotte D. C., Hamman R. F. et al. Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunization. JAMA 2000; 284: 3145–50.

Honein M. A., Paulozzi L. J., Himelright I. M. et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin. A case review and cohort study. Lancet 1999; 354: 2101–5.

Mahon B. E., Rosenman M. B., Kleiman M. B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatr 2001; 139: 380–4.

Rennels M. B., Deloria M. A., Pichichero M. E. et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000; 105: 1–6.

Strebel P., Nordin J., Edwards K. et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. J Infect Dis 2001; 183: 1353–9.

Von Konig C. H. W., Rott H., Bogaerts H. et al. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 645–9.

Wortis N., Strebel P. M., Wharton M. et al. Pertussis deaths. Report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. Pediatrics 1996; 97: 607–12.

Глава 249
Salmonella spp.

Томас Дж. Клеари (Thomas G. Cleary)

Сальмонеллезные инфекции распространены по всем миру. Наиболее частое их проявление — острый энтерит, обычно прекращающийся самопроизвольно. В отдельных случаях, особенно при снижении иммунитета, могут возникнуть бактериемия и внекишечные провления инфекции. Дети со сниженным иммунитетом представляют все более серьезную и сложную проблему из-за распространения ВИЧ-инфекции, пересадок внутренних органов и противоопухолевой химиотерапии. **Брюшной тиф** — тяжелая системная инфекция, возбудителем которой служит *Salmonella* серовара Typhi (*S. typhi*). Эта инфекция преимущественно обнаруживается в развивающихся странах, однако из-за развития международного туризма может встретиться в любой стране мира.

Молекулярно-генетические методы позволили проводить классификацию на генном уровне. Анализ ДНК показал, что все сальмонеллы тесно связаны генетически и представляют собой один вид, в котором имеется 6 подвидов. Большинство возбудителей инфекции у человека и животных относится к подвиду 1. Прежняя точка зрения, согласно которой каждый из почти 2500 сероваров рассматривался как отдельный вид, сегодня отвергнута. В настоящее время для обозначения сальмонелл приняты аббревиатуры, образованные от формальных названий, которые разработал Центр по контролю заболеваемости (табл. 249.1).

Таблица 249.1

Номенклатура сальмонелл

Традиционное название	Официальное название	Обозначение Центра по контролю заболеваемости
S. typhi	*S. enterica**, подвид *enterica*, серовар Typhi	*S.* серовар Typhi
S. dublin	*S. enterica*, подвид *enterica*, серовар Dublin	*S.* серовар Dublin
S. typhimurium	*S. enterica*, подвид *enterica*, серовар Typhimurium	*S.* серовар Typhimurium
S. choleraesuis	*S. enterica*, подвид *enterica*, серовар Choleraesuis	*S.* серовар Choleraesuis
S. marina	*S. enterica*, подвид *enterica*, серовар Marina	*S.* серовар Marina

* Некоторые авторы предпочитают видовое название *choleraesuis* или *enteritidis*, а не *enterica*.

249.1. САЛЬМОНЕЛЛЕЗ

Этиология. Сальмонеллы — это подвижные грамотрицательные палочки, не имеющие капсулы и не образующие спор. Большинство штаммов ферментирует глюкозу, маннозу и маннитол с образованием кислоты и газа, но не способно расщеплять лактозу и сахарозу. *S. typhi* газа не выделяет. Сальмонеллы растут в аэробных и факультативно-анаэробных условиях. Эти бактерии устойчивы ко многим физическим факторам, однако гибнут при нагревании до 54,4 °С в течение 1 ч или до 60 °С в течение 15 мин. Сальмонеллы сохраняют жизнеспособность в окружающей среде, в том числе при низких температурах. Так, они могут неделями сохраняться в сточных водах, сушеных пищевых продуктах, лекарственных средствах и фекалиях. Подобно другим членам семейства *Enterobacteriaceae* сальмонеллы обладают соматическим О-антигеном и жгутиковым Н-антигеном. *О-антиген* — это термостабильный липополисахарид, находящийся в наружной мембране, а *Н-антиген* — термолабильный белок, который существует в двух фазах (1 и 2). Для классификации прежде широко использовалась схема Кауффманна—Уайта, основанная на серотипировании О- и Н-антигенов. Серотипированию придают большое значение, поскольку определенные серотипы чаще обнаруживаются при специфических клинических синдромах; кроме того, выявление необычного серотипа порой позволяет определить общий источник заражения. У *S. typhi* имеется капсульный полисахарид Vi (фактор вирулентности), он также обнаружен у сероваров Dublin и Paratyphi C (Hirschfeldii).

Эпидемиология. Ежегодно в США регистрируется примерно 35–45 тыс. случаев сальмонеллезной инфекции, подтвержденных посевом, причем на брюшной тиф и паратифы приходится только около 2% из них. Поскольку посев проводится не всегда и не о всех случаях сообщается в органы здравоохранения, истинное число случаев должно составлять 1–5 млн в год. Это выше, чем в 1970-е годы, и, возможно, объясняется развитием общественного питания, которое облегчает возникновение вспышек сальмонеллеза. Что касается зарегистрированных случаев сальмонеллеза, то около 50% из них приходится на людей до 25 лет, около $^1/_3$ — на детей до 4 лет (частота высевания сальмонеллы наиболее высока в первые месяцы жизни). Максимум возрастной заболеваемости в США приходится на второй месяц жизни и достигает 159 случаев на 100 000 детей в год. Заболеваемость людей в возрасте 20–74 лет составляет примерно 9 случаев на 100 000 населения в год. Сальмонеллезы распространены по всему миру, причем заболеваемость зависит от качества питьевой воды, мероприятий по ассенизации и особенностей приготовления пищи.

В США сальмонеллезы чаще всего встречаются в теплое время года — с июля по ноябрь. Хотя в большинстве случаев речь идет о единичных случаях сальмонеллеза, нередко встречаются и вспышки с алиментарным путем заражения. Ежегодно в отчетность попадает около 500 вспышек сальмонеллеза с алиментарным путем заражения, что составляет более 50% всех гастроэнтеритов с подтвержденной бактериальной этиологией. Отдельные вспышки сальмонеллеза охватывают несколь-

ко штатов или даже распространяются за пределы США, поражая тысячи людей. В настоящее время можно точнее отследить источник заражения благодаря тому, что в эпидемиологию внедрены молекулярно-генетические методы исследования, такие как анализ плазмид или расщепление хромосом эндонуклеазой, для выявления малых различий в их структуре. Эти методы позволяют опознать отдельный клон, что особенно полезно при вспышках, вызванных широко распространенными сероварами сальмонелл. В США встречаются главным образом следующие серовары сальмонелл: Typhimurium, Enteritidis, Heidelberg и Newport.

Люди заражаются сальмонеллезом в основном от животных, причем у последних инфекция нередко протекает бессимптомно. Сальмонеллы были выделены от множества видов животных, в том числе от домашней птицы (кур, индюшек, уток и др.), диких птиц, овец, коров, свиней, домашних животных. Определенным видам животных сопутствуют специфические серовары сальмонелл. Так, дети, от которых высеяны сальмонеллы серовара Manna, обычно содержат в качестве домашних животных игуан. Домашние животные, в первую очередь пресмыкающиеся, становятся источником примерно 3% вспышек. Возможна передача инфекции от животного к животному. Существенную роль в заражении животных играет корм, содержащий загрязненную сальмонеллами рыбную или костную муку. К кормам для скота часто добавляют небольшое количество антибиотиков; это приводит к тому, что в кишечнике животных создаются условия для отбора устойчивых штаммов бактерий, в том числе сальмонелл. Во время забоя эти бактерии могут попадать в мясо, предназначенное в пищу человеку. Доказано, что назначение антибиотиков скоту может повлечь за собой сальмонеллезы у людей, вызванные устойчивыми к антибиотикам штаммами.

Около 50% вспышек сальмонеллеза с общим источником заражения связано с домашней птицей и продуктами из нее (главным образом, с яйцами). Особенно опасны блюда, в состав которых входят сырые или недостаточно термически обработанные яйца (например, салат «Цезарь»; хлеб, обмазанный яйцом; домашние напитки из взбитых яиц с сахаром, ромом или вином). Наличие сальмонеллеза у куриц повышает вероятность загрязнения сальмонеллами яиц. Сальмонеллы могут находиться на скорлупе, проникать внутрь яйца, а при инфекции яичников — непосредственно поступать в желток. Те или иные серовары сальмонелл обнаруживаются в 50% продуктов из домашней птицы, 16% — из свинины, 5% — из говядины и 40% замороженных продуктов из яиц, продаваемых в розницу. Мясо, особенно говядина и свинина, служит источником заражения примерно в 13% вспышек, а сухое молоко и молочные продукты — в 5%. Сальмонеллы часто попадают в продукты на мясокомбинатах, где имеется загрязненное оборудование либо рабочие инфицированы сальмонеллезом.

Для того чтобы вызвать клинически явное заболевание у здорового человека, в ЖКТ должно попасть 10^6–10^8 сальмонелл. Для грудных детей и лиц с сопутствующими заболеваниями эти цифры ниже. Поскольку для развития инфекции необходимо относительно большое количество бактерий, люди обычно заболевают после употребления пищи, в которой сальмонеллы размножились. По этой же причине сальмонеллез редко распространяется от человека к человеку контактно-бытовым путем (главным образом, это наблюдается у детей младшего возраста). Сообщалось и о заражении ребенка во время родов через естественные родовые пути. Прием антибактериальных средств в течение месяца до заражения повышает у детей риск сальмонеллеза с клиническими проявлениями.

Больничное заражение сальмонеллезом связано с использованием загрязненных инструментов, особенное эндоскопов, а также диагностических или лекарственных средств, в первую очередь животного происхождения (экстракты поджелудочной железы, гипофиза, соли желчных кислот, пепсин, желатин, витамины, кармин и др.). Описано заражение после переливания тромбоцитной массы. Кроме того, инфекция может распространяться и через пищу. У госпитализированных больных сальмонеллезы чаще принимают тяжелое течение и сопровождаются осложнениями.

Средняя продолжительность выделения возбудителя с калом после заражения сальмонеллезом составляет 5 нед. У детей младшего возраста, а также у больных с клиническими проявлениями инфекции период выделения возбудителя удлиняется. Хроническое носительство сальмонелл присуще больным с иммунодефицитом; для здоровых детей оно нехарактерно. В течение всего времени выделения сальмонелл больной или носитель заразен для окружающих (инфекция распространяется фекально-оральным или алиментарным путем).

Патогенез. Типичное проявление сальмонеллезной инфекции — энтероколит. При микроскопическом исследовании обнаруживают инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами, которая, как правило, захватывает и собственную пластинку слизистой оболочки. Сальмонеллы способны проникать сквозь слизистую, однако обычно это не сопровождается разрушением эпителия и образованием язв. Слизистая оболочка кишки воспалена, отечна, иногда с эрозиями и микроабсцессами. Лимфоидная ткань кишки и брыжеечные лимфатические узлы увеличиваются, в них могут возникать очажки некроза. Иногда из-за гипертрофии лимфоидной ткани нарушается кровоснабжение слизистой оболочки кишки. Клетки ретикулоэндотелиальной системы, находящиеся в печени и селезенке, гиперплазируются. Бактериемия может приводить к формированию очагов гнойной инфекции в любом органе.

Развитие болезни зависит от количества проникших в организм сальмонелл, их вирулентности, а также от состояния иммунитета. Вначале сальмонеллы попадают в желудок, кислая среда которого служит первым защитным барьером и тормозит размножение сальмонелл, кроме того, при pH < 2 бóльшая часть микроорганизмов быстро гибнет. Ахлоргидрия, антациды, быстрое опорожнение желудка после его резекции или наложения гастроэнтероанастомоза, большое количество возбудителей — все это ведет к тому, что жизнеспособные сальмонеллы достигают тонкой кишки. У детей первых месяцев жизни продукция соляной кислоты снижена, а желудок опорожняется быстро, что делает их более подверженными сальмонеллезу. Жидкость задерживается в желудке меньше, чем пища, поэтому при водном пути передачи для развития инфекции требуется меньшее число возбудителей.

В кишечнике сальмонеллы конкурируют с нормальной микрофлорой; недавний прием антибиотиков облегчает размножение возбудителей. Ослабленная кишечная перистальтика (причиной этого могут быть как анатомические факторы, так и лекарственные средства) увеличивает время контакта сальмонелл со слизистой оболочкой, а следовательно, и вероятность развития болезни. Сальмонеллы размножаются в просвете кишки, затем внедряются в пейеровы бляшки, при этом, как правило, поражаются фолликулы дистального отдела подвздошной кишки и проксимального отдела ободочной кишки. Процесс пенетрации включает специфическую адгезию к М-клеткам, проникновение внутрь них с помощью опосредованного рецепторами эндоцитоза, передвижение эндосомы с возбудителями по цитоплазме по направлении к базальной мембране и, наконец, высвобождение сальмонелл в собственную пластинку слизистой оболочки. Дендритные клетки, залегающие в поверхностных отделах пейеровых бляшек (под кишечным эпителием), запускают процессы, направленные на уничтожение бактерий — стимуляцию CD4 Т-лимфоцитов, выработку ИФН-γ. Как уже говорилось, пенетрация сальмонелл обычно не сопровождается разрушением эпителия и образованием язв.

Многие штаммы сальмонелл выделяют термолабильный энтеротоксин, сходный с холерным. Этот токсин, а также простагландины увеличивают местную концентрацию цАМФ в кишечных криптах, что приводит к притоку воды и электролитов в просвет кишки.

Способность к адгезии, инвазии, выделению энтеротоксина, распространению из пейеровых бляшек в брыжеечные лимфатические узлы, размножению внутри клеток печени и селезенки, выживанию внутри макрофагов, противостоянию бактерицидному действию сыворотки и комплемента определяется генетически. Сальмонеллезные гены, ответственные за инвазию, родственны генам инвазии шигелл. Однако шигеллы лишены генов, способствующих распространению за пределы кишечника и выживанию в сосудистом русле. Данное генетическое различие объясняет высокую частоту бактериемии при сальмонеллезах. Некоторые факторы патогенности присущи всем сальмонеллам, другие — ограничены определенными сероварами. Указанные особенности вирулентности удалось определить в экспериментах на культурах клеток, а также на мышах. По всей вероятности, клинические особенности сальмонеллезов детерминированы специфическими последовательностями ДНК.

При большинстве сальмонеллезов, протекающих с диареей, развитие инфекции ограничивается собственной пластинкой слизистой оболочки и местными элементами лимфатической системы. Сальмонеллы сероваров Dublin и Choleraesuis, наоборот, быстро проникают в кровоток; поражение кишечника при этом слабо выражено или отсутствует. Способность вызывать бактериемию зависит от

специфических генов вирулентности. Эти гены гораздо чаще обнаруживаются у штаммов *S. typhimurium*, выделенных из крови, чем у штаммов, высеянных из человеческого кала. Тем не менее бактериемию, особенно на фоне иммунодефицита, могут вызвать сальмонеллы любого серовара. Важное значение имеет угнетение ретикулоэндотелиальных или клеточных иммунных реакций. Риск бактериемии высок у детей с хронической гранулематозной болезнью, другими нарушениями функций лейкоцитов, а также СПИДом. Центральная роль в уничтожении сальмонелл принадлежит клеточному иммунитету, опосредованному ИЛ-12 и ИФН-γ, что подтвердили наблюдения за детьми с врожденными дефектами этих звеньев иммунитета. Так, недостаточность связывающих или сигнальных цепей ИФН-γ, цепи β-1 рецептора ИЛ-12, делеция участка p40 ИЛ-12 снижают образование ИФН-γ. Такие дети предрасположены к сальмонеллезным и микобактериальным инфекциям.

У детей с серповидноклеточной анемией сальмонеллы часто становятся причиной септицемии и остеомиелита, что отчасти обусловлено ослаблением фагоцитоза и опсонизации. Множественные инфаркты в ЖКТ, костях и органах ретикулоэндотелиальной системы с самого начала открывают сальмонеллам широкий доступ в кровоток и создают оптимальные условия для развития местной инфекции.

Хронизации инфекции способствует желчнокаменная болезнь, инвазия *Schistosoma mansoni* с вовлечением печени и селезенки, а также поражение мочевых путей, вызванное *Schistosoma hematobium*. Местные инфекции чаще возникают в областях со сниженным локальным иммунитетом (там, где имеется, например, выпот, опухоль, гематома).

Клинические проявления. Выделяют несколько синдромов, развитие которых зависит от серовара сальмонелл и состояния иммунитета ребенка.

Острый энтерит — самое частое проявление сальмонеллезов. Инкубационный период длится 6–72 ч, в среднем 24 ч. Внезапно возникает тошнота, рвота и схваткообразная боль в животе, преимущественно в околопупочной области и правом нижнем квадранте. Вслед за этим появляется водянистый стул, иногда с примесью крови и слизи; диарея выражена умеренно или резко. Примерно у 70% больных температура тела повышается до 38,5–39 °С. В тяжелых случаях температура поднимается до высоких цифр, отмечаются головная боль, вялость, оглушенность, менингизм, судорожные припадки и вздутие живота. Пальпация живота слегка болезненна. Характерно наличие в кале умеренного количества нейтрофилов и скрытой крови. Возможен небольшой лейкоцитоз. У детей без сопутствующих заболеваний симптомы сальмонеллеза исчезают в течение 2–7 дней, летальные случаи редки.

В группах риска сальмонеллезы часто сопровождаются осложнениями. У детей первых месяцев жизни, а также у страдающих первичными или вторичными иммунодефицитами проявления инфекции могут сохраняться несколько недель. Сальмонеллез на фоне СПИДа склонен к диссеминации с вовлечением множества органов и развитием септического шока, что нередко приводит к летальному исходу. Инвазию сальмонелл облегчают воспалительные заболевания кишечника, в первую очередь неспецифический язвенный колит в фазе обострения. У этих больных может быстро возникнуть токсический мегаколон, выраженная интоксикация и наступить смерть. Шистосомоз предрасполагает к развитию сальмонеллеза и его хронизации, поскольку сальмонеллы способны размножаться внутри шистосом, которые защищают их от действия антибактериальных средств. В таких случаях лечение должно быть направлено против обоих возбудителей.

Бактериемия. У взрослых бактериемия, вызванная сальмонеллами, обычно возникает на фоне иммунодефицита и не сопровождается диареей. У подавляющего числа детей, наоборот, предрасполагающие факторы отсутствуют, а бактериемия развивается как осложнение острого энтерита. Чем старше ребенок с бактериемией, тем вероятнее наличие у него сопутствующего заболевания. Считается, что преходящая бактериемия на фоне сальмонеллезного гастроэнтерита возникает у 1–5% больных. Точная частота бактериемии неизвестна, поскольку посев крови проводят не у всех больных с сальмонеллезным гастроэнтеритом, особенно амбулаторных. Кроме того, в большинстве ретроспективных исследований бактериемию связывают с появлением лихорадки и ознобов, а зачастую и признаков интоксикации, хотя бактериемия обнаруживается и у детей без интоксикации на фоне нормальной температуры тела. Длительная или рецидивирующая бактериемия сопровождается субфебрильной температурой, потерей аппетита, похудением, потливостью и миалгией.

К развитию бактериемии на фоне сальмонеллезного гастроэнтерита предрасполагает ряд заболеваний (бокс 249.1). Риск бактериемии также повышен у детей без указанных заболеваний, которым в течение месяца до заражения сальмонеллезом назначали антибиотики. У таких детей причиной бактериемии чаще становятся сальмонеллы, устойчивые к антибиотикам. На фоне СПИДа возникновение септицемии не зависит от приема антибиотиков. Посевы кала на сальмонеллы в этом случае обычно отрицательны, а обнаружить очаг инфекции иногда не удается.

◆ **Бокс 249.1.** Заболевания и состояния, которые повышают риск бактериемии при сальмонеллезном гастроэнтерите

Ранний возраст (до 3 мес.)
СПИД, прочие иммунодефициты, а также гранулематозы
Злокачественные опухоли, особенно лейкозы и лимфомы
Иммуносупрессивная терапия или прием глюкокортикоидов
Гемолитическая анемия, в том числе при серповидноклеточной анемии, малярии и бартонеллезе
Диффузные болезни соединительной ткани
Воспалительные заболевания кишечника
Гастрэктомия или гастроэнтеростомия
Ахлоргидрия или прием антацидов
Ослабление кишечной перистальтики
Шистосомоз
Недостаточность питания

Упорная бактериемия у детей, как правило, не связана с эндоваскулярной инфекцией, в то время как у взрослых она обусловлена эндокардитом, артериитом или инфицированной аневризмой аорты. Длительная или рецидивирующая бактериемия также свойственна больным шистосомозом. Риск бактериемии повышает гемолитическая анемия, малярия и бартонеллез, по-видимому, из-за дисфункции ретикулоэндотелиальной системы. У беременных описана септицемия и самопроизвольный аборт, вызванные сальмонеллами. Сальмонеллы, вызывающие бактериемию в США, чаще всего принадлежат к серовару Typhimurium.

Внекишечные очаги инфекции. Попавшие в кровоток сальмонеллы способны давать начало очагам гнойной инфекции почти в любом органе. Как правило, эти очаги возникают в местах, где уже имеется какая-либо патология. Чаще всего внекишечные очаги инфекции встречаются у детей первых 3 мес. жизни, у больных серповидноклеточной анемией и у подвергшихся операциям на ЖКТ. К наиболее распространенным относятся инфекции опорно-двигательного аппарата, мозговых оболочек, а также эндоваскулярные инфекции. У детей с серповидноклеточной анемией сальмонеллы нередко становятся причиной остеомиелита. Остеомиелит и гнойный артрит поражают те участки опорно-двигательной системы, которые подвергались травмам или установке костных протезов. Кроме того, сальмонеллезный гастроэнтерит может сопровождаться реактивным артритом, обычно у взрослых — носителей HLA-B27. Менингит развивается примерно в 100 раз реже, чем бактериемия. Этому осложнению подвержены люди любого возраста, но заболеваемость наиболее высока у грудных детей. На момент поступления температура тела может быть субфебрильной или нормальной, а симптомы менингита — выраженными слабо. В некоторых случаях менингит бурно прогрессирует и оставляет неврологические осложнения, несмотря на адекватную антибиотикотерапию. У больных СПИДом летальность менингита превышает 50%, заболевание часто рецидивирует и сопровождается формированием абсцессов мозга.

Диагностика. Окончательный диагноз ставят после выделения культуры сальмонелл. У детей с гастроэнтеритом посев кала чаще дает положительные результаты, чем посев мазков из прямой кишки. При наличии очагов местной инфекции гной из них аспирируют, направляют на посев и делают мазки с окраской по Граму. Сальмонеллы хорошо растут на неселективных средах или средах обогащения, таких как кровяной агар, шоколадный агар или мясной бульон. Посев стерильных в норме жидкостей (СМЖ, суставная жидкость, моча и т. п.) можно проводить на любую из перечисленных сред. Если материал в норме содержит микрофлору (например, кал), его высевают на селективную среду, например среду Мак-Конки, ксилоза-лизин-дезоксихолатный агар, висмут-сульфитный агар, агар сальмонелла-шигелла (SS), подавляющие рост нормальной микрофлоры.

Разработано несколько методов экспресс-диагностики. В продаже имеются наборы для латекс-агглютинации и иммунофлюоресценции, которые позволяют быстро установить принадлежность колоний, выросших при посеве кала на среды обогащения или плотные среды. Существуют наборы

и для определения антител против сальмонелл сероваров Typhimurium и Enteritidis, но значение их для диагностики пока не определено. Некоторые серовары свойственны определенным видам животных, что может иметь большое эпидемиологическое значение. Так, серовары Kentucky и Heidelberg часто обнаруживаются у бройлеров, Hadar и Heidelberg — у индюшек, Derby и Typhimurium — у свиней, Marina, Flint, Kintainbo, Wassenaar, Ealing, Carrau, Stanley, Java и Abaetetuba — у пресмыкающихся.

Дифференциальная диагностика. Сальмонеллезный гастроэнтерит дифференцируют с диареей, вызванной прочими бактериями, вирусами, паразитами. Если воспалительная диарея сочетается с умеренной лихорадкой, в первую очередь необходимо исключить шигеллез, а также инфекции, вызванные энтероинвазивной *Escherichia coli, Yersinia enterocolitica* и *Clostridium difficile.* Проявления ротавирусной инфекции у грудных детей напоминают сальмонеллезный энтероколит. Таким образом, поставить диагноз по клинической картине, как правило, невозможно. Определенную пользу могут принести эпидемиологические данные. При сильной боли в животе и выраженной болезненности следует думать об аппендиците, перфорации полого органа и неспецифическом язвенном колите.

Лечение. Врачебная тактика зависит от клинической картины. Главные составляющие лечения гастроэнтерита — это борьба с дегидратацией и электролитными нарушениями, а также ослабление симптомов (см. т. 2, гл. 111 и 113.1). Больным с подозрением на сальмонеллез нельзя назначать средства, ослабляющие перистальтику кишечника, поскольку они повышают риск инвазии сальмонелл. Антимикробные средства не сокращают длительность клинических проявлений гастроэнтерита и не устраняют выделение сальмонелл с калом. Более того, подавляя нормальную микрофлору, антимикробные средства могут удлинять продолжительность выделения сальмонелл и повысить риск хронического носительства. Таким образом, антибактериальные средства при сальмонеллезном гастроэнтерите в большинстве случаев не показаны. Однако их назначают детям до 3 мес., а также при высоком риске диссеминации инфекции (см. бокс 249.1), тяжелом или затяжном течении сальмонеллеза. При токсическом мегаколоне рекомендуется инфузионная терапия, а также введение газоотводной трубки для декомпрессии кишки и профилактики перфорации.

Бактериемия и внекишечные очаги инфекции тоже служат показаниями к назначению антимикробных средств. Средством выбора считается ампициллин в дозе 200 мг/кг/сут в 4 приема. Эффективен и триметоприм/сульфаметоксазол внутрь 2 раза в сутки (доза триметоприма составляет 10 мг/кг/сут, а сульфаметоксазола — 50 мг/кг/сут). Поскольку во всем мире нарастает количество устойчивых штаммов сальмонелл, все выделенные от человека бактерии исследуют на чувствительность к антимикробным средствам. Около 20% штаммов сальмонелл в США устойчиво к ампициллину. Сообщалось и о множественной лекарственной устойчивости (к ампициллину, триметоприм/сульфаметоксазолу и хлорамфениколу). Против чувствительных штаммов с успехом применяются цефалоспорины III поколения — цефотаксим (дозу 150–200 мг/кг/сут в 3–4 приема) и цефтриаксон (100 мг/кг/сут в 1–2 приема). Все чаще среди американцев, которые не посещали другие страны, выявляют устойчивость к цефтриаксону. Так, в 1996 г. ее распространенность составляла 0,1%, а в 1998 г. — 0,5%. Прослежено, что источником сальмонелл, устойчивых к цефтриаксону, был крупный рогатый скот. Фторхинолоны тоже активны против сальмонелл, но их не рекомендуется назначать лицам до 18 лет из-за нарушения роста хрящей. В отдельных случаях применение фторхинолонов может быть оправдано у детей, у которых средства первой линии не оказали нужного действия. К сожалению, S. Typhimurium DT104, которые распространились от мясных пород животных к человеку и вызывают крупные вспышки, устойчивы ко многим антимикробным средствам, в ряде случаев — к фторхинолонам. При тяжелом сальмонеллезе у детей рекомендуется начинать лечение с цефалоспоринов III поколения. Позднее, когда станет известен спектр чувствительности возбудителя, лечение корректируют.

Продолжительность антимикробной терапии при бактериемии составляет 10–14 дней, при остром остеомиелите — 4–6 нед., при менингите — 4 нед. Очаги гнойной инфекции необходимо дренировать. Хирургическое лечение также часто требуется при эндоваскулярных инфекциях и при хроническом остеомиелите.

Прогноз. Как правило, у детей без сопутствующих заболеваний сальмонеллезный гастроэн-

терит заканчивается полным выздоровлением. У детей первых месяцев жизни и у детей со сниженным иммунитетом сальмонеллез нередко принимает диссеминированный характер, имеет длительное течение и сопровождается формированием внекишечных очагов инфекции. При сальмонеллезном менингите или эндокардите прогноз плохой.

Хроническое носительство. После того как клинические проявления гастроэнтерита исчезают, выделение сальмонелл с калом продолжается несколько месяцев. Особенно это типично для детей младшего возраста и тех, кто получал антибиотики. Если бессимптомное выделение сальмонелл продолжается свыше 1 года, это рассматривается как хроническое носительство. При сальмонеллезах хроническое носительство встречается менее чем в 1% случаев. У многих носителей имеется патология желчевыводящих путей, например желчнокаменная болезнь. Единственное значимое последствие выделения сальмонелл с калом — это возможность заражения других людей.

Профилактика сальмонеллезов основана на хлорировании воды, благоустройстве канализации и гигиене питания. Для прерывания алиментарного пути передачи первостепенное значение имеет мытье рук. Госпитализированных больных подвергают кишечной изоляции на все время пребывания в стационаре. Больных сальмонеллезами и носителей отстраняют от приготовления пищи и ухода за детьми до тех пор, пока не будет получено два отрицательных посева кала. Грудное вскармливание снижает риск заражения.

Чтобы предотвратить передачу сальмонеллеза от животных людям, необходимо бороться с источниками инфекции среди животных, использовать антибиотики в скотоводстве только по строгим показаниям, не допускать загрязнения животных продуктов питания, а также соблюдать санитарно-гигиенические нормы при приготовлении пищи. Родители детей младшего возраста должны знать об опасности содержания пресмыкающихся в качестве домашних животных. Чтобы обеспечить гибель сальмонелл, температура приготовления пищи должна превышать 65,5 °C в течение более 12 мин. Поскольку крупные вспышки сальмонеллеза часто связаны с предприятиями общественного питания, их владельцам необходимо осознать, что загрязнение даже одного аппарата, используемого для приготовления пищи, может привести к массовым заболеваниям; следовательно, обязательна тщательная чистка всего оборудования.

Вакцины против сальмонеллезов не существует. Обо всех случаях сальмонеллеза врач обязан сообщать в органы здравоохранения — только так можно определить начало вспышки и изучить ее.

249.2. БРЮШНОЙ ТИФ

Этиология. Возбудителем брюшного тифа служат сальмонеллы серовара Typhi, паратифов — сальмонеллы сероваров Paratyphi A, Paratyphi B (Schottmuelleri) и Paratyphi C (Hirschfeldii). Изредка встречаются тифоподобные заболевания, вызванные другими сероварами сальмонелл.

Эпидемиология. Частота, путь передачи, а также последствия брюшного типа в развитых и развивающихся странах различаются. В развитых странах частота этих инфекций значительно снизилась. Так, в США ежегодно регистрируется примерно 400 случаев брюшного тифа, т. е. частота не достигает 0,2:100 000 в год. Похожие цифры получены в Западной Европе и Японии. В Восточной Европе частота брюшного тифа 4,3–14,5 случаев на 100 000 населения в год. В развивающихся странах нередко большинство выделенных штаммов сальмонелл относятся к серовару Typhi, а частота брюшного тифа может достигать 500 случаев на 100 000 населения (0,5%). Высока и летальность от этого заболевания. Согласно подсчетам ВОЗ, ежегодно в мире брюшным тифом заболевает по меньшей мере 12,5 млн человек.

Поскольку единственным резервуаром *S. typhi* служит человек, для заражения необходим прямой или непрямой контакт с больным либо носителем. Чаще всего заражение происходит при употреблении пищи или воды, загрязненных человеческим калом. Бактериальное загрязнение воды вследствие несоблюдения санитарных норм, а также контактно-бытовой путь передачи вследствие пренебрежения личной гигиеной встречаются главным образом в развивающихся странах. Источником массовых заболеваний также могут послужить устрицы и прочие моллюски, которых выращивали в воде, загрязненной нечистотами. Американцы примерно в 65% случаев заражаются брюшным тифом во время путешествия в другие страны, обычно в Азию (особенно в Индию), Центральную или Южную Америку (особенно в Мексику). В США инфекция более распространена в южных и западных

штатах, заражение обычно происходит вследствие употребления пищи, загрязненной хроническим носителем. Описаны случаи врожденного брюшного тифа, при которых возбудители проникали через плаценту во время бактериемии у матери. Инфекция может передаваться и во время родов, механизм передачи в этом случае фекально-оральный, источник — мать-носительница.

Патогенез. У детей младшего возраста морфологические признаки брюшного тифа менее отчетливы, чем у более старших детей и взрослых. Пейеровы бляшки гиперплазируются, затем некротизируются, покрывающий их эпителий слущивается, в результате чего возникают язвы, которые могут кровоточить. Слизистая оболочка и лимфатическая ткань кишечника резко воспалены, содержат многочисленные очаги некроза. В стадию заживления язвы исчезают, не оставляя рубцов.

При брюшном тифе практически никогда не возникает сужения кишки и кишечной непроходимости. Изредка некроз достигает мышечного слоя или даже брюшины, что может осложниться перфорацией кишки. Брыжеечные лимфатические узлы, печень, селезенка гиперемированы, часто в них обнаруживаются очаги некроза. Основные микроскопические изменения — это гиперплазия элементов ретикулоэндотелиальной системы и пролиферация моноцитов и макрофагов. В костном мозге вблизи участков некроза видны скопления макрофагов. Воспаление желчного пузыря выражено в разной степени, но в целом оно пропорционально местному размножению бактерий. У многих больных имеется бронхит. Из внекишечных осложнений следует отметить абсцессы, пневмонию, инфекционный артрит, остеомиелит, пиелонефрит, эндофтальмит и менингит.

Как показали эксперименты на добровольцах, для развития брюшного тифа необходимо 10^5–10^9 возбудителей. Возможно, что в естественных условиях для заражения достаточно меньшего числа сальмонелл, поскольку добровольцам давали взвесь бактерий в молоке, а кислотность желудочного сока — важный фактор восприимчивости к сальмонеллезным инфекциям. Бактерии внедряются в пейеровы бляшки, затем попадают в периферические брыжеечные лимфатические узлы, где размножаются внутри макрофагов. Макрофаги и моноциты, которые на ранних стадиях брюшного тифа неспособны уничтожать возбудителей, разносят их по остальным брыжеечным лимфатическим узлам. Через грудной проток возбудители достигают кровяного русла и вызывают кратковременную бактериемию. Из крови сальмонеллы попадают в клетки ретикулоэндотелиальной системы, находящиеся в печени, селезенке, костном мозге; отсевы могут возникать и в других органах. Вслед за размножением в клетках ретикулоэндотелиальной системы следует вторая волна бактериемии. Наиболее благоприятные условия для сальмонелл создаются в желчном пузыре. Бактерии размножаются в стенке желчного пузыря и вместе с желчью в большом количестве вновь попадают в кишечник.

Необходимо отметить следующие факторы вирулентности. Инвазия в пейеровы бляшки закодирована в генах, состоящих в тесном родстве с генам инвазии шигелл и энтероинвазивных кишечных палочек. У *S. typhi* имеется еще ряд генов, отсутствующих у шигелл, — именно эти гены определяют особенности брюшного тифа. Так, капсульный Vi-антиген препятствует связыванию компонента комплемента С3 с поверхностностью бактерий и тем самым нарушает фагоцитоз. Способность *S. typhi* выживать внутри макрофагов закодирована в гене *phoP*; возможно, он также отвечает за влияние возбудителя на метаболизм клеток человека. Считается, что длительная лихорадка и симптомы интоксикации при брюшном тифе вызываются находящимся в кровотоке энтеротоксином (липополисахаридом бактериальной стенки), тем не менее его концентрация в крови невелика. Согласно другой точке зрения, системные проявления брюшного тифа обусловлены цитокинами, которые вырабатываются макрофагами под действием эндотоксина. Наблюдаемая в единичных случаях диарея обусловлена токсином, сходным с холерным и с термолабильным энтеротоксином *Escherichia coli*.

Большое значение для защиты организма от инфекции имеет клеточный иммунитет. У больных с крайне тяжелым течением брюшного тифа обнаруживается низкое число Т-лимфоцитов. У носителей тест с торможением миграции лейкоцитов показывает сниженную реактивность против антигенов *S. typhi*. У носителей большое количество вирулентных бактерий ежедневно поступает в кишечник и выделяется с калом, не проникая в эпителий.

Клинические проявления. Инкубационный период обычно составляет 7–14 дней, но он может укорачиваться до 3 дней или удлиняться до 30 дней

(в основном это зависит от количества попавших в организм возбудителей). На клинические проявления брюшного тифа влияет также возраст.

Школьники и подростки. Болезнь начинается постепенно: в течение 2–3 дней появляется и усиливается лихорадка, недомогание, потеря аппетита, миалгия, головная боль и боль в животе. В начале болезни возможна диарея (стул имеет консистенцию горохового супа), однако позднее развивается запор. Некоторых детей беспокоит кашель, носовые кровотечения, выраженная бессонница. Температура тела повышается постепенно и в течение недели устанавливается на одном уровне, нередко достигая 40 °С.

На 2-й неделе болезни лихорадка принимает постоянный характер, нарастают слабость, снижение аппетита, кашель и признаки поражения ЖКТ. У больных выражены симптомы интоксикации, дезориентация и сонливость. В некоторых случаях развивается делирий или ступор. При физикальном обследовании обращает на себя внимание относительная брадикардия. Очень частые проявления брюшного тифа — гепато- и спленомегалия, вздутие живота с разлитой болезненностью. Примерно у 50% больных брюшным тифом на 7–10-й день появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь (*розовые пятна*). Отдельные ее элементы обычно обособлены, имеют диаметр 1–5 мм, слегка возвышаются над окружающей кожей и бледнеют при надавливании. Сыпь располагается на нижней части груди и животе группами по 10–15 элементов и через 2–3 дня исчезает, оставляя легкое коричневатое окрашивание. Примерно в 60% случаев из соскобов сыпи удается высеять возбудителя. При аускультации грудной клетки иногда можно услышать разрозненные хрипы. Тошнота и рвота, появившиеся на 2–3-й неделе болезни, указывают на развитие осложнений. В отсутствие осложнений выраженность проявлений брюшного тифа в течение 2–4 нед. постепенно уменьшается, однако недомогание и сонливость могут сохраняться еще 1–2 мес. К концу заболевания больные становятся истощенными. Паратифы и тифоподобные заболевания обычно протекают легче, чем брюшной тиф, продолжительность лихорадочного периода при них меньше, осложнения развиваются реже.

Дети до 5 лет. Даже в районах с высокой заболеваемостью брюшным тифом дети до 5 лет поражаются редко. Обычно болезнь протекает легко, что затрудняет диагностику — умеренное повышение температуры тела и недомогание нередко неправильно расцениваются как вирусная инфекция. У детей младшего возраста диарея встречается чаще, чем у взрослых; в таких случаях может ошибочно диагностироваться гастроэнтерит. Не исключен и сепсис.

Новорожденные. Брюшной тиф у беременной может стать причиной аборта и преждевременных родов. На поздних сроках беременности возможна передача инфекции плоду. У новорожденного симптомы заболевания обычно проявляются в течение 3 дней. Распространенные проявления — рвота, диарея и вздутие живота. Возможны судороги, гепатомегалия, желтуха, отказ от еды и потеря массы тела. Выраженность лихорадки различная, в некоторых случаях температура тела достигает 40,5 °С.

Осложнения. У 1–10% больных возникает массивное кишечное кровотечение, а у 0,5–3% — перфорация кишки. Эти и большинство других осложнений обычно развиваются после 1-й недели болезни. Перфорации нередко предшествует кровотечение, которое проявляется снижением температуры тела и АД, а также учащением пульса. Дефект кишки обычно точечный, но может достигать нескольких сантиметров, как правило, располагается в дистальном отделе подвздошной кишки. О перфорации говорят резкая боль в животе, усиливающаяся при пальпации, рвота и симптомы перитонита. Еще одно осложнение — сепсис, вызванный различными аэробными энтеробактериями или анаэробами. У многих больных брюшным тифом имеются лабораторные признаки нарушения функций печени, однако гепатит и холецистит с клиническими проявлениями рассматриваются как осложнения. Повышение сывороточного уровня амилазы может сочетаться с клиническими признаками панкреатита.

Пневмония, обусловленная суперинфекцией (при этом возбудитель не относится к сальмонеллам), чаще встречается у детей, чем у взрослых. Приблизительно у 10% детей обнаруживается пневмония или бронхит. Токсический миокардит с жировой инфильтрацией и некрозами миокарда проявляется аритмиями, синоатриальной блокадой, изменениями сегмента *ST* и зубца *T*, а также кардиогенным шоком. Тромбофлебиты встречаются редко. Неврологические осложнения включают внутричерепную гипертензию, тромбоз сосудов мозга, острую мозжечковую атаксию, хорею,

афазию, глухоту, психозы и поперечный миелит. Также описаны случаи периферических невритов, неврита зрительного нерва, некроза костного мозга с летальным исходом, пиелонефрита, нефротического синдрома, менингита, эндокардита, паротита, орхита и гнойного лимфаденита. Остеомиелит и гнойный артрит в основном развиваются на фоне гемоглобинопатий, но могут поражать и детей без сопутствующих заболеваний.

Диагностика. Стандартный метод подтверждения диагноза — посев. Посевы крови, взятые в первые дни болезни, положительны у 40–60% больных. Из кала и мочи возбудителя удается выделить после 1-й недели заболевания. В отдельных случаях посев кала оказывается положительным уже в инкубационном периоде. Поскольку бактериемия выражена слабо и носит непостоянный характер, кровь на посев необходимо брать неоднократно. На более поздних стадиях болезни, когда возбудитель исчезает из крови, его часто можно высеять из костного мозга. Изредка материал для посева берут из брыжеечных лимфатических узлов, печени и селезенки. Посев костного мозга — наиболее чувствительный метод диагностики (положителен у 85–90% больных), кроме того, это единственный метод, на который мало влияет назначение антибактериальных средств. У хронических носителей положителен посев кала, иногда — мочи. При отрицательном результате посева крови диагноз можно подтвердить, посеяв аспират из двенадцатиперстной кишки либо материал, полученный с помощью зонда с утяжеленной желатиновой капсулой, которую вводят в двенадцатиперстную кишку, а через несколько часов извлекают. Последний способ неприменим у очень маленьких детей и у больных, которые из-за тяжести своего состояния не могут выполнять указания врача.

Возможно также прямое выявление антигенов *S. typhi* в сыворотке крови, а также Vi-антигена в моче с помощью иммунологических методов, обычно с помощью моноклональных антител. Если необходимо поставить диагноз в течение нескольких часов, применяют ПЦР, которая увеличивает число специфических генов *S. typhi* в крови. При малом количестве сальмонелл в крови ПЦР более специфична и чувствительна, чем посев крови. Серологические исследования дают мало информации для диагноза, зато ценны с эпидемиологической точки зрения. В классической **реакции Видаля** измеряют титр антител к О- и Н-антигенам. Из-за большого числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов строить диагностику только на реакции Видаля нельзя.

Через несколько недель от начала заболевания часто развивается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная кишечными кровотечениями или угнетением костного мозга. Число лейкоцитов нередко относительно снижено (учитывая лихорадку и выраженность интоксикации), однако этот показатель может изменяться в широких пределах. На 2–3-й неделе болезни часто обнаруживается лейкопения (как правило, число лейкоцитов не опускается ниже 2500/мм^3). При развитии абсцессов лейкоцитоз может достигать 20 000–25 000/мм^3. В некоторых случаях возникает тяжелая тромбоцитопения, которая может сохраняться в течение недели. Показатели функций печени обычно отклоняются от нормы. Часто встречается протеинурия. В кале почти всегда обнаруживаются лейкоциты и эритроциты.

Дифференциальная диагностика. Начальные проявления брюшного тифа могут быть ошибочно истолкованы как симптомы гастроэнтерита, вирусной инфекции, бронхита или бронхопневмонии. На более поздних стадиях заболевания дифференциальную диагностику проводят с сепсисом, вызванным другими бактериями, инфекциями, возбудители которых располагаются внутриклеточно (микобактерии туберкулеза, бруцеллы, *Francisella tularensis*, лептоспиры, риккетсии), вирусными инфекциями (инфекционный мононуклеоз, безжелтушная форма гепатитов и др.), а также злокачественными опухолями, в том числе гемобластозами.

Лечение. Главная роль принадлежит антимикробным средствам. Выбор препаратов для эмпирического лечения затруднен из-за возрастающей устойчивости бактерий. В США к антибактериальным средствам устойчиво лишь 3–4% штаммов *S. typhi*, однако в большинстве случаев заражение происходит за пределами страны. Устойчивость, передаваемая плазмидами, все чаще встречается в Юго-Восточной Азии, Мексике, а также в некоторых странах Среднего Востока. В Индии 49–83% штаммов *S. typhi* обладает множественной лекарственной устойчивостью, включающей хлорамфеникол, ампициллин и триметоприм/сульфаметоксазол. Устойчивые штаммы обычно чувствительны к цефалоспоринам III поколения. Также эффективны фторхинолоны, но их не рекомендуется на-

значать детям. Риск рецидива при использовании большинства схем антибактериальной терапии составляет 5–20%. Хорошие результаты дает хлорамфеникол (50 мг/кг/сут внутрь в 4 приема либо 75 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов), амоксициллин (100 мг/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов) и триметоприм/сульфаметоксазол внутрь (10 мг/кг/сут триметоприма и 50 мг/кг/сут сульфаметоксазола в 2 приема). Хотя хлорамфеникол вызывает более быстрое снижение температуры тела и прекращение бактериемии, риск рецидива при его использовании несколько выше, кроме того, этот препарат обладает рядом серьезных побочных эффектов. Тем не менее хлорамфеникол остается препаратом выбора. Лихорадка у большинства детей исчезает к 7-му дню лечения, однако применение антибактериальных средств должно продолжаться не менее 14 дней (т. е. 5–7 дней после нормализации температуры тела). Доказано, что адекватный эффект можно также получить от сверхкороткого использования цефиксима внутрь (20 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7 дней), цефтриаксона внутримышечно (50 мг/кг однократно в сутки в течение 5 дней) и офлоксацина внутрь (15 мг/кг/сут в течение 2 дней).

Взрослым можно назначить ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней — этот метод лечения эффективен и редко сопровождается рецидивами. Если подозревается, что заболевание у ребенка вызвано устойчивым штаммом, то до получения результатов исследования чувствительности возбудителя назначают цефтриаксон или цефотаксим.

Больным с шоком или расстройством сознания целесообразно назначить дексаметазон (первая доза 3 мг/кг, затем в течение 48 ч каждые 6 ч вводят 1 мг/кг) — это улучшает выживаемость. Неотъемлемый компонент лечения — поддержка жизненно важных функций организма и нормализация водно-электролитного обмена. При обильном кишечном кровотечении показано переливание крови. В случае перфорации кишки лечение хирургическое; кроме того, рекомендуются антибиотики широкого спектра действия. Показано, что резекция 10 см кишки с каждой стороны от перфорации улучшает выживаемость. Если планируется операция, но из-за тромбоцитопении создается риск кишечного кровотечения, следует перелить тромбоцитную массу.

Хотя с точки зрения общественного здоровья необходимо всегда добиваться эрадикации *S. typhi*, осуществить это трудно, даже если возбудитель *in vitro* оказывается чувствительным к обычному набору антибактериальных средств. Прием высоких доз ампициллина или амоксициллина в сочетании с пробенецидом или триметоприм/сульфаметоксазолом приводит к прекращению выделения возбудителя у 80% носителей, у которых нет заболеваний желчных путей. У взрослых также с успехом применяют ципрофлоксацин. У больных с желчнокаменной болезнью или холециститом использование только антибактериальных средств малоэффективно; показан 14-дневный курс антибиотикотерапии, в течение которого проводят холецистэктомию.

Прогноз. Прогноз зависит от своевременного начала лечения, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, серовара возбудителя и наличия осложнений. В развитых странах, где проводится эффективная антибактериальная терапия, летальность составляет менее 1%. В развивающихся странах летальность превышает 10%, в основном вследствие запаздывания с диагностикой, госпитализацией и началом лечения. Летальность выше среди детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Высокой летальностью сопровождаются такие осложнения, как перфорация кишки, массивное кровотечение, менингит, эндокардит и пневмония.

У 4–8% больных, которые не получали антибактериальных средств, вслед за улучшением развивается рецидив. У больных, получивших эффективную антимикробную терапию, рецидивы возникают примерно через 2 нед. после ее окончания и по своим проявлениям напоминают острый период болезни. Однако рецидив обычно протекает легче, чем первичное заболевание, а выздоровление наступает быстрее. Рецидивы могут возникать неоднократно. Люди, у которых после брюшного тифа возбудитель продолжает выделяться свыше 3 мес., как правило, становятся хроническими носителями. У детей риск носительства невелик, но он растет с возрастом. В целом носителями становятся 1–5% переболевших брюшным тифом.

У носителей чаще, чем среди остального населения, имеются заболевания желчных путей. Хроническое выделение возбудителя с мочой встречается редко, преимущественно у больных шистосомозом.

Профилактика. В местностях с высокой заболеваемостью брюшным тифом основными задачами по профилактике становятся улучшение сани-

тарных условий и обеспечение населения чистой проточной водой. Чтобы минимизировать передачу инфекции от человека к человеку и загрязнение пищи, необходимо соблюдать личную гигиену, мыть руки и внимательно относиться к процессу приготовления пищи. Следует также бороться с носительством *S. typhi*, поскольку человек служит ее единственным резервуаром. Если борьба с носительством не приносит желаемых результатов, носителей отстраняют от обработки пищи и воды, работ на кухне и от ухода за людьми. Носителям разъясняют, что они заразны для окружающих и должны уделять особое внимание мытью рук и другим аспектам личной гигиены.

Вакцинация. В США продаются 2 вакцины против *S. typhi*. Живая брюшнотифозная вакцина содержит ослабленный штамм Ty21a и обладает хорошей эффективностью (67–82%). Эта вакцина выпускается в виде капсул с растворимым в кишечнике покрытием. Их принимают через день (общее количество 4 капсулы). Ревакцинацию проводят каждые 5 лет. Серьезные побочные эффекты встречаются редко. Применять живую вакцину следует у детей старше 6 лет. У детей более младшего возраста иммунный ответ на данную вакцину отсутствует. Живую вакцину нельзя назначать больным с иммунодефицитом. Субъединичная брюшнотифозная вакцина содержит капсульный Vi-антиген. Ее вводят внутримышечно однократно, начиная с 2-летнего возраста. Ревакцинацию проводят каждые 2 года.

Вакцинация показана туристам, направляющимся в районы с высокой заболеваемостью брюшным тифом, особенно в Латинскую Америку, Юго-Восточную Азию и Африку. Туристов предупреждают, что они должны соблюдать личную гигиену, внимательно относиться к выбору еды и напитков, поскольку ни одна из вакцин не обладает 100%-ной эффективностью. Вакцинация также рекомендуется для профилактики заболевания у лиц, тесно контактирующих с носителем, и для борьбы со вспышками брюшного тифа.

ЛИТЕРАТУРА

Сальмонеллез

Altare F., Lammas D., Revy P. et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guerin and Salmonella enteritidis disseminated infection. J Clin Invest 1998; 102: 2035–40.

Chao H. C., Chiu C. H., Kong M. S. et al. Factors associated with intestinal perforation in children's non-typhi *Salmonella* toxic megacolon. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1158–62.

Cody S. H., Abbott S. L., Marfin A. A. et al. Two outbreaks of multidrug-resistant *Salmonella* serotype Typhimurium DT104 infections linked to raw-milk cheese in Northern California. JAMA 1999; 281: 1805–10.

Cohen J. I., Bartlett J. A., Corey G. P. Extraintestinal manifestations of *Salmonella* infections. Medicine 1987; 66: 349–88.

de Jong R., Altare F., Haagen I. A. et al. Severe mycobacterial and *Salmonella* infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. Science 1998; 280: 1435–8.

Delarocque-Astagneau E., Bouillant C. et al. Risk factors for the occurrence of sporadic *Salmonella enterica* serotype Typhimurium infections in children in France. A national case-control study. Clin Infect Dis 2000; 31: 488–92.

Dunne E. F., Fey P. D., Kludt P. et al. Emergence of domestically acquired ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC beta-lactamase. JAMA 2000; 284: 3151–6.

Fey P. D., Safranek T. J., Rupp M. E. et al. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle. N Engl J Med 2000; 342: 1242–9.

Hedberg C. W., David M. J., White K. E. et al. Role of egg consumption in sporadic *Salmonella enteritis* and *Salmonella typhimurium* infection in Minnesota. J Infect Dis 1993; 167: 107–11.

Mermin J., Hoar B., Angulo F. J. Iguanas and *Salmonella marina* infection in children. A reflection of the increasing incidence of reptile-associated salmonellosis in the United States. Pediatrics 1997; 99: 399–402.

Molbak K., Baggesen D. L., Aarestrup F. M. et al. An outbreak of multidrug-resistant quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimunum DT104. N Engl J Med 1999; 341: 1420–8.

Olsen S. J., Bishop R., Brenner F. W. et al. The changing epidemiology of *Salmonella*. Trends in serotypes isolated from humans in the United States, 1987–1997. J Infect Dis 2001; 183: 753–61.

Schutze G. E., Schutze S. E., Kirby R. S. Extra-intestinal salmonellosis in a children's hospital. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 482–8.

Shimoni Z., Pitlik S., Leibovici L. et al. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia. Age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. Clin Infect Dis 1999; 28: 822–7.

Sirinavin S., Jayanetra P., Thakkinstian A. Clinical and prognostic categorization of extraintestinal nontyphoidal *Salmonella* infections in infants and children. Clin Infect Dis 1999; 29: 1151–6.

Sperber S. J., Schleupner C. J. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1987; 9: 925–34.

St. Geme J. W., Hodes H. L., Marcy S. M. et al. Consensus Management of *Salmonella* infection in the first year of life. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 615–21.

Villar R. G., Macek M. D., Simons S. et al. Investigation of multidrug-resistant *Salmonella* serotype Typhimurium DT104 infections linked to raw-milk cheese in Washington State. JAMA 1999; 281: 1811–6.

Брюшной тиф

Athie C. G., Guizar C. B., Alcantara A. V. et al. Twenty-five years of experience in the surgical treatment of perforation of the ileum caused by *Salmonella typhi* at the General Hospital of Mexico City, Mexico. Surgery 1998; 123(6): 632–6.

Bhutta Z. A., Khan I. A., Molls A. M. Therapy of multiply resistant typhoid fever with oral cefixime vs intravenous ceftriaxone. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 990–4.

Butler T., Islam A., Kabir I. et al. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender. A review of 552 patients hospitalized with diarrhea. Rev Infect Dis 1991; 13: 85–90.

Girgis N. I., Sultan Y., Hammad O. et al. Comparison of the efficacy, safety and cost of cefixime, ceftriaxone and aztreonam in the treatment of multidrug-resistant *Salmonella typhi* septicemia in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 603–8.

Mahle W. T., Leyme M. M. Salmonella typhi infection in children younger than five years of age. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 627–31.

Mermin J. H., Townes J. M., Gerber M. et al. Typhoid fever in the United States, 1985–1994. Changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. Arch Intern Med 1998; 158: 633–8.

Misra S., Diaz P. S., Rowley A. H. Characteristics of typhoid fever in children and adolescents in a major metropolitan area in the United States. Clin Infect Dis 1997; 24: 998–1000.

Mosley J. G., Chaudhuri A. K. Surgery and *Salmonella*. Complications require prompt diagnosis and treatment. Br Med J 1990; 300: 552–3.

Глава 250
Шигеллез

Томас Дж. Клеари (Thomas G. Cleary)

Хотя кровавый понос издавна считался карой человечества, лишь в прошлом столетии были изучены наиболее распространенные его возбудители — шигеллы.

Этиология. Шигеллез вызывается четырьмя видами шигелл: *Shigella dysenteriae* (серогруппа A), *S. flexneri* (серогруппа B), *S. boydii* (серогруппа C) и *S. sonnei* (серогруппа D). В серогруппе A насчитывается 13 сероваров, B — 15 подсероваров, C — 18 сероваров, D — 1 серовар.

Эпидемиология. В умеренном климате шигеллезы чаще встречаются в теплое время года, а в тропическом климате — в сезон дождей. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Инфекция может развиться в любом возрасте, но чаще всего страдают дети 2–3 лет. По неясным причинам дети первых 6 мес. жизни болеют редко. Частично это можно объяснить выделением с грудным молоком антител к факторам вирулентности, кодируемым плазмидами, и к липополисахаридам возбудителей. В эндемичных районах шигеллез у детей и взрослых часто протекает бессимптомно.

В промышленно развитых странах самый частый возбудитель шигеллеза — *S. sonnei*, за ней следует *S. flexneri*, в странах со слаборазвитой промышленностью картина обратная. *Shigella dysenteriae* серовара 1 часто вызывает широкомасштабные эпидемии, но также служит эндемическим возбудителем для стран Азии и Африки.

Заражение часто происходит при употреблении загрязненной пищи (в первую очередь, салатов и других блюд, требующих интенсивного перемешивания) или воды. Тем не менее в большинстве стран наиболее важен контактно-бытовой путь передачи. Вспышки среди членов одной семьи, обитателей интернатов, детских садов и яслей показывают, что заболевание может быть вызвано очень малым числом шигелл.

Уже 10 *S. dysenteriae* серовара 1 при попадании в ЖКТ могут вызвать заболевание. Этим шигеллы резко отличаются от других бактерий: например, заражающая доза *Vibrio cholerae* составляет 10^8–10^{10} возбудителей. Поэтому шигеллез легко распространяется контактно-бытовым путем, а холера нет.

Патогенез. Все шигеллы могут проникать в стенку кишки. Эта способность кодируется крупной плазмидой (молекулярная масса 120–140 мДа). Данная плазмида отвечает за синтез ряда полипептидов, которые участвуют в проникновении бактерий внутрь клеток и в уничтожении клеток. С утратой этой плазмиды утрачивается и патогенность шигелл. Энтероинвазивная кишечная палочка, усвоившая данную плазмиду, вызывает заболевание, клинически сходное с шигеллезом. Чтобы вирулентность проявилась полностью, необходимы

также хромосомные гены. Некоторые из этих генов важны для всех шигелл (например, отвечающие за синтез липополисахарида), другие — лишь для отдельных сероваров (например, гены токсина Шиги для *S. dysenteriae*, токсина ShET-1 для S. flexueri 2a). *Токсин Шиги* — мощный ингибитор синтеза белка — в значительных количествах вырабатывается *S. dysenteriae* серовара 1, некоторыми штаммами *Escherichia coli*, изредка — прочими бактериями. Возможно, что данный токсин вызывает появление водянистого стула.

Основные патологические изменения при шигеллезе происходят в толстой кишке. Обычно изменения наиболее выражены в дистальных отделах ободочной кишки, но возможен и панколит. Слизистая оболочка кишки отечна (отек может быть как локальным, так и диффузным), легко травмируется и кровоточит, изъязвлена, в просвете кишки может присутствовать экссудат. При микроскопическом исследовании определяются изъязвления, псевдомембраны, гибель эпителия, отек подслизистой основы. Слизистая оболочка вплоть до мышечной пластинки инфильтрирована нейтрофилами, моноцитами и макрофагами.

Иммунитет. Через несколько дней или недель после заражения появляются антитела в сыворотке крови, а также секреторный IgA. Описаны антитела к липополисахариду и плазмидным полипептидам, обеспечивающие типоспецифичный иммунитет. Вслед за продукцией разнообразных цитокинов и выраженным воспалительным ответом наступает заживление. Невосприимчивость к шигеллам во многом зависит от выработки NK-лимфоцитами ИФН-γ.

Клинические проявления. Все четыре вида шигелл, а также энтероинвазивная кишечная палочка (см. гл. 251) вызывают сходные по клиническим проявлениям заболевания. Однако их тяжесть и вероятность развития осложнений несколько различаются (наиболее серьезная инфекция вызывается *S. dysenteriae* серовара 1).

Между попаданием шигелл в ЖКТ и появлением симптомов может пройти от 12 ч до нескольких суток. Характерны выраженная боль в животе, подъем температуры тела до высоких цифр, отсутствие аппетита, интоксикация, императивные позывы к дефекации, а также болезненная дефекация. Живот вздут, пальпация его болезненна, кишечные шумы усилены. Пальцевое ректальное исследование тоже болезненно.

Стул вначале может быть обильным, водянистым, позднее испражнения часто выделяются небольшими порциями, содержат примесь крови и слизи. В некоторых случаях кровь в стуле не появляется, в других — обнаруживается уже при первой дефекации. Диарея и рвота могут приводить к обезвоживанию и массивным потерям электролитов. Без лечения диарея может длиться 1–2 нед., однако продолжительность более 10 дней встречается только в 10% случаев. Длительная диарея свойственна детям с нарушениями питания, больным СПИДом; иногда она развивается и у детей без сопутствующих заболеваний. Даже если кровавая диарея отсутствует, шигеллез может принимать затяжной характер.

Из внекишечных проявлений шигеллеза чаще всего встречаются неврологические расстройства — у 40% госпитализированных детей. Сходное токсическое действие на нервную систему оказывает и энтероинвазивная кишечная палочка. Судорожные припадки, головная боль, сонливость, оглушенность, ригидность шейных мышц и галлюцинации могут возникать как до, так и после появления диареи. Причина перечисленных расстройств неизвестна. В прошлом их рассматривали как проявления нейротоксичности токсина Шиги, но теперь ошибочность этой точки зрения стала очевидной. Судороги иногда возникают на фоне субфебрильной температуры тела, что не позволяет отнести их к фебрильным припадкам. У небольшого числа больных припадки связаны с гипокальциемией или гипонатриемией. У многих больных имеются симптомы инфекции ЦНС и плеоцитоз в СМЖ, однако причиной менингита шигеллы становятся редко.

Обезвоживание — самое частое осложнение шигеллеза. Диарея может сочетаться с недостаточной секрецией АДГ и тяжелой гипонатриемией, особенно если возбудитель инфекции — *S. dysenteriae*. Часто встречается гипогликемия и экссудативная энтеропатия. К тяжелым осложнениям также относятся сепсис и ДВС-синдром, которые в основном возникают у истощенных детей первых лет жизни. Учитывая тот факт, что шигеллы проникают сквозь слизистую оболочку кишечника, частота сепсиса и ДВС-синдрома оказывается неожиданно низкой. Шигеллы, а иногда и другие энтеробактерии обнаруживаются в 1–5% посевов крови. Поскольку больные, у которых берут посевы крови, представляют собой нерепрезентативную выборку, риск

бактериемии среди больных шигеллезом в целом считается низким. Причиной бактериемии чаще становится *S. dysenteriae* серовара 1, чем прочие шигеллы. Летальность при сепсисе высока — около 20%.

Шигеллез, вызванный *S. dysenteriae* серовара 1, нередко осложняется гемолизом, анемией и гемолитико-уремическим синдромом. Этот синдром обусловлен повреждением эндотелия под действием токсина Шиги. Штаммы *Escherichia coli*, продуцирующие токсин Шиги (например, 0157:H7, 0111:NM, 026:H11), тоже способны вызывать гемолитико-уремический синдром (см. т. 5, гл. 649).

К редким осложнениям относятся выпадение прямой кишки, токсический мегаколон или псевдомембранозный колит (обычно его возбудителем служит *S. dysenteriae*), холестатический гепатит, конъюнктивит, ирит, язвы роговицы, пневмония, артрит (как правило, развивается через 2–5 нед. после энтерита), синдром Рейтера, цистит, миокардит и вагинит (обычно сопровождается кровянистыми выделениями, возбудителем служит *S. flexneri*). У детей старшего возраста с нормальным питательным статусом летальный исход бывает редко. Он обычно наступает на фоне нарушений питания, заболеваний первого года жизни, гипотермии, тяжелого обезвоживания, тромбоцитопении, гипонатриемии, почечной недостаточности и бактериемии. Редкое и плохо изученное осложнение — синдром Ekiri, или летальная токсическая энцефалопатия, которая проявляется крайне тяжелой интоксикацией, судорогами, гипертермией и головной болью; быстро развивается отек мозга, и наступает смерть. При этом сепсис или выраженное обезвоживание отсутствует.

Диагностика. Шигеллез можно заподозрить по клинической картине, однако его симптомы недостаточно специфичны для уверенной диагностики. Сходные проявления имеют инфекции, вызванные *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, энтероинвазивными и энтерогеморрагическими (0157:H7 и др.) кишечными палочками, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* и *Entamoeba histolytica*, а также воспалительные заболевания кишечника. Предположительный диагноз можно поставить по наличию в кале лейкоцитов (признак колита) и крови, а в периферической крови — лейкоцитоза с выраженным сдвигом влево (зачастую палочкоядерных нейтрофилов больше, чем сегментоядерных). Число лейкоцитов в крови обычно находится в пределах 5000–15 000/мм^3, но возможны и лейкопения или лейкемоидные реакции.

Наилучшие результаты дает посев кала или мазка из прямой кишки. Материал высевают на среду Мак-Конки и на селективные среды, такие как агар шигелла-сальмонелла или ксилоза-лизин-дезоксихолатный агар. Если посев нельзя провести в течение короткого времени, необходимо использовать транспортные среды. Следует выбирать такие среды, которые позволили бы исключить наличие *Campylobacter spp.* и других бактерий. Как показали изучение вспышек шигеллеза и эксперименты над добровольцами, получить лабораторное подтверждение диагноза не всегда удается, даже если возбудитель несомненно присутствует. Хотя были разработаны дополнительные методы, призванные улучшить диагностику (в том числе молекулярно-генетические), недостаточная чувствительность посева по-прежнему заставляет при лечении заболеваний, сходных с шигеллезом, полагаться в основном на здравый смысл. Если выражена интоксикация, следует провести посев крови (в первую очередь, это касается детей первых месяцев жизни и грудных детей с нарушениями питания, поскольку у них велик риск бактериемии).

Лечение. Как и при гастроэнтеритах другой этиологии, первейшая задача лечения детей с шигеллезом — это восстановление и поддержание водно-электролитного обмена (см. гл. 111 и 113.1). В странах, где значительная часть населения голодает, ключевое значение имеет восстановление питательного статуса. Питание, богатое белком, в период реконвалесценции ускоряет рост ребенка на 6 мес. В местностях, где распространен гиповитаминоз А, тяжесть шигеллеза уменьшается после однократного введения большой дозы витамина А (200 000 МЕ). Средства, угнетающие моторику кишечники (например, дифенилоксилат с атропином [ломотил], лоперамид [имодиум]) противопоказаны, поскольку они затягивают течение шигеллеза.

Следует ли использовать антибактериальные средства — это вопрос непростой. Некоторые специалисты советуют воздерживаться от их применения, поскольку шигеллез склонен к самоизлечению, антибактериальные средства недешевы и способствуют отбору устойчивых штаммов бактерий. Тем не менее более убедительными выглядят доводы в пользу проведения эмпирической антибактериальной терапии всем детям с высокой вероятностью шигеллеза. Без лечения тяжелое состояние ребенка

порой сохраняется 2 нед. и более, диарея рецидивирует или принимает затяжной характер. Длительно текущий шигеллез может приводить к истощению или усугублять недостаточность питания, особенно у детей из развивающихся стран. Дополнительным аргументом в пользу применения антибактериальных средств служит риск длительного выделения возбудителя и заражения членов семьи.

Чувствительность шигелл из разных местностей сильно отличается. Так, в США устойчивые к ампициллину штаммы столь распространены, что этот антибиотик не рекомендуется для эмпирического лечения шигеллеза. Однако, если известно, что заболевание вызвано чувствительным к ампициллину штаммом, можно назначить этот препарат внутрь в дозе 100 мг/кг/сут в 4 приема. Амоксициллин слабее действует на чувствительные штаммы шигелл, чем ампициллин, поскольку лучше всасывается. Во многих районах США появились штаммы, устойчивые также к триметоприм/сульфаметоксазолу.

Для эмпирического лечения следует использовать цефиксим (8 мг/кг/сут внутрь в 2 приема), цефтриаксон (50 мг/кг в/в или в/м 1 раз в сутки) либо налидиксовую кислоту (55 мг/кг/сут внутрь в 2 приема). Цефалоспорины I и II поколений для приема внутрь неэффективны, даже если *in vitro* возбудитель чувствителен к ним. Фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин, детям обычно не назначаются из-за риска артропатии. Применение фторхинолонов ограничено тяжелыми случаями шигеллеза, возбудители которого устойчивы к другим антибактериальным средствам.

Продолжительность лечения обычно составляет 5 дней.

Если клиническая картина соответствует шигеллезу, лечение начинают сразу после первичного осмотра. Посев кала предназначен для того, чтобы исключить других возбудителей, а также облегчить смену антибактериальных средств в случае неудачи эмпирического лечения. Если имеется типичная клиническая картина шигеллеза и получен ответ на эмпирическое лечение, данный препарат продолжают применять в течение 5 дней даже при отрицательном посеве кала. В основе данной рекомендации тот факт, что шигелл трудно высеять из кала. Если лечение не дает результата, а первый посев кала отрицателен, его повторяют и исключают другие заболевания.

Профилактика. Чтобы снизить заболеваемость шигеллезом, нужно соблюдать два простых правила. Во-первых, необходимо поощрять длительное кормление грудью. Грудное вскармливание снижает риск заражения шигеллезом, а если оно произошло, ослабляет тяжесть инфекции. Во-вторых, следует обучить родственников ребенка и персонал детских учреждений правильному мытью рук, особенно после дефекации, а также перед приготовлением и приемом пищи.

Литература

Ashkenazi S., Amir J., Waisman Y. et al. A randomized, double-bind study comparing cefixime and trimethoprim sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. J Pediatr 1993; 123: 817–21.

Bennish M. L. Potentially lethal complications of shigellosis. Rev Infect Dis 1991; 13: S319–24.

Munoz C., Baqar S., van de Verg L. et al. Characteristics of *Shigella sonnei* infection of volunteers. Signs, symptoms, immune responses, changes in selected cytokines and acute-phase substances. Am J Trop Med Hyg 1995; 53: 47–54.

Replogle M. L., Fleming D. W., Cieslak P. R. Emergence of antimicrobial-resistant shigellosis in Oregon. Clin Infect Dis 2000; 30: 515–9.

Salam M. A., Bennish M. L. Therapy for shigellosis. I Randomized, double-blind trial of nalidixic acid in childhood shigellosis. J Pediatr 1988; 113: 901–7.

Varsano I., Eidlitz-Marcus T., Nussinovitch M. et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and ampicillin for treatment of severe shigellosis in children. J Pediatr 1991; 118: 627–32.

Глава 251

Кишечная палочка (*Escherichia coli*)

Тереза Дж. Охо (Theresa J. Ochoa), Томас Дж. Клеари (Thomas G. Cleary)

Escherichia coli — частый возбудитель кишечных инфекций, инфекций мочевых путей (см. т. 5, гл. 669), сепсиса и менингита новорожденных (см. т. 1, гл. 49), бактериемии и сепсиса у больных с иммунодефицитами (см. гл. 232), а также у больных с сосудистыми катетерами (см. гл. 233).

Этиология. *Escherichia coli* входит в семейство *Enterobacteriaceae*. Энтеробактерии представляют собой грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки, выделяющие оксидазу. Ферментирование лактозы — непостоянный признак. На основании клинических, биохимических и молекулярно-генетических критериев выделяют пять групп диареегенных кишечных палочек (табл. 251.1):

1) *энтеротоксигенные* штаммы продуцируют секреторные энтеротоксины;
2) *энтероинвазивные* штаммы способны к инвазии в кишечный эпителий; они вызывают заболевание, сходное с дизентерией;
3) *энтеропатогенные* штаммы определяются по особенностям адгезии в культуре клеток и способности вызывать характерное сглаживание микроворсинок;
4) *энтерогеморрагические* (способные продуцировать токсин Шиги или веротоксин) штаммы вызывают диарею, геморрагический колит и гемолитико-уремический синдром;
5) *энтероадгезивные* штаммы способны *in vitro* прикрепляться к клеткам линии Нер-2, что ведет к образованию агрегатов; у детей эти штаммы вызывают хроническую диарею.

Эпидемиология. В развивающихся странах диареегенные кишечные палочки часто вызывают инфекции у детей первых лет жизни. Заболеваемость в странах с умеренным климатом возрастает в теплое время года, а в странах с тропическим климатом — в сезон дождей. Большинство штаммов *E. coli* (за исключением энтерогеморрагических и некоторых из энтеропатогенных) вызывает заболевание лишь при попадании в организм в определенном количестве; передача контактно-бытовым путем нетипична, но характерны вспышки, носящие алиментарный или водный характер. Заражению способствует нарушение санитарных правил при обработке пищи и при проведении ассенизационных работ.

Энтеротоксигенные штаммы — основные возбудители диареи у детей младшего возраста в развивающихся странах. Эти штаммы также играют важную роль в диарее путешественников. В развивающихся странах примерно 20–30% случаев диареи обусловлено именно энтеротоксигенными кишечными палочками.

Энтероинвазивные штаммы в основном обнаруживаются при вспышках; тем не менее в развивающихся странах они высеваются довольно часто.

Таблица 251.1

Клинические характеристики и патогенез диареи, вызванной *Escherichia coli*

Штаммы	Группы риска	Характеристики диареи			Основные факторы вирулентности	
		Водянистый стул	Стул с кровью	Продолжительность диареи	Факторы адгезии	Токсины
Энтеротоксигенные	Дети старше 1 года и путешественники	+ + +	—	Острая	Антигены факторов колонизации (CFA I, II, IV)	Термолабильный энтеротоксин (LT) Термостабильный энтеротоксин (ST)
Энтероинвазивные	Дети старше 1 года	+	+ + Лихорадка	Острая	Плазмидный антиген инвазии (IpaA-BCD)	Sen (?)
Энтеропатогенные	Дети до 2 лет, особенно младше 6 мес.	+ + +	—	Острая или хроническая	A/E дефект, интимин/Tir, EspABD BFP	EspF (?)
Энтерогеморрагические	Дети от 6 мес. до 10 лет и пожилые	+	+ + + Геморрагический колит с нормальной температурой тела, гемолитико-уремический синдром	Острая	A/E дефект, интимин/Tir, EspABD	Токсин, близкий к токсину *Shigella dysenteriae* (Stx1, Stx2 и варианты Stx)
Энтероадгезивные	Дети до 1 года и путешественники	+ + +	—	Острая или хроническая	Адгезия к слизистой оболочке с помощью AAF-фимбрий (AAFI-II)	Энтероагрегативный термостабильный токсин

Примечание. Tir — транслоцированный рецептор интимина; EspABD — *Escherichia coli*, секретирующая протеины A, B и D; BFP — пили, образующие жгуты; Sen — энтеротоксин *Shigella dysenteriae*; A/E — прикрепление/сглаживание микроворсинок.

В этих странах примерно 5% единичных случаев диареи и 20% диареи с кровью обусловлено энтероинвазивными штаммами.

Энтеропатогенные штаммы занимают значительное место среди возбудителей диареи у детей, особенно у детей до 2 лет. В развитых странах эти штаммы иногда вызывают вспышки в дневных детских учреждениях и педиатрических больницах. Согласно данным нескольких исследований, грудное вскармливание может защитить от диареи, вызванной энтеропатогенными кишечными палочками.

Энтерогеморрагические штаммы вызывают тяжелые и нередко осложненные инфекции у детей от 6 мес. до 10 лет и у пожилых; дети первых месяцев жизни заболевают редко. Возможна и бессимптомная инфекция. Энтерогеморрагические кишечные палочки могут передаваться алиментарным, водным, а также контактно-бытовым путем, поскольку для развития инфекции достаточно попадания в ЖКТ малого числа возбудителей. Вспышки чаще всего возникают при употреблении гамбургеров с недостаточно прожаренной начинкой; источником заражения также могут послужить яблочный сидр, салат-латук, майонез, салями, сухие ферментированные колбасы и непастеризованные молочные продукты. Причиной большинства вспышек в Северном полушарии служат энтерогеморрагические штаммы серовара 0157:H7. Многие другие серовары могут вызывать вспышки и спорадические случаи тяжелой диареи.

Энтероадгезивные штаммы часто становятся причиной носительства. Эти штаммы вызывают длительную (продолжающуюся свыше 14 дней) диарею у детей в развивающихся странах, хроническую диарею на фоне СПИДа и диарею путешественников. Большинство заболевших детей младше 12 лет.

Патогенез. Поскольку *E. coli* входит в состав нормальной кишечной микрофлоры, для доказательства диареегенного характера выделенного штамма необходимо подтвердить его вирулентность. Механизм развития диареи в типичном случае включает адгезию *E. coli* к гликопротеидовым или гликолипидным рецепторам и выделение токсичных веществ, которые разрушают клетки кишечного эпителия или нарушают их функцию. Гены, отвечающие за вирулентность и устойчивость к антибактериальным средствам, часто передаются вместе с плазмидами, островками патогенности или бактериофагами.

Энтеротоксигенные штаммы не вызывают структурных изменений в слизистой оболочке кишечника либо вызывают немногочисленные изменения. Развитию диареи предшествует колонизация тонкой кишки и образование энтеротоксинов. Одни штаммы вырабатывают *термолабильный энтеротоксин*, другие — *термостабильный*, третьи — оба этих токсина. Термолабильный энтеротоксин представляет собой крупную молекулу, состоящую из пяти субъединиц, связывающихся с рецептором, и одной субъединицы, обладающей ферментативной активностью. Последняя субъединица по структуре, функции и иммунным свойствам родственна холерному токсину. Термолабильный энтеротоксин стимулирует аденилатциклазу, в результате чего повышается концентрация цАМФ. Молекула термостабильного энтеротоксина имеет небольшой размер и отличается от термолабильного энтеротоксина и холерного токсина. Термостабильный энтеротоксин стимулирует гуанилатциклазу, увеличивая тем самым содержание цГМФ. Значительное число энтеротоксигенных штаммов также продуцирует EAST1 — термостабильный токсин, сходный с термостабильным энтеротоксином. Впервые он был описан у энтероадгезивных штаммов *E. coli*.

Для колонизации слизистой оболочки кишечника необходимы антигены фимбриального фактора колонизации (CFA), которые содействуют адгезии к эпителию. Наиболее распространены факторы CFA/I, CFA/II и CFA/IV. Фимбриальные факторы колонизации состоят из различных поверхностных антигенов *E. coli* (CS), которые экспрессируются в разнообразных комбинациях. У значительной части энтеротоксигенных штаммов имеются пили типа IV (длинные), которые функционируют как факторы колонизации; они обнаруживаются и у других грамотрицательных бактерий. Связывание энтеротоксигенного белка инвазии A (он располагается на наружной мембране и имеет молекулярную массу 25 кДа) с эпителиальными клеткам, по меньшей мере отчасти, опосредовано протеогликанами, содержащими гепарансульфат. Энтеротоксигенные *E. coli* входят во все растущую группу возбудителей, которые используют эти повсеместно распространенные поверхностные молекулы как рецепторы.

Лишь небольшая часть из более чем 180 серогрупп *E. coli* относится к энтеротоксигенным. Сюда входят серогруппы O6, O8, O15, O20, O25, O27,

O63, O78, O80, O85, O115, O128ac (но не подгруппы O128ab и O128ad), O139, O148, O153, O159 и O167. Эти серогруппы обычно отличаются от прочих диареегенных серогрупп *E. coli*.

Энтероинвазивные E. coli вызывают изъязвление слизистой оболочки толстой кишки и кровоточивость. Слизистая оболочка при этом инфильтрирована нейтрофилами, подслизистая основа отечна. Энтероинвазивные штаммы, подобно шигеллам, способны к инвазии в кишечный эпителий и вызывают инфекцию, сходную с дизентерией. Процесс инвазии включает 4 стадии: 1) проникновение *E. coli* внутрь эпителиоцитов, 2) размножение внутри клеток, 3) внутри- и межклеточное распространение, 4) гибель клеток макроорганизма. Все гены, необходимые для проникновения внутрь клеток собраны в пределах одного региона с молекулярной массой 30 кДа. Этот регион принадлежит крупной плазмиде вирулентности, которую также обнаруживают и у шигелл. В описанном регионе находятся гены *ipa*, *ipg*, *mxi* и *spa*. Первые два кодируют белки, которые опосредуют процесс проникновения бактерии в клетку; эти гены также кодируют индивидуальные внутрибактериальные «молекулы-спутники». Гены *mxi* и *spa* содержат информацию о белках, формирующих аппарат секреции типа III, необходимый для секреции инвазинов (IpaA-D и IpgD). IpaB и IpaC служат основными эффекторными белками, обеспечивающими инвазию в эпителиоциты. Аппарат секреции типа III обнаружен также у многих других патогенных грамотрицательных бактерий. Основная функция этого аппарата заключается в транспортировке белков из цитоплазмы бактерий в мембрану и цитоплазму клеток макроорганизма при непосредственном контакте.

Энтероинвазивные штаммы включают небольшое число серогрупп (O28ac, O29, O124, O136, O143, O144, O152, O164, O167). Некоторые из этих штаммов — нетипируемые. Антигены липополисахарида у этих серогрупп родственны аналогичным антигенам шигелл. Подобно шигеллам, энтероинвазивные *E. coli* неподвижны (они лишены H или жгутиковых антигенов) и, как правило, не ферментируют лактозу.

Энтеропатогенные E. coli вызывают сглаживание ворсинок эпителия, воспалительные изменения, а также слущивание поверхностного слоя клеток слизистой оболочки — таким изменениям подвергается весь кишечник, начиная от двенадцатиперстной кишки и заканчивая ободочной. При гистологическом исследовании обнаруживается характерная картина: тесное *прикрепление* бактерий к поверхности эпителия и *сглаживание* его микроворсинок. Белки, отвечающие за данные изменения, закодированы в локусе сглаживания ворсинок энтероцитов. В этом локусе содержатся: 1) гены аппарата секреции III типа, 2) транслоцированный ген рецептора интимина (Tir), ген интимина и 3) гены секреторных белков *E. coli* (EspA-B D).

В патогенезе инфекции, вызванной энтеропатогенными *E. coli*, выделяют три стадии. Первая стадия — локализованная адгезия бактерий к кишечному эпителию — частично опосредована пилями IV типа, закодированными в EAF-плазмиде. Во вторую стадию образуются бактериальные белки. Белки транспортируются с помощью игольчатого комплекса или аппарата секреции III типа. Нитчатые выросты, состоящие из EspA, образуют мостики между бактерией и эпителиальной клеткой. По этим мостикам перемещаются эффекторные белки *E. coli* (EspB, EspD, Tir). EspB и EspD формируют поры в мембране эпителиальной клетки. Третья фаза характеризуется тесным прикреплением бактерий к энтероцитам, уплощением их ворсинок и образованием основания, через которое в клетку макроорганизма вводится белок Tir. Tir перемещается к поверхности клетки макроорганизма, где связывается с белком наружной мембраны бактерии — интимином (он кодируется геном *eae*). Комплекс интимина с Tir инициирует полимеризацию актина и прочих компонентов цитоскелета в области прикрепления бактерии. К бактериальным эффекторным белкам также относится белок, связанный с митохондриями (способен разрушать мембраны) и EspF — белок, нарушающий барьерную функцию кишечника и вызывающий гибель клеток макроорганизма.

Некоторым серогруппам присуща локализованная адгезия и наличие EAF (сюда относятся O55, O86, O111, O119, O125, O126, O127, O128ab и O142). *E. coli* серогрупп O18, O44, O112 и O114 лишены EAF и не способны к адгезии, либо их адгезия к клеткам линии HEp2 носит диффузный характер. Накапливается все больше данных о том, что лишь штаммы с локализованным характером адгезии являются действительно энтеропатогенными.

Энтерогеморрагические штаммы вызывают более тяжелое поражение кишечника с отеком,

отложениями фибрина, кровоизлияниями в подслизистой основе, язвами, инфильтрацией нейтрофилами и тромбозом микроциркулярного русла. В отдельных случаях наблюдается псевдомембранозный колит. Основным фактором вирулентности энтерогеморрагических штаммов считается *токсин Шиги*. Существуют два типа токсина — Stxl и Stx2. Некоторые штаммы продуцируют только Stx1, другие — только Stx2, но большинство штаммов выделяет оба типа токсина. Stx1 (также известный как SLT-I или VT–1) идентичен токсину Шиги — экзотоксину *Shigella dysenteriae* серовара 1, который ингибирует синтез белка. Stx2 (его также обозначают как SLT-II или VT–2) и его варианты имеют только дальнее отношение к токсину Шиги. Каждый токсин состоит из единственной субъединицы А, нековалентно связанной с пентамером, построенным из идентичных В-субъединиц. В-субъединицы связываются с глоботриозилцерамидом — гликосфинголипидным рецептором клеток макроорганизма. А-субъединица поступает в клетку путем эндоцитоза. Мишенью токсина служит рРНК 28S-субъединицы рибосом. Токсин отщепляет пуриновые основания от остатков аденина, что ведет к прекращению белкового синтеза и гибели клетки. Stx проникает сквозь клетки кишечного эпителия и, поступая в кровь, повреждает эндотелий. В результате активируется свертывание крови, образуются микротромбы, развивается ишемия и внутрисосудистый гемолиз. Энтерогеморрагические *E. coli* индуцируют выброс провоспалительных цитокинов. Исход инфекции зависит от генотипа *stx* — штаммы с генотипом Stx2 вызывают более тяжелое поражение.

Энтерогеморрагические *E. coli* прикрепляются к кишечному эпителию и вызывают сглаживание его микроворсинок (аналогичные изменения вызывают энтеропатогенные штаммы). Локус, обеспечивающий сглаживание микроворсинок, имеется у большинства патогенных энтерогеморрагических штаммов. Многие штаммы также несут крупную плазмиду, кодирующую дополнительные факторы вирулентности: энтерогемолизин (EhyA), внеклеточную сериновую протеазу (EspP) и аутоагглютинирующий адгезин (Saa).

Описано множество сероваров энтерогеморрагических *E. coli*, из них наиболее распространены O157:H7 и O111:NM, O26:H11. Не все штаммы, относящие к сероварам O26:H11 и O111:NM, продуцируют токсин Шиги.

Энтероадгезивные штаммы образуют характерную слизистую биопленку на поверхности слизистой оболочки кишечника и вызывают укорочение ворсинок, геморрагический некроз и воспалительную реакцию. Предполагается, что патогенез инфекции, вызванной энтероадгезивными штаммами, включает три фазы: адгезия к слизистой оболочке с помощью AAF-фимбрий; усиленное образование слизи; выделение токсина и воспаление, которые приводят к повреждению слизистой оболочки и повышенной кишечной секреции.

Энтероадгезивные штаммы вызывают диарею преимущественно секреторного типа. По-видимому, задержка роста и дефицит массы тела у таких детей обусловлены воспалительной реакцией кишечника (о ней свидетельствует повышенная концентрация в кале лактоферрина, ИЛ-8 и ИЛ-1β).

К предполагаемым факторам вирулентности энтероадгезивной *E. coli* относятся аггрегативные фимбрии (AAF/I и AAF/II), цитотоксин (кодируется плазмидой с молекулярной массой 108 кДА), гемолизины, другие белки наружной мембраны и термостабильный токсин 1 (EAST 1). Ген этого токсина, *astA*, обнаружен также у других диареегенных штаммов *E. coli* и некоторых прочих бактерий, вызывающих у человека поражение кишечника.

Энтероадгезивные штаммы имеют разнообразные комбинации О- и Н-антигенов, а потому относятся к различным сероварам. Некоторые энтероадгезивные штаммы не экспрессируют О-антиген, являются неподвижными и нетипируемыми.

Клинические проявления. Проявления инфекции, вызванной разными штаммами *E. coli*, отличаются, что обусловлено различием патогенеза.

Энтеротоксигенные штаммы — основная причина дегидратации вследствие диареи у детей из развивающихся странах. Инфекция проявляется обильным водянистым стулом без примеси слизи или крови, болью в животе, тошнотой и рвотой. Температура тела субфебрильная или в пределах нормы. Обычно через 3–5 дней симптомы исчезают самостоятельно, изредка болезнь длится свыше 1 нед.

Энтероинвазивные штаммы. Самое распространенное проявление инфекции — водянистая диарея, неотличимая от наблюдаемой при заболеваниях, возбудителем которых служит энтеротоксигенная *E. coli*. У небольшой части больных инфекция напоминает дизентерию: стул содержит кровь, слизь и лейкоциты; лихорадка, интоксика-

ция, схваткообразная боль в животе, тенезмы и императивные позывы.

Энтеропатогенные штаммы обычно вызывают острую диарею, но в тяжелых случаях диарея носит затяжной характер. Частые симптомы: обильный водянистый стул со слизью, но без крови, рвота и субфебрильная температура тела. У грудных детей в развивающихся странах энтеропатогенная *E. coli* может стать причиной хронической диареи и дефицита массы тела.

Энтерогеморрагические штаммы. Проявления инфекций, вызванных этими штаммами, разнообразны. Поражение кишечника варьирует от легкой диареи до тяжелого геморрагического колита. Гастроэнтерит проявляется болью в животе и водянистой диареей; через несколько дней в стуле начинают обнаруживаться прожилки или значительная примесь крови. В отличие от инфекций, возбудителями которых служат шигеллы и энтероинвазивная *E. coli*, лихорадка нехарактерна. Выздоровление после заболеваний, вызванных энтерогеморрагическими штаммами, как правило, полное. Тем не менее у 5–10% детей инфекция осложняется гемолитико-уремическим синдромом, который характеризуется острой почечной недостаточностью, тромбоцитопенией и гемолитической анемией. У пожилых может развиться гемолитико-уремический синдром или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Энтероадгезивные штаммы. Для этой инфекции характерна секреторная диарея (водянистый стул со слизью) и субфебрильная температура тела. Рвота выражена слабо или отсутствует. У $^{1}/_{3}$ больных имеется видимая примесь крови в кале. Водянистая диарея может продолжаться более 14 дней. Инфекция, вызванная энтероадгезивными штаммами, способствует задержке роста у грудных детей и дефициту массы тела.

Диагностика. В большинстве случаев клинические проявления болезни не настолько определенны, чтобы можно было по ним поставить диагноз. Стандартные лабораторные исследования малоинформативны, а диагностически значимые — малодоступны.

Для диагностики инфекций, вызванных диареегенными штаммами *E. coli*, используются следующие методы исследования:

1) выделение культуры бактерий из кала;
2) биохимические исследования (характер ферментирования);
3) определение серогруппы и серовара;
4) заражение лабораторных животных, например, тест Sereny на инвазивность *E. coli*;
5) исследования в культуре клеток (например, линии HEp2 для энтеропатогенных и энтероадгезивных штаммов);
6) выявление антител к специфическим факторам вирулентности — интимина, EspA, EspB и др.;
7) определение специфических факторов вирулентности.

При этом исследуется либо фенотип (например, выделение токсина), либо генотип (например, присутствие генов *ipa*, *eae*, *ehyA*).

Лучший способ диагностики — использование олигонуклеотидных зондов, однако этот метод пока применяется только с исследовательской целью. Следовательно, культуру бактерий необходимо направить в исследовательскую лабораторию. Такие усилия требуются редко — например, необходимость в точном диагнозе при развитии угрожающих жизни осложнений либо изучение вспышки. Олигонуклеотидные зонды, кодирующие различные факторы вирулентности, созданы для всех диареегенных *E. coli*. Поскольку могут возникать различные сочетания генов (генетических профили) и эти сочетания могут распространяться среди бактерий в кишечнике и в окружающей среде, для каждого штамма необходимо определять множество фенотипических и генотипических характеристик.

Более применимые на практике методы диагностики разработаны в основном для энтерогеморрагических штаммов. Предположение, что *E. coli* относится к серовару O157:H7, можно сделать по неспособности ферментировать сорбит, входящий в состав сред Мак-Конки. Затем проводят реакцию латекс-агглютинации, подтверждающую, что микроорганизм содержит липополисахарид O157. Прочие энтерогеморрагические штаммы можно идентифицировать по образованию токсина с помощью имеющихся в продаже наборов для ИФА или латекс-агглютинации.

Другие лабораторные исследования в лучшем случае неспецифичны. Лейкоциты в кале часто обнаруживаются при инфекциях, вызванных энтероинвазивными штаммами; они нехарактерны для заболеваний, возбудителями которых служат прочие диареегенные штаммы *E. coli*. Энтероинвазивные и энтерогеморрагические штаммы могут вызывать лейкоцитоз со сдвигом влево. Маркерами воспа-

ления служит наличие в кале лактоферрина, ИЛ-8 и ИЛ-1β. Изменения концентраций электролитов неспецифичны и отражают лишь их потерю с жидкостями.

Лечение. Основа лечения — коррекция нарушений водно-электролитного баланса. В большинстве случаев используют растворы для пероральной регидратации, например, рекомендованные ВОЗ. Кормление грудным молоком или молочными смесями целесообразно возобновлять в ранние сроки (8–12 ч от начала регидратации). Длительное воздержание от кормления ведет к хронизации диареи, а также к истощению.

Специфическая антимикробная терапия при диарее, вызванной *E. coli*, представляет значительные трудности, поскольку точный диагноз поставить трудно, а чувствительность возбудителя к антибактериальным средствам непредсказуема. Против чувствительных энтеротоксигенных штаммов применяется триметоприм/сульфаметоксазол. Следует заметить, что эмпирическая антибактериальная терапия обильной водянистой диареи оправдана редко (исключение — дети, недавно вернувшиеся из поездки в развивающиеся страны). При инфекциях, вызванных энтероинвазивными штаммами, лечение обычно начинают до получения результатов посева, поскольку по клинической картине подозревается шигеллез. Хороший выбор — триметоприм/сульфаметоксазол (если *E. coli* к нему чувствительна). Назначение этого препарата внутрь или внутривенно в течение 5 дней позволяет быстро устранить инфекцию, вызванную энтеропатогенными штаммами, однако принять решение о начале лечения нелегко, поскольку средства для быстрой идентификации возбудителя отсутствуют. Особые трудности представляет лечение инфекции, вызванной энтерогеморрагическими штаммами. Имеются данные, что антибактериальная терапия в таких случаях повышает риск гемолитико-уремического синдрома (см. т. 5, гл. 649). По некоторым сведениям, при диарее путешественников, вызванной энтероадгезивными штаммами, эффективен ципрофлоксацин, но его редко используют у детей.

Устойчивость к антибактериальным средствам по-прежнему затрудняет выбор препаратов для лечения. Нередко она закодирована в тех же плазмидах, которые несут гены факторов вирулентности. Поскольку возникновение устойчивости типично для широко применяющихся препаратов, необходимо продолжать испытывать новые антибактериальные средства.

Осложнения. Основные осложнения диареи связаны с дегидратацией и потерей электролитов. Ряд осложнений обусловлен специфическими свойствами возбудителей. Так, для энтеропатогенных и энтероадгезивных штаммов свойственна длительная диарея, приводящая к истощению. Инфекция, вызванная энтерогеморрагическими штаммами, может осложняться гемолитико-уремическим синдромом и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (см. т. 5, гл. 649).

Профилактика. Для развивающихся стран наиболее важны следующие профилактические мероприятия: длительное грудное вскармливание, тщательное соблюдение личной гигиены, а также санитарных норм приготовления пищи и водоснабжения. Туристам, посещающим такие страны, следует пить только обеззараженную воду, напитки в бутылках или фруктовые соки; есть хлеб, фрукты без кожуры, блюда разогревать до кипения.

У взрослых эффективен профилактический прием антибактериальных средств, однако у детей этот вид профилактики не изучался и применять его не следует. В промышленно развитых странах инфекции, вызванные возбудителями с большой заражающей дозой, встречаются сравнительно редко, поскольку хорошо функционируют системы канализации и соблюдаются санитарные нормы общественного питания. Тем не менее пока не разработано мер, которые позволили бы предотвращать вспышки энтерогеморрагической инфекции, вызванной штаммами, с алиментарным путем передачи. Изредка возникают больничные вспышки инфекции, возбудителем которой служит энтеропатогенная *E. coli*. В таких случаях первоочередное значение имеют меры по кишечной изоляции и разобщение отдельных групп больных.

Иммунитет при этих инфекциях изучен недостаточно, вакцина не разработана. В настоящее время на животных испытывается ряд прототипов вакцин, основанных на бактериальных токсинах или факторах колонизации.

Литература

Donnenberg M. S., Whittam T. S. Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. J Clin Invest 2001; 107: 539–48.

Nataro J. P., Kaper J. B. Diarrheagemc *Escherichia coli*. Clin Micro Rev 1998; 11: 142–201.

Robins-Browne R. M., Hartland E. L. Escherichia coli as a cause of diarrhea. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 467–75.

Sekiya K., Ohishi M., Ogino T. et al. Supermolecular structure of the enteropathogenic *Escherichia coli* type III secretion system and its direct interaction with the EspA-sheath-like structure. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(20): 11638–43.

Uzzau S., Fasano A. Cross talk between enteric pathogens and the intestine Cellular Micro 2000; 2: 83–9.

Vallance B. A., Finlay B. B. Exploitation of host cells by enteropathogenic *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 8799–806.

Глава 252
Холера

Глория П. Херези (Gloria P. Heresi), Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy)

Заболеваемость холерой среди малообеспеченных групп населения остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Среди обеспеченного населения вспышки холеры возникают эпизодически. Заболеваемость холерой и смертность от этой инфекции велики: в мире ежегодно заболевает 5–7 млн человек, а умирает свыше 100 тыс. Смерть от холеры у ранее здорового человека может наступить через несколько часов, поэтому при этой инфекции требуется немедленная помощь.

В 1990-е годы на Американском континенте появился новый штамм *V. cholerae*, вызвавший эпидемию с необычайно высокой смертностью (из 70 000 заболевших умерло 12 000). Типичный геном *V. cholerae* был выделен в 2000 г. Длительная история изучения холеры ознаменовалась рядом важных медицинских открытий. Следует отметить основополагающие эпидемиологические исследования, проведенные в 1850-е годы Snows, а также испытания, положившие начало современной методике регидратации, которая спасла бесчисленное множество жизней. Неизученные аспекты биологии *V. cholerae* продолжают обнаруживаться, и этот возбудитель по-прежнему вызывает серьезное беспокойство.

Этиология. Возбудитель холеры *Vibrio cholerae* — грамотрицательная подвижная слегка изогнутая палочка размером (1,5–3,0) × 0,5 мкм, на конце которой имеется жгутик. Спор *V. cholerae* не образует. К патогенным относятся серогруппы O1 и O139. Серогруппу O1 подразделяют на два *биотипа*: *классический* и *Эль-Тор*, которые отличаются образованием гемолизина, способностью к гемагглютинации, чувствительностью к полимиксину B и бактериофагам. По O-антигенам выделяют *серогруппы* или *серовары*. У *V. cholerae* O1 имеется два серовара *Ogawa* и *Inaba*, а также непостоянный промежуточный серовар *Hikojima*. Серовар O139 очень близок к биотипу Эль-Тор. Недавно был опубликован геном *V. cholerae* O1 биотипа Эль-Тор, состоящий из двух кольцевидных хромосом (более крупная включает 3 млн пар оснований, а более мелкая — 1,07 млн).

Эпидемиология. *V. cholerae* может обусловливать спорадическую заболеваемость (в эндемичных районах), а также вызывать эпидемии и пандемии. Переход эпидемической инфекции в спорадическую может быть обусловлен возникновением иммунной прослойки среди населения. Во время эпидемий до 50% случаев холеры имеет семейный характер. Механизм передачи — в основном фекально-оральный с преобладанием водного пути (вода — резервуар *V. cholerae*), однако важную роль также могут играть загрязненная пища, посуда и комнатные мухи.

Человек — единственное позвоночное, которое может служить резервуаром для *V. cholerae*. Тем не менее, по немногочисленным данным, между эпидемиями возбудитель сохраняется за счет носителей, что может быть связано с выживанием в воде штаммов, которых не удается высеять, либо с существованием *V. cholerae*, лишенных O-антигена; они могут приобретать этот антиген различными путями.

Примечательной чертой холеры служит возникновение эпидемий и пандемий. Пандемии вызывают *V. cholerae* серовара O1, который происходит из Азии и распространяется по всему миру в течение лет или десятилетий, а затем исчезает. На эту последовательность событий впервые обратили внимание в 1831 г., когда вторая пандемия холеры достигла Англии. В 1961 г. из Индонезии начал распространяться *V. cholerae* серовара O1 биотипа Эль-Тор. С этого момента отсчитывается начало седьмой пандемии холеры, длящейся до сих пор. В январе 1991 г. штамм, вызвавший данную пандемию, был обнаружен в Перу — это был первый случай более чем за 100 лет, когда эпидемия холеры отмечалась на Американском континенте.

По меньшей мере в 20 странах Латинской Америки были зарегистрированы случаи холеры, явившиеся проявлением пандемии. Число заболевших в Латинской Америке превысило 1 000 000, а число летальных исходов — 10 000. В 1973 г. очаг холеры серовара O1 биотипа Эль-Тор был обнаружен в Мексиканском заливе. Этот штамм отличался от вызвавшего седьмую пандемию (в частности, у него был другой риботип и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

В 1992 г. в южных районах Индии разразилась эпидемия заболевания, сходного с холерой. Возбудителем оказался *V. cholerae* O139 (Бенгальский). Это был первый *V. cholerae*, который не принадлежал к серогруппе O1, но вызвал эпидемию. Возбудитель быстро распространился по Индии, что вызвало опасения о начале восьмой пандемии холеры, сосуществующей с седьмой. Однако вскоре эпидемия, вызванная *V. cholerae* O139, прекратилась по неизвестным причинам. *V. cholerae* серогруппы O139 произошел от штамма O1 Эль-Тор, ответственного за седьмую пандемию. При этом антигенная структура *V. cholerae* O139 изменилась таким образом, что на нее не действовал иммунитет против *V. cholerae* серовара O1. Поэтому многие группы населения всех возрастов даже в эндемичных для холеры районах оказались восприимчивыми к *V. cholerae* O139.

В 1994 г. за время 4-недельной вспышки холеры в лагерях беженцев в Руанде погибло более 20 000 человек. Масштабы этого бедствия, повторившего эпидемии холеры прошлого, доказали сохраняющуюся вирулентность *V. cholerae*, а также показали что может случиться, если медицинская помощь недоступна или несвоевременна.

Патогенез. Тяжесть состояние обусловлена массивной потерей жидкости в результате диареи. Эта жидкость изотонична плазме крови и содержит высокую концентрацию бикарбонатов и калия. Причиной диареи служит токсин, образуемый *V. cholerae*. Возбудитель колонизируют верхнюю часть тонкой кишки. Для колонизации необходимо, чтобы в ЖКТ попало большое количество (свыше 10^8) жизнеспособных *V. cholerae*, поскольку эти микроорганизмы погибают в кислой среде, которая в норме создается в желудке. Если кислотность желудочного сока снижена или отсутствует (например, в результате гипохлоргидрии), необходимое для заражения количество возбудителя уменьшается в 10 000 раз. Попав в тонкий кишечник, возбудители сразу прикрепляются к слизистой оболочке и начинают вырабатывать токсин. Прикреплению к слизистой способствует подвижность бактерий, хемотаксис и выделение протеаз, которые помогают преодолеть слой слизи, покрывающий эпителий.

Основной механизм потери жидкости — это активация аденилатциклазы, которая находится на цитоплазматической поверхности базолатеральной мембраны. Аденилатциклазу активирует *холерный токсин*. Чтобы оказать свое действие, токсин должен проникнуть в апикальную часть клетки кишечного эпителия и переместиться к базолатеральной мембране. Это происходит потому, что холерный токсин блокирует механизмы мембранного транспорта, присущие эпителиальной клетке. Холерный токсин транспортируется как интактный белок благодаря двум уникальным механизмам — трансцитозу и ретроградному передвижению через аппарат Гольджи к эндоплазматическому ретикулуму. Холерный токсин состоит из субъединицы A, обладающей ферментной активностью, и пяти субъединиц B, связывающихся с клеткой. Структурные гены холерного токсина переносятся лизогенным фагом CTxv, который интегрируется в крупную хромосому. Экспрессия холерного токсина индуцируется при взаимодействии *V. cholerae* с микросредой тонкого кишечника. Рецептором для субъединицы B служит ганглиозид GM_1. Участок A1 субъединицы A является дифосфатрибозилтрансферазой, которая активирует α-субъединицу стимуляторного G-белка. G-белок связывается с аденилатциклазой и активирует ее, что приводит к длительному повышению уровня цАМФ. На фоне высокого уровня цАМФ тормозится активная абсорбция натрия и хлорида в энтероцитах, имеющих ворсинки, и усиливается активная секреция хлорида клетками кишечных крипт. *V. cholerae* выделяет и другие энтеротоксины (токсин, действующий на zonula occludens [*zot*], добавочный холерный токсин [*ace*]), которые имеют меньшую клиническую значимость.

Недавно было доказано, что на распространение бактериофага — переносчика гена холерного токсина влияют факторы окружающей среды (температура, солнечный свет, соленость и др.). Знание о том, как происходит «включение» гена холерного токсина и сходных генов, поможет разрешить давний вопрос о том, как *V. cholerae* от пребывания в резервуаре переходит к состоянию, способному вызывать эпидемии.

Клинические проявления. Проявления инфекции, вызванной токсигенными штаммами *V. cholerae* O1 и O139, меняются в широких пределах. У большинства лиц инфекция протекает бессимптомно, примерно у 25% больных симптомы выражены слабо или умеренно, а у 2–5% развивается тяжелая холера. Отличительный признак холеры — массивная потеря воды и электролитов. Инкубационный период длится от 6 ч до 5 дней (в среднем 2–3 дня). Заболевание начинается с водянистой диареи и рвоты. У некоторых детей температура тела может быть субфебрильной. В тяжелых случаях имеется профузная диарея без боли в животе. Стул водянистый (консистенция рисового отвара) с рыбным запахом, иногда содержит хлопья слизи. Крови в стуле не бывает. Потеря воды и электролитов сопровождается жаждой, тахикардией, затем возникает одышка, раздражительность, большой родничок западает, снижается тургор кожи. Без лечения развивается коллапс, ступор и почечная недостаточность. Диарея может быть столь массивной, что от начала заболевания до развития коллапса проходит менее 24 ч. Потеря жидкости может продолжаться 1 нед.

Лабораторные исследования. Часто определяются изменения, характерные для обезвоживания и потери электролитов. Гемоконцентрация проявляется повышением гематокрита, удельного веса сыворотки и уровня сывороточного белка. В умеренно тяжелых и тяжелых случаях нередко обнаруживается гипонатриемия, гипокалиемия и ацидоз. Лейкоциты в кале отсутствуют, поскольку *V. cholerae* не способен к инвазии в слизистую оболочку.

Диагностика. Холеру в основном диагностируют по клиническим признакам, тем не менее для эпидемиологических исследований требуется лабораторное подтверждение. В эндемичных районах детям с обильной водянистой диареей ставят предварительный диагноз холеры и сразу приступают к лечению, а лабораторные исследования откладывают. В США холеру следует подозревать у всех детей с водянистой диареей, недавно вернувшихся из поездок в эндемичные районы.

Для выращивания *V. cholerae* используют две селективные среды: TCBS-агар (содержит желчь крупного рогатого скота, тиосульфат натрия, бромтимоловый синий, тимоловый синий) и TTGA (содержит теллурит, таурохолевую кислоту, желатин и агар). Стандартом диагностики холеры остается посев кала на TCBS-агар. На синевато-зеленом фоне этой среды четко выделяются крупные желтые колонии *V. cholerae*, имеющие гладкую поверхность. Колонии, вырастающие на среде TTGA, мелкие и непрозрачные, окружены мутным ободком. Колонии серовара O139 на среде TTGA сероватые с темным центром, непрозрачные. Для биотипирования *V. cholerae* используют реакцию прямой гемагглютинации с эритроцитами курицы или овцы, исследуют чувствительность культуры к полимиксину B и бактериофагу C4. Классический *V. cholerae* не вызывает агглютинации, чувствителен к полимиксину B и лизируется бактериофагом C4, а биотип Эль-Тор наоборот. В последнее время были также разработаны методы ускоренной диагностики с использованием молекулярно-генетических методов. Так, в ПЦР используются высокочувствительные и специфичные праймеры к гену *ctxA* и белку наружной мембраны OmpW. ПЦР обещает улучшить выявление *V. cholerae* в окружающей среде. В качестве метода ускоренной диагностики также используется ИФА.

Лечение. Основой лечения служит возмещение потерь жидкости и электролитов. Введение регидратационных растворов внутрь или внутривенно необходимо начинать сразу же после постановки предварительного диагноза. ВОЗ разработан регидратационный раствор, в 1 л которого содержится 90 ммоль Na^+, 20 ммоль K^+, 80 ммоль Cl^-, 111 ммоль глюкозы и 30 ммоль бикарбоната (бикарбонат можно заменить цитратом). Лучше всего позволить больному пить столько регидратационного раствора, сколько ему хочется. Если имеется оглушенность, кишечная непроходимость или шок, внутривенно вводят физиологический раствор или раствор Рингера с лактатом. Рвота не является противопоказанием к приему жидкости внутрь. Постоянно оценивают количество поступивших в организм и выделенных электролитов и жидкости, особенно это важно для грудных детей. Прием пищи следует возобновить сразу, как только возмещены потери воды и электролитов, что ослабляет влияние болезни на питательный статус. Прием пищи не влияет на частоту стула или продолжительность диареи. Успешность пероральной регидратации была продемонстрирована во время эпидемии в Перу: благодаря регидратации летальность составила менее 1%.

Хотя регидратация составляет наиболее важную часть лечения, не следует забывать и об анти-

бактериальных средствах, которые укорачивают продолжительность болезни и время выделения возбудителя, а также снижают потери жидкости. Антибактериальные средства назначаются при среднетяжелом или тяжелом течении холеры. Если возбудитель относится к сероварам O1 или O139, средствами выбора служат тетрациклин (50 мг/кг/сут внутрь в 4 приема в течение 3 сут; суточная доза не должна превышать 2 г) и доксициклин (5 мг/кг, но не более 200 мг однократно). Тетрациклин не рекомендуется назначать детям до 9 лет. Если *V. cholerae* устойчив к тетрациклинам или ребенку меньше 9 лет, используют триметоприм/сульфаметоксазол (8–10 мг/кг/сут триметоприма и 40 мг/кг/сут сульфаметоксазола внутрь в 2 приема), эритромицин (40 мг/кг/сут, но не более 2 г) или фуразолидон (5–8 мг/кг/сут, но не более 400 мг). Устойчивость возбудителя к тетрациклину и другим антибактериальным средствам отмечается все чаще. Среди штаммов серовара O139 устойчивость встречается реже, чем среди относящихся к серовару O1. Отдельные штаммы (например, из Уганды), устойчивы к триметоприм/сульфаметоксазолу, тетрациклину, хлорамфениколу, ампициллину и стрептомицину. Против *V. cholerae* сероваров O1 и O139 активны фторхинолоны, но они не рекомендуются лицам до 18 лет. В последнее время все чаще обнаруживаются штаммы биовара Эль-Тор, резистентные к норфлоксацину. Чувствительность к антибактериальным средствам необходимо исследовать у штаммов, выделенных при спорадических или репрезентативных случаях во время эпидемий.

Осложнения. У детей чаще, чем у взрослых, наблюдаются сонливость, судорожные припадки, нарушения сознания, гипо- и гипергликемия. Летальность детей тоже выше. Недостаточное возмещение потерь воды и электролитов может привести к канальцевому некрозу. У детей с тяжелым течением холеры на фоне недостаточности калия и ацидоза может развиться гипокалиемическая аритмия, которая порой приводит к внезапной смерти. На фоне низкой концентрации калия возможно развитие паралитической кишечной непроходимости и вздутия живота, которые делают прием жидкости внутрь невозможным. Примерно у 10% детей младшего возраста длительно сохраняется сонливость, развиваются кома или судорожные припадки. Судорожные припадки, обусловленные гипогликемией, часто завершаются комой и смертью. Согласно данным одного исследования, умерло 14,3% детей с холерой, осложнившейся гипогликемией (для сравнения: в контрольной группе, в которой гипогликемии не наблюдалось, умерло только 0,7% детей). Гипогликемия — второе по частоте (после обезвоживания) смертельно опасное осложнение холеры у детей. Гипергликемия вызывается секрецией адреналина, норадреналина, кортизола, глюкагона и С-пептида в ответ на стресс или гиповолемию. У некоторых детей развивается отек легких, вероятно, обусловленный перегрузкой жидкостью во время коррекции электролитного дисбаланса. Если вводится избыток глюкозы и хлорида натрия, возникает гипернатриемия. Регидратационный раствор ВОЗ при правильном использовании не вызывает гипернатриемии, несмотря на высокое содержание натрия. Его можно использовать даже у детей с гипернатриемией на фоне обезвоживания.

Профилактика. Наиболее практичный метод профилактики холеры у грудных детей — длительное естественное вскармливание. Благоустройство систем очистки воды и канализации, организация общественного питания с соблюдением санитарных норм — долгосрочные мероприятия. Претворению указанных мер в жизнь препятствуют неосведомленность о последствиях и политические махинации. Приоритетное значение имеет совершенствование вакцины.

Вакцины. Единственная вакцина, разрешенная к применению в США, состоит из холерных вибрионов, убитых фенолом, и вводится парентерально. Первичная вакцинация включает введение 2 доз, ревакцинацию проводят каждые 6 мес. Эффективность вакцины в течение 3–6 мес. после введения достигает 50%, однако она не защищает от *V. cholerae* серовара O139 и часто вызывает побочные реакции (боль, гиперемия, инфильтрат в месте введения, лихорадка, головная боль). Эту вакцину следует вводить только лицам с очень высоким риском заражения холерой (например, страдающим ахлоргидрией, у которых высока вероятность контакта с возбудителем). Детей до 6 мес. вакцинировать не рекомендуется. Туристы, находящиеся в эндемичных районах, должны принимать меры, исключающие прием загрязненных воды и пищи. Если придерживаться рекомендованного туристического маршрута и останавливаться только в местах, соответствующих установленным стандартам, риск заражения невелик. За пределами США ши-

роко применяются две вакцины для приема внутрь. Первая из них содержит инактивированные холерные вибрионы с добавлением рекомбинантной В-субъединицы холерного токсина. Ее эффективность в первые 6 мес. составляет 80–85%. Вторая вакцина — живая аттенуированная (штамм CVD 103 HgR), в первые 6 мес. она создает иммунитет у 62–100% вакцинированных.

Литература

Dromigny J. A., Rakoto-Alson O., Rajaonatahina D. et al. Emergence and rapid spread of tetracycline resistant *Vibrio cholerae* strains Madagascar. Emerg Infect Dis 2002; 8: 336–8.

Gunnlaugsson G., Angulo F. J., Einarsdottir J. et al. Epidemic cholera in Guinea Bissau the challenge of preventing deaths in rural West Africa. Int J Infect Dis 2000; 4: 8–13.

Heidelberg J. F., Eisen J. A., Nelson W. C. et al. DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*. Nature 2000; 406: 477–83.

Nandi B., Nandi R. K., Mukhopadhyay S. et al. Rapid method for species specific identification of *Vibrio cholerae* using primers targeted to the gene of outer membrane protein Omp W. J Clin Microbiol 2000; 38: 4145–51.

Reidl J., Klose K. E. Vibrio cholerae and cholera. Out of the water and into the host. FEMS Microbiol Rev 2002; 26: 125–39.

Ryan E. T., Calderwood S. B. Cholera vaccines. Clin Infect Dis 2000; 31: 561–8.

Shears P. Recent developments in cholera. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 553–8.

Глава 253
Кампилобактериоз

Глория П. Херези (Gloria P. Heresi), Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy)

Род *Campylobacter* включает более 12 видов, из них для человека патогенны *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*, *C. hyointestinalis*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. concisus*, *C. sputorum*, *C. rectus*, *C. mucosalis*, *C. jejuni* подвид *doylei*, *C. curvus*, *C. gracilis* и *C. cryaerophila*. Из материала, полученного от больных, выделен еще ряд видов *Campylobacter*, однако их патогенность не доказана. Наиболее значимыми возбудителями являются *C. jejuni* и *C. coli*. Идентифицировано свыше 90 серотипов *C. jejuni*. *C. jejuni* служит одним из наиболее частых возбудителей бактериальных энтеритов в США, кроме того, данный микроорганизм является наиболее частой причиной бактериальных острых гастроэнтеритов во всем мире.

Этиология. Бактерии рода *Campylobacter* — это неспорообразующие тонкие изогнутые грамотрицательные палочки, обычно с заостренными концами; описаны также короткие, S-образные, длинные, закрученные в спираль и нитеобразные формы. В старых культурах появляются коккоподобные формы. *Campylobacter spp.* подвижны; на одном или обоих полюсах у них находятся жгутики. На плотных питательных средах они образуют мелкие (0,5–1,0 мм) слегка приподнятые гладкие колонии. При посеве крови рост, как правило, становится заметным лишь спустя 5–14 дней. Большинство бактерий рода *Campylobacter* — микроаэрофилы. Они не способны ни ферментировать углеводы, ни окислять их. Селективные для *C. jejuni* питательные среды могут угнетать рост других видов рода *Campylobacter*. *C. jejuni* содержит кольцевую хромосому, состоящую из 1,64 млн пар оснований (30,6% G + C). Подсчитано, что в данной хромосоме закодировано 1654 белков и 54 стабильных разновидностей РНК. Примечательно, что в геноме отсутствуют вставки характерных для бактериофагов последовательностей и почти не содержится повторов.

Клиническая картина инфекций, вызванных кампилобактериями, частично зависит от вида возбудителя (табл. 253.1). Поражение кишечника обычно вызывается *C. jejuni* или *C. coli*; возбудителем внекишечных и системных инфекций обычно становится *C. fetus*. Тем не менее все чаще регистрируется сепсис, вызванный *C. jejuni*; иногда он протекает бессимптомно. Реже при энтеритах высеваются *C. lari*, *C. fetus* или другие кампилобактерии.

Эпидемиология. Заражение *Campylobacter spp.* происходит при употреблении загрязненной пищи или воды, а также при контакте с источником инфекции (например, с домашними животными или с больными людьми).

Campylobacter spp. распространены повсеместно. Хотя классическим источником заражения считаются куры, доказано, что практически любые продукты питания животного происхождения играют или могут играть аналогичную роль. Так, недавно *Campylobacter spp.* были выделены из устриц и мидий. Кроме того, носителями могут быть многие до-

Таблица 253.1

Кампилобактеры, патогенные для человека

Виды	Вызываемые нарушения	Источники инфекции
C. jejuni	Гастроэнтерит, бактериемия	Домашняя птица, сырое молоко, кошки, собаки, крупный рогатый скот, свиньи, обезьяны, вода
C. coli	Гастроэнтерит, бактериемия	Домашняя птица, сырое молоко, кошки, собаки, крупный рогатый скот, свиньи, обезьяны, устрицы, вода
C. fetus	Бактериемия, менингит, эндокардит, септические аневризмы, диарея, возвратная лихорадка, аборты	Овцы, крупный рогатый скот, птицы
C. hyointestinalis	Диарея, бактериемия, проктит	Свиньи, крупный рогатый скот, олени, сырое молоко, устрицы
C. lari	Диарея, колит, аппендицит, бактериемия, инфекции мочевых путей	Чайки, вода, домашняя птица, крупный рогатый скот, устрицы, мидии
C. upsaliensis	Диарея, бактериемия, абсцессы, энтерит, колит, гемолитико-уремический синдром, аборты	Кошки и другие домашние животные
C. concisus	Диарея, гастрит, энтерит, пародонтит	
C. sputorum	Диарея, пролежни, абсцессы, пародонтит	Свиньи
C. rectus	Пародонтит	
C. mucosalis	Энтерит	Свиньи
C. jejuni подвид *doylei*	Диарея, колит, аппендицит, бактериемия, инфекции мочевых путей	
C. curvus	Гингивит	Домашняя птица, сырое молоко, кошки, собаки, крупный рогатый скот, свиньи, обезьяны, вода
C. gracilis	Абсцессы головы и шеи, брюшной полости, эмпиема	
C. cryaerophila	Диарея	Свиньи

машние животные. В частности, прослежена связь между диареей у щенков и заболеваниями людей. Жуки и мухи, которые часто обнаруживаются на птицефермах, могут служить переносчиками *C. jejuni*. Основной путь заражения людей — прямой или непрямой контакт с множеством перечисленных источников инфекции.

Возможен и контактный путь распространения *Campylobacter spp.* среди людей. *C. jejuni* и *C. coli* могут распространяться контактным путем и перинатально. Зараженные *C. jejuni* обычно выделяют данный микроорганизм в течение нескольких недель, однако бактериовыделение может продолжаться месяцами. Минимальная инфицирующая доза *C. jejuni* для некоторых людей составляет несколько сотен колониеобразующих единиц, однако некоторые добровольцы не заболевали и после приема гораздо больших доз. Инфицирующая доза для других видов не определена.

Патогенез. *Campylobacter spp.* вызывают широкий спектр инфекций. Данные по хорошо изученному *C. jejuni* наводят на мысль, что большинство инфекций протекает бессимптомно. Для прочих *Campylobacter spp.* частота бессимптомных инфекций исследована плохо.

Проявления развившейся вслед за колонизацией *Campylobacter spp.* инфекции обычно отражают локализацию бактерий, независимо от наличия или отсутствия бактериемии, а также иммунореактивных осложнений. Разные виды *Campylobacter spp.* сильно отличаются по предпочтительным местам колонизации и способности вызывать бактериемию.

По данным некоторых исследований, инвазия *in vitro* выделенных в культуре бактерий коррелирует с выделенными от больных колитом, однако другие исследователи не обнаружили связи между инвазией *in vitro* и течением инфекции. Описан энтеротоксин, сходный с холерным, который вызывает накопление жидкости в изолированной кишечной петле, а также секрецию жидкости в просвет кишечника у животных. Данный энтеротоксин можно обнаружить с помощью ELISA, использующего ганглиозид GM_1. *Campylobacter spp.* выделяют целый ряд цитотоксинов (в том числе токсин, вызывающий набухание клеток, Шига-подобный токсин и гемолизин). Поскольку выраженность воспале-

ния при некоторых кампилобактериозах коррелирует с продукцией цитотоксинов, постулирована роль последних в патогенезе инфекций у человека. Как и в случае с энтеротоксином, непосредственное наблюдение воздействия цитотоксина на людей невозможно.

C. fetus имеет высокомолекулярный белок, который наделяет его выраженной устойчивостью к бактерицидному действию сыворотки и фагоцитозу; таким образом, данный белок способствует развитию бактериемии. Большинство штаммов *C. jejuni* и *C. coli* чувствительно к бактерицидному действию сыворотки, но встречаются и устойчивые штаммы. Предполагается, что устойчивые к бактерицидному действию сыворотки штаммы более склонны к диссеминации.

Существует тесная связь между синдромом Гийена–Барре и предшествующей инфекцией, вызванной определенными сероварами *C. jejuni*. Ядерные олигоформы липополисахарида у подобных штаммов содержат тетра- или пентасахариды, идентичные входящим в состав некоторых ганглиозидов, в том числе GM_1, GD_{1a} и GQ_{1b}. Таким образом, молекулярная мимикрия между данными возбудителями и нервной тканью может оказаться пусковым фактором связанных с кампилобактериозами синдромов Гийена–Барре и Фишера (вариант синдрома Гийена–Барре, характеризующегося атаксией, арефлексией и офтальмоплегией).

Клинические проявления. Существует несколько вариантов клинической картины, развитие которых зависит от вида возбудителя и таких факторов, как возраст, статус иммунитета и наличие сопутствующих заболеваний. Самое частое проявление кампилобактериоза — острый энтерит.

Острый гастроэнтерит. Как правило, диарея вызывается *C. jejuni* (90–95% случаев) либо *C. coli*. Такие виды, как *C. lari*, *C. hyointestinalis* или *C. upsaliensis*, редко становятся причиной диареи. Инкубационный период составляет 1–7 сут. Стул водянистый либо содержит кровь и слизь (в последнем случае он напоминает стул при дизентерии). Кровь появляется в стуле через 2–4 дня после появления первых симптомов заболевания. Характерны лихорадка, рвота, недомогание и миалгия. Лихорадка может быть единственным начальным признаком, но 60–90% детей старшего возраста также жалуются на боль в животе, которая локализуется в околопупочной области. Схваткообразная боль может предшествовать другим симптомам, а также сохраняться после нормализации стула. Боль в животе может симулировать аппендицит или инвагинацию.

В легких случаях выздоровление наступает через 1–2 дня, а заболевание напоминает вирусный гастроэнтерит. Большинство больных выздоравливают менее чем через неделю, у 20–30% больных нарушения сохраняются до 2 нед., а у 5–10% — дольше. Описан персистирующий и рецидивирующий кампилобактерный гастроэнтерит, а также появление в процессе лечения устойчивости к эритромицину; эти случаи касались как лиц с нормальным иммунитетом, так и больных с гипогаммаглобулинемией (врожденной или приобретенной) и СПИДом. Персистирующая кампилобактерная инфекция может имитировать хроническое воспалительное заболевание кишечника. Выделение возбудителей с калом у нелеченных больных обычно продолжается 2–3 нед. (диапазон колебаний — от нескольких дней до нескольких месяцев). Более длительное бактериовыделение свойственно детям младшего возраста. У больных, которые подверглись аппендэктомии, во время операции обнаруживался острый аппендицит, мезаденит, а также илеоколит.

Бактериемия, вызванная *Campylobacter spp.*, обычно наблюдается у детей с пониженным питательным статусом, у больных с хроническими заболеваниями, иммунодефицитами, а также у детей младшего возраста и стариков. *C. fetus* способен вызывать бактериемию у взрослых даже в отсутствие признаков локальной инфекции; у большинства таких больных имеются сопутствующие заболевания (злокачественные опухоли, сахарный диабет и др.). Клинические проявления бактериемии включают лихорадку, головную боль и недомогание. Перемежающаяся, или возвратная, лихорадка сопровождается ночной потливостью и ознобами. Затяжное течение бактериемии ведет к похудению. Возможны спутанность сознания и сопор, однако очаговая неврологическая симптоматика нехарактерна (ее наличие указывает на цереброваскулярные заболевания или менингит). Частый симптом — боль в животе. Реже встречается диарея, желтуха и гепатомегалия. Иногда отмечается кашель, но поражение паренхимы легких нетипично. Состояние больного обычно тяжелое, однако данные физикального обследования, как правило, скудны. Из лабораторных данных стоит отметить умеренный лейкоцитоз. Описаны как преходящая

бессимптомная бактериемия, так и быстро приводящая к смерти септицемия и затяжная бактериемия (8–13 нед.). В последнем случае отмечаются спонтанные ремиссии и ухудшения, особенно у лиц с нарушениями иммунитета. У ВИЧ-инфицированных бактериемия развивается чаще и сопровождается повышенной частотой осложнений и летальных исходов. Описаны отдельные случаи бактериемии, вызванной *C. upsaliensis*.

Местная внекишечная инфекция. Местные инфекции, вызванные *C. jejuni*, преимущественно отмечаются у новорожденных и лиц с иммунодефицитами. Локальные инфекции могут принимать форму менингита, панкреатита, холецистита, илеита в сочетании с тифлитом (у этих больных возникает боль в правом нижнем квадранте живота, как при аппендиците), инфекций мочевых путей, артрита и перитонита. Доказано, что *C. fetus* склонен поражать эндотелий, в результате чего развиваются эндокардит, перикардит, тромбофлебит и септические аневризмы. Местные инфекции, вызванные *C. fetus*, включают менингит, гнойный артрит, остеомиелит, инфекции мочевых путей, абсцессы легких и холангит. *C. hyointestinalis* вызывает проктит, *C. upsaliensis* — абсцессы молочной железы, а *C. rectus* — пародонтит.

Перинатальные инфекции. Тяжелые перинатальные инфекции возникают редко, обычно их возбудителем становится *C. fetus*, намного реже — *C. jejuni*. Инфекция беременной (даже бессимптомная), вызванная *C. fetus* или *C. jejuni*, приводит к аборту, мертворождению, преждевременным родам, а также к сепсису и менингиту новорожденных. Инфицирование новорожденных *C. jejuni* обусловливает диарею (иногда стул становится кровавым). *C. fetus* вызывает диарею редко.

Диагностика. Клиническая картина кампилобактерного энтерита не отличается от других бактериальных энтеритов. Дифференциальная диагностика включает инфекции, вызванные *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, энтероинвазивной *Escherichia coli*, *E. coli* серовара O157:H7, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas spp.*, *Vibrio parahaemolyticus*, а также амебиаз. Лейкоциты в кале обнаруживаются в кале 75% больных, а кровь — 50%.

Диагноз кампилобактерной инфекции обычно подтверждают путем выделения культуры возбудителя. Используют селективные среды, такие как среду Скиррова или Батцлера, которые помещают в микроаэрофильные условия (содержание кислорода 5–10%). Некоторые штаммы *C. jejuni* лучше всего растут при температуре 42 °C. Содержание *Campylobacter spp.* можно повысить с помощью фильтрации благодаря их малому размеру. Обогащенный материал высевают на среду, не содержащую антибиотиков. Данный метод повышает высеваемость тех видов *Campylobacter spp.*, рост которых угнетают антибиотики, содержащиеся в стандартных селективных средах.

Для ускоренной диагностики кампилобактерного энтерита используется прямая окраска мазка кала карболовым фуксином, непрямая РИФ, микроскопия в темном поле и латекс-агглютинация. Обнаружение антигенов возбудителя с помощью ИФА почти столь же чувствительно и специфично, что и посев. Описано также применение видоспецифичных олигонуклеотидных зондов и амплификации специфических генов с помощью ПЦР, однако клинический опыт использования этих методов ограничен. В эпидемиологических исследованиях определяют уровни антител IgG, IgM, IgA к *C. jejuni* с помощью ИФА.

Лечение. Основу лечения детей с кампилобактерным энтеритом составляют возмещение потери жидкости, коррекция электролитных нарушений и симптоматическая терапия. Средства, угнетающие моторику кишечника, противопоказаны, поскольку они затягивают течение болезни и повышают летальность.

Единого мнения об использовании антимикробных средств в неосложненных случаях гастроэнтерита нет. По данным некоторых исследований, назначение суспензии эритромицина в ранние сроки заболевания больным кампилобактерным энтеритом, у которых стул содержал примесь крови, позволяло быстрее ликвидировать симптомы инфекции, а также сократить продолжительность выделения возбудителя.

Большинство кампилобактеров чувствительно к макролидам, аминогликозидам, хлорамфениколу, имипенему и клиндамицину. Данные бактерии устойчивы к цефалоспоринам, тетрациклинам, рифампицину, пенициллинам, триметоприму и ванкомицину. В последние годы появились штаммы, резистентные к хинолонам; их появление связано с использованием хинолонов в ветеринарии. Поскольку устойчивость к эритромицину встречается редко, данный антибиотик остается препаратом выбора. Активность кларитромицина и азитромицина *in vitro* высокая, однако опыт их клиниче-

ского применения ограничен. Антибактериальные препараты показаны при наличии крови в стуле, больным с высокой лихорадкой, тяжелым течением инфекции, а также детям с иммунодефицитами или сопутствующими болезнями.

При внекишечных инфекциях, вызванных *Campylobacter spp.*, парентерально вводят аминогликозиды, имипенем или их сочетание. При наличии бактериемии, обусловленной *C. fetus*, длительность антибиотикотерапии увеличивается. Сообщалось о выделении штаммов *C. fetus*, устойчивых к эритромицину.

Осложнения. У больных с иммунодефицитами, включая гипогаммаглобулинемию, а также у истощенных больных инфекция, вызванная *C. jejuni*, нередко приобретает тяжелое и затяжное течение. При СПИДе возрастает частота и тяжесть инфекций, возбудителем которых служит *C. jejuni*, причем тяжесть их обратно пропорциональна содержанию CD4-лимфоцитов.

Реактивный артрит. Кампилобактерный энтерит может осложняться реактивным артритом, особенно у подростков и взрослых с наличием HLA-B27. Артрит развивается через 5–40 дней от начала диареи и преимущественно вовлекает крупные суставы; температура тела при этом не повышается. Артрит носит мигрирующий характер и проходит бесследно. Синовиальная жидкость всегда стерильна. Реже встречается синдром Рейтера (сочетание реактивного артрита с конъюнктивитом, уретритом и сыпью) и узловатая эритема.

Описана IgA-нефропатия, а также иммунокомплексный гломерулонефрит, при которых в почках обнаруживались антигены *C. jejuni*. Прочие осложнения включают гемолитическую анемию и кровотечение из прямой кишки.

Синдром Гийена–Барре. Это острое демиелинизирующее заболевание периферических нервов, которое проявляется внезапным развитием вялых параличей. Важной причиной данного синдрома служит *C. jejuni*. Синдром Гийена–Барре развивается через 1–12 нед. после гастроэнтерита, вызванного *C. jejuni* (что подтверждено посевами). При посеве кала больных с синдромом Гийена–Барре на момент появления неврологической симптоматики *C. jejuni* обнаруживается более чем в 25% случаев. Кроме того, у 20–45% больных с синдромом Гийена–Барре имеются серологические признаки недавно перенесенной инфекции, возбудителем которой служит *C. jejuni*. Лечение синдрома Гийена–Барре заключается в поддержании жизненно важных функций, плазмаферезе и ВВИГ (см. т. 5, гл. 637).

Прогноз. Кампилобактерный гастроэнтерит обычно проходит самостоятельно, но у детей с иммунодефицитами (в том числе СПИДом) он может принять затяжное или тяжелое течение. При сепсисе у новорожденных и больных иммунодефицитами прогноз плохой: летальность достигает 30–40%.

Профилактика. В большинстве случаев человек прямо или косвенно заражается от инфицированных животных. Чтобы снизить риск заражения, необходимо создать такие условия, которые обеспечили бы гибель *Campylobacter spp.* в процессе приготовления пищи и препятствовали бы ее повторному загрязнению (необходимо отдельно разделывать и хранить сырые и готовые продукты, а также использовать для них разную посуду). Кроме того, следует бороться с загрязнением источников водоснабжения, хранить воду в чистых емкостях, препятствовать контактно-бытовому распространению инфекции от больных лиц, а также инфицированных домашних животных. Кормление грудью снижает частоту кампилобактерных инфекций, сопровождающихся клиническими проявлениями, но не влияет на частоту колонизации.

Изучается несколько вакцин, в том числе живые, субъединичные и инактивированные. Начаты клинические испытания инактивированной вакцины в сочетании с приемом адъюванта внутрь.

Литература

Allos B. M. Campylobacter jejuni infections: Update on emerging issues and trends. Clin Infect Dis 2001; 32: 1201–6.

Coker A. O., Isokpehi R. D., Thomas B. N. et al. Human Campylobacteriosis in developing countries. Emerg Infect Dis 2002; 8: 237–44.

Engberg J., Aarestrup F. M., Taylor D. E. et al. I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli:* Resistance mechanisms and trends in human isolates. Emerg Infect Dis 2001; 7: 24–34.

Hill S. L., Cheney J. M., Taton-Allen G. F. et al. Prevalence of enteric zoonotic organisms in cats. J Am Vet Med Assoc 2000; 216: 687–92.

Hooper D. C. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7: 337–41.

Ketley J. M. Pathogenesis of enteric infection by *Campylobacter.* Microbiology 1997; 143(Pt. 1): 5–21.

McCarthy N., Giesecke J. Incidence of Guillain-Barre syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. Am J Epidemiol 2001; 153: 610–4.

Parkhill J., Wren B. W., Mungall K. et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. Nature 2000; 403: 665–8.

Saenz Y., Zarazaga M., Lantero M. et al. Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997–1998. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 267–71.

Tsang R. S. The relationship of *Campylobacter jejuni* infection and the development of Guillain-Barre syndrome. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 221–8.

Глава 254
Yersinia spp.

Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy), Глория П. Херези (Gloria P. Heresi)

Род *Yersinia* объединяет более 10 видов, из которых явно патогенны для человека три. Чаще всего заболевания у человека вызывает *Yersinia enterocolitica* (в этом отношении она намного опережает другие иерсинии); инфекция сопровождается лихорадкой, болью в животе и диареей, а также может имитировать клиническую картину аппендицит. Сходную клинику вызывает и *Yersinia pseudotuberculosis*. *Yersinia pestis* чаще всего служит причиной бубонной формы чумы, реже — септической или легочной. Нелеченная чума сопровождается очень высокой летальностью. Прочие виды иерсиний редко служат возбудителями инфекций человека, и их присутствие часто свидетельствует об иммунодефиците. Инфекции, вызываемые иерсиниями, относятся к зоонозам и обнаруживаются в большинстве мест земного шара. Иерсинии способны инфицировать домашних животных. Человек чаще всего заражается при контакте с животными или их тканями, а также при употреблении загрязненными иерсиниями воды, молока или мяса; чума передается при укусе блох.

254.1. КИШЕЧНЫЙ ИЕРСИНИОЗ

Этиология. *Y. enterocolitica* — крупная грамотрицательная коккобацилла. При окраске метиловым синим или карболовым фуксином биполярность отсутствует или выражена слабо. *Y. enterocolitica* относится к факультативным анаэробам и хорошо растет на обычных средах. При температуре 22 °C она подвижна, а при 37 °C — нет. Некоторые штаммы *Y. enterocolitica* непатогенны.

Эпидемиология. *Y. enterocolitica* передается через пищу, воду, контакт с животными, препараты крови, также возможна передача от матери новорожденному. *Y. enterocolitica* распространена по всему миру, однако она редко становится причиной диареи в тропических странах. В США насчитывается около 1 подтвержденного случая инфекции, вызванной *Y. enterocolitica*, на 100 000 населения в год; в Северной Европе частота данной инфекции выше. Заболеваемость выше в холодное время года. Чаще болеют молодые люди, а также мужчины. Среди детей большинство случаев заболевания приходится на возраст до 7 лет, пик заболеваемости приходится на возраст до 1 года.

Естественными резервуарами *Y. enterocolitica* служат грызуны, кролики, свиньи, овцы, крупный рогатый скот, лошади, собаки и кошки. Человек в основном заражается при контакте с дикими или домашними животными. С помощью посевов и молекулярных методов исследования удалось обнаружить *Y. enterocolitica* в самых разных продуктах питания и воде. Самый частый источник заражения при спорадических случаях — свиная требуха. В одном исследовании 71% выделенных от людей штаммов оказался идентичным штаммам, обнаруженным в языке, печени, почках и сердце свиней, что подтверждает предположение о том, что важную роль в передаче *Y. enterocolitica* людям играет загрязненная свиная требуха. Доказано, что *Y. enterocolitica* представляет собой профессиональную угрозу для мясников.

В последние десятилетия распространенность инфекций, вызванных *Y. enterocolitica*, растет, а вызванных *Y. pseudotuberculosis* — снижается. Это говорит о том, что первый микроорганизм вытесняется вторым в экологической нише. Повышение заболеваемости иерсиниозами у человека частично объясняется широкими масштабами разведения животных; строительством мясокомбинатов со сложными производственными цепочками, включающими хранение на холоде; развитием международной торговли мясными продуктами и животными. *Y. enterocolitica* может размножаться при низких температурах, создающихся в холодильниках.

Патогенез. Чаще всего иерсинии попадают в организм через ЖКТ и вызывают изъязвление

слизистой оболочки подвздошной кишки, некроз пейеровых бляшек и мезаденит. Септицемия сопровождается образованием очагов гнойного воспаления в пораженных органах. Иерсиниоз может послужить пусковым фактором реактивного артрита и узловатой эритемы.

Адгезия, инвазия и продукция токсинов — важнейшие этапы патогенеза. Недавно было показано, что компоненты бактерий, некоторые из которых связаны с секреторным аппаратом типа III, могут активно подавлять иммунитет. Это наводит на мысль о том, что иммуносупрессия играет значимую роль в патогенезе. Для того чтобы *Y. enterocolitica* проявила свои патогенные свойства, она должна быть подвижна. Среди возбудителей инфекций у человека преобладают серовары 0:3, 0:8, 0:9 и 0:5,27. Вирулентность кодируется как хромосомными, так и плазмидными генами. Для жизнедеятельности патогенных штаммов необходимо железо, по-видимому, вследствие этого перегрузка железом (например, при гемохроматозе, талассемии или серповидноклеточной анемии) повышает восприимчивость к иерсиниозу.

Клинические проявления. В большинстве случаев инфекция протекает как энтероколит с диареей, лихорадкой и болью в животе. У детей младшего возраста часто наблюдается острый энтерит, а у более старших детей и подростков — мезаденит, который может имитировать клиническую картину аппендицита. Септицемия, вызванная *Y. enterocolitica*, встречается редко, обычно у детей до 3 мес. жизни, а также у лиц с иммунодефицитами. Диссеминация инфекции проявляется абсцессами селезенки и печени, остеомиелитом, менингитом, эндокардитом и септическими аневризмами. К нечастым проявлениям иерсиниоза относятся экссудативный фарингит, пневмония, эмпиема, абсцессы легких и ОРДС.

Реактивные осложнения включают узловатую эритему и полиартрит. В некоторых группах населения (например, у жителей Северной Европы) данные осложнения встречаются чаще; зарегистрирована связь с HLA-B27 и женским полом.

Стул водянистый, содержит лейкоциты, реже — значительную примесь крови и слизи. Выделение *Y. enterocolitica* с калом продолжается 1–4 нед. У внешне здоровых членов семьи больного часто в кишечнике выявляется колонизация *Y. enterocolitica*.

Диагностика. Основной метод диагностики — посев. Из органов и тканей, в норме лишенных микрофлоры, выделить культуру *Y. enterocolitica* несложно, однако для выделения возбудителя из кала, который содержит многие другие бактерии, требуются специальные методы. Во многих лабораториях выделение *Y. enterocolitica* проводят только по специальному запросу. Показаниями к посеву на иерсинии служат контакт с источниками *Yersinia spp.* и обнаружение лейкоцитов в кале. После выделения культуры *Yersinia spp.* необходимо подтвердить ее патогенность.

Дифференциальная диагностика. Клиническая картина не отличается от таковой при других бактериальных энтероколитах. Чаще всего дифференциальную диагностику приходится проводить с инфекциями, вызванными *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Clostridium difficile*, энтероинвазивными штаммами *Escherichia coli*, а также с воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение. У лиц с нормальным иммунитетом энтероколит проходит самостоятельно; польза от назначения антибактериальных средств не доказана. Они показаны больным с диссеминированной инфекцией, а также детям до 3 мес., у которых часто развивается сепсис. Большинство штаммов *Yersinia spp.* чувствительно к триметоприм/сульфаметоксазолу, аминогликозидам, цефалоспоринам III поколения и фторхинолонам. Для эмпирического лечения детей рекомендуется триметоприм/сульфаметоксазол, поскольку этот препарат хорошо переносится и к нему чувствительно большинство штаммов. При более тяжелых формах инфекции (например, бактериемии) эффективны цефалоспорины III поколения, которые можно сочетать с аминогликозидами. *Y. enterocolitica* продуцирует β-лактамазу a и b — этим обусловлена ее устойчивость к пенициллинам и цефалоспоринам. Больные, получающие дефероксамин, должны прекратить его прием на время лечения инфекции, вызванной *Y. enterocolitica*, особенно протекающей с желудочно-кишечными осложнениями или внекишечными формами.

Осложнения. Сообщалось о связи инфекции, вызванной *Y. enterocolitica*, с реактивным артритом, узловатой эритемой, экссудативной многоформной эритемой, гемолитической анемией, тромбоцитопенией. Возможна диссеминация инфекции. Септицемия чаще наблюдается у детей младшего возраста, а реактивный артрит — у пожилых. По-видимому, артрит опосредован иммунными комплексами; жизнеспособные бактерии в пораженных суставах отсутствуют.

Профилактика. Основную роль играет ограничение контактов с источниками иерсиний. Наи-

большее значение имеет разрыв цепочек передачи инфекции от животных-резервуаров к людям и стерилизация. Необходимо подбирать подходящие для данной местности меры. Вакцина не разработана.

254.2. ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗ

Yersinia pseudotuberculosis получила свое название из-за того, что вызывает заболевание, напоминающее туберкулез, у морских свинок. Данные бактерии распространены повсеместно, однако псевдотуберкулез встречается реже, чем кишечный иерсиниоз. Наиболее частая форма пседотуберкулеза — мезаденит, проявления которого напоминают аппендицит. *Y. pseudotuberculosis* также вызывает заболевание, сходное с синдромом Кавасаки.

Этиология. *Y. pseudotuberculosis* отличается по биохимической активности от *Y. enterocolitica*. Так, она проявляет орнитиндекарбоксилазную активность, ферментирует сахарозу, сорбитол, целлобиозу и др. Тем не менее биохимическая активность данных видов частично перекрывается. Для дифференциальной диагностики также используются антитела к соматическим О-антигенам и бактериофагам. Созданы специфичные для подвидов олигонуклеотидные зонды, которые позволяют напрямую различать *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* (это исследование зонд- и праймерспецифично). *Y. pseudotuberculosis* по своим свойствам находится ближе к *Y. pestis*, чем *Y. enterocolitica*.

Эпидемиология. Иерсиниозы — это зоонозные инфекции, резервуарами которых служат грызуны, кролики, олени, сельскохозяйственные животные, различные птицы и домашние животные, включая кошек и канареек. Заражение человека происходит при употреблении продуктов, приготовленных из инфицированных животных, или при контакте с загрязненными факторами внешней среды, в первую очередь с водой. Заболеваемость выше в Европе, у мужчин и в зимнее время.

Патогенез. Отличительными чертами псевдотуберкулеза служат язвы слизистой оболочки толстой кишки и мезаденит. В мезентериальных лимфатических узлах могут обнаруживаться эпителиоидные гранулемы с некрозом, однако червеобразный отросток нередко макро- и микроскопически неизменен. Высеять возбудителя обычно удается только из мезентериальных лимфатических узлов. Антигены *Y. pseudotuberculosis* непосредственно связываются с HLA класса II и могут функционировать как суперантигены. Вероятно, последняя особенность и служит причиной состояния, напоминающего болезнь Кавасаки.

Клинические проявления. Чаще всего заболевание имитирует острый аппендицит: боль в животе, болезненность при пальпации правого нижнего квадранта живота, лихорадка и лейкоцитоз. Энтероколит и распространение инфекции за пределы кишечника встречаются редко (последнее обычно развивается у пожилых, у больных с перегрузкой железом, сахарным диабетом и хроническими болезнями печени). Возможно поражение почек в виде тубулоинтерстициального нефрита, острой почечной недостаточности, пиурии и глюкозурии.

Диагностика. *Y. pseudotuberculosis* редко высевается из кала, чаще положительные результаты приносит посев материала из брыжеечных лимфатических узлов, удаленных во время аппендэктомии. УЗИ детей с необъяснимой лихорадкой и болью в животе позволяет выявить характерное увеличение брыжеечных лимфатических узлов и утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки; червеобразный отросток при этом не визуализируется.

Дифференциальная диагностика проводится с аппендицитом (чаще всего), воспалительными заболеваниями кишечника и другими инфекциями брюшной полости. Вариант течения псевдотуберкулеза с длительной лихорадкой и сыпью необходимо отличать от синдрома Кавасаки, стрептококковых и стафилококковых инфекций, лептоспироза, синдрома Стивенса–Джонсона, васкулита при диффузных болезнях соединительной ткани, включая ЮРА с острым началом.

Лечение. Неосложненный мезаденит, вызванный *Y. pseudotuberculosis*, склонен к самоизлечению; антибактериальные средства в этом случае не показаны. При бактериемии, подтвержденной посевом, назначают аминогликозиды, ампициллин, хлорамфеникол или цефалоспорины третьего поколения.

Осложнения. Иногда клиническая картина напоминает синдром Кавасаки: лихорадка длительностью 1–2 сут, «земляничный» язык, гиперемия глотки, скарлатиноподобная сыпь, потрескавшиеся и отечные губы, конъюнктивит, стерильная пиурия, шелушение кожи ногтевых валиков и тромбоцитоз. Описано развитие аневризм коронарных артерий. Вслед за разрешением инфекции может возникнуть узловатая эритема и артрит.

Профилактика. Псевдотуберкулез носит спорадический характер, что делает специфическую профилактику малооправданной. Следует избегать контакта с возможно инфицированными животными, а также соблюдать гигиенические нормы при приготовлении пищи.

254.3. ЧУМА

Этиология. *Y. pestis* — это неподвижная грамотрицательная коккобацилла, принадлежащая семейству Enterobacteriaceae. Впервые она была выделена в 1894 г. Йерсеном. *Y. pestis* окрашивается биполярно, подобно *Y. pseudotuberculosis*; чтобы различить эти бактерии, используются биохимические и серологические реакции, способность лизироваться бактериофагами, а также молекулярно-генетические методы. Геном *Y. pestis* известен. *Y. pestis* обладает несколькими хромосомными и плазмидными факторами, которые обеспечивают ее вирулентность, а также придают способность выживать в организмах млекопитающих и блох.

Эпидемиология. Очаги чумы существуют по меньшей мере в 24 странах. В США чума чаще встречается к западу от линии, соединяющей восточный Техас с восточной Монтаной. В средние века эпидемии чумы унесли жизни примерно $^1/_4$ населения Европы. В США случаи чумы регистрируются редко (0–40 в год), причем 80% из них приходится на юго-восточные штаты (Нью-Мексико, Аризона и Колорадо). В большинстве случаев люди заражаются от диких животных, однако, как сообщил Центр по контролю заболеваемости, большинство случаев заражения воздушно-капельным путем было связано с домашними кошками, которым позволялось свободно разгуливать по округе.

Y. pestis передается людям главным образом при укусах зараженных блох. Исторически большинство случаев заболевания людей было обусловлено укусами блох, которые получали возбудителя от городских крыс. Реже чумой заражаются при контакте с инфицированными биологическими жидкостями или тканями либо воздушно-капельным путем. Лесная чума существует в форме стабильной энзоотической инфекции или в форме эпизоотической болезни с высокой летальностью. Резервуаром инфекции служат земляные и скалистые белки, луговые собачки, крысы, мыши, рыси, кошки, кролики и бурундуки. Передача *Y. pestis* от животного к животному происходит при укусах блох, а также при поедании инфицированных тканей.

Отсутствие перестроек генома *Y. pestis* говорит о том, что данный вид возник сравнительно недавно путем эволюции близкого вида — *Y. pseudotuberculosis* (вероятно, серотипа 0:1b).

Патогенез. Зараженные блохи при попытке кормления отрыгивают *Y. pestis* в ранку. Бактерии мигрируют по кожным лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы, где *Y. pestis* размножается, в результате чего формируется *бубон*. При отсутствии лечения возникает бактериемия, что приводит к образованию очагов гнойного воспаления, некроза и кровоизлияний во многих органах. Для проявления полной вирулентности требуются как плазмидные, так и хромосомные гены.

Легочная чума развивается при вдыхании инфицированного материала. Люди и кошки с легочной формой чумы высококонтагиозны. Высокая заразность, а также высокие летальность и частота осложнений послужили толчком к попыткам использования *Y. pestis* в качестве биологического оружия (см. т. 1, гл. 69).

Клинические проявления. Выделяют несколько клинических синдромов; кроме того, чума может протекать бессимптомно. Основных форм чумы три: бубонная, легочная и септическая. Самая частая форма — бубонная (80–90% всех случаев в США). Через 2–8 дней после укуса блохи возникает *бубон* (конгломерат лимфатических узлов диаметром 1–10 см), который отличается резкой болезненностью. Поражаются регионарные лимфатические узлы: паховые (в большинстве случаев), подмышечные или шейные; их локализация зависит от места укуса. Характерны лихорадка с ознобами, резкая слабость, головная боль и развитие сепсиса. На коже могут обнаруживаться следы укусов или расчесы. Развитие ДВС-синдрома может привести к появлению пурпуры и гангрене конечностей (возможно, что подобные поражения и послужили причиной названия *черная смерть*). Без лечения летальность достигает 50%, смерть наступает в течение 2–4 дней после появления первых симптомов.

В отдельных случаях инфекция рано генерализуется и проявляется системными симптомами без образования бубона (*первично-септическая форма чумы*). Поскольку отсутствие бубона затрудняет диагностику, летальность при первично-септиче-

ской форме чумы выше, чем при бубонной. В некоторых районах первично-септическая форма чумы может составлять $^1/_4$ всех случаев.

Легочная форма чумы самая редкая, но наиболее заразная и смертоносная. Она развивается либо в результате гематогенной диссеминации (вторично-легочная чума), либо, реже, после вдыхания микроорганизмов (*первично-легочная чума*). Источником этих микроорганизмов могут быть люди или животные с легочной чумой, а также биологическое оружие. Легочная чума проявляется тяжелой пневмонией с высокой лихорадкой, одышкой и кровохарканьем.

Y. pestis может также вызывать менингит, тонзиллит и гастроэнтерит. Менингит представляет собой позднее осложнение недостаточного лечения. Тонзиллит и гастроэнтерит могут возникать и без формирования бубона либо лимфаденопатии.

Диагностика. Чуму следует подозревать у больных с лихорадкой, которые контактировали с мелкими животными в эндемичных районах. Так, бубонную чуму следует предположить у больного с болезненным увеличенным лимфатическим узлом, лихорадкой и выраженной слабостью, кто был покусан блохами либо контактировал с грызунами в западных штатах. Ночевка на открытом воздухе или обнаружение следов укусов блох укрепляют подозрения. Лабораторная диагностика основана на посеве, а также микроскопии мазков аспирата из лимфатических узлов, крови, мокроты или экссудата, окрашенных по Граму, Гимзе или Уэйсону. *Y. pestis* хорошо растет при обычных условиях. Культуру микроорганизмов, подозрительных на *Y. pestis*, необходимо пересылать для подтверждения в специализированные лаборатории с использованием специальных предосторожностей. О случаях чумы необходимо немедленно сообщить в органы здравоохранения региона и штата, а также в Центр по контролю заболеваемости.

Дифференциальная диагностика. В мазках, окрашенных по Граму, за *Y pestis* можно принять агломераты *Enterobacter agglomerans*. Легкие и подострые случаи бубонной чумы можно спутать с другими болезнями, которые вызывают местные лимфаденит и лимфаденопатию. Септическая форма чумы по своим проявлениям неотличима от тяжелого сепсиса, вызванного прочими бактериями.

Лечение. Больных с подозрением на бубонную чуму изолируют, пока не пройдет 2 сут от начала антибиотикотерапии. Это необходимо, чтобы предупредить распространение болезни в случае развития вторично-легочной чумы. Препаратом выбора при бубонной чуме служит стрептомицин (15 мг/кг внутримышечно каждые 12 ч в течение 10 сут). При септической форме чумы внутримышечное введение стрептомицина не используют, поскольку всасывание препарата из мышц затрудняется вследствие нарушений кровотока. Кроме того, стрептомицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому для лечения менингита он тоже непригоден. При септической форме чумы и менингите назначают хлорамфеникол (60–100 мг/кг/сут внутривенное в 4 приема). Устойчивость к стрептомицину и хлорамфениколу, а также рецидивы наблюдаются редко. *In vitro Y. pestis* чувствительна к пенициллину, однако введение этого антибиотика людям неэффективно. В легких случаях чумы у детей старше 9 лет можно назначить внутрь хлорамфеникол или тетрациклин. Лицам, которые тесно контактировали с больными легочной формой чумы, с профилактической целью показан 7-дневный прием тетрациклина, доксициклина или триметоприм/сульфаметоксазола. Лицам, которые контактировали с больным с неосложненной бубонной формой чумы, профилактика не проводится.

Профилактика. Лучший метод профилактики — избегать контактов с инфицированными животными, а также предупреждать укусы блох. Больных изолируют на случай развития легочной формы чумы. С материалами, содержащими *Y. pestis*, необходимо обращаться с крайней осторожностью. Имеется вакцина, которую вводят при высоком риске заражения.

ЛИТЕРАТУРА

Yersinia enterocolitica

Abdel-Haq N. M., Asmar B. I., Abuhammour W. M. et al. *Yersinia enterocolitica* infection in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19: 954–8.

Bottone E. J. Yersinia enterocolitica: Overview and epidemiologic correlates. Microbes Infect 1999; 1: 323–33.

Haller J. C., Carlson S., Pederson K. J. et al. A chromosomally encoded type III secretion pathway in *Yersinia enterocolitica* is important in virulence. Mol Microbiol 2000; 36: 1436–46.

Revell P. A., Miller V. L. Yersinia virulence: More than a plasmid. FEMS Microbiol Lett 2001; 205: 159–64.

Satterthwaite P., Pritchard K., Floyd D. et al. A case-control study of *Yersinia enterocolitica* infections in Auckland. Aust N Z J Public Health 1999; 23: 482–5.

Sing A., Roggenkamp A., Geiger A. M. et al. *Yersinia enterocolitica* evasion of the host innate immune response by V antigen-induced DL-10 production of macrophages is abrogated in EL-10-deficient mice. J Immunol 2002; 168: 1315–21.

Uchiyama T., Kato H. The pathogenesis of Kawasaki disease and superantigens. Jpn J Infect Dis 1999; 52: 141–5.

Yersinia pseudotuberculosis

Carnoy C., Mullet C., Muller-Alouf H. et al. Superantigen YPMa exacerbates the virulence of *Yersinia pseudotuberculosis* in mice. Infect Immunol 2000; 68: 2553–9.

Fukushima H., Matsuda Y., Seki R. et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. J Clin Microbiol 2001; 39: 3541–7.

Nowgesic E., Fyfe M., Hockin J. et al. Outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* in British Columbia — November 1998. Can Commun Dis Rep 1999; 25: 97–100.

Press N., Fyfe M., Bowie W. et al. Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype Ib. Scand J Infect Dis 2001; 33: 523–6.

Чума (Yersinia pestis)

Centers for Disease Control and Prevention: Fatal human plague — Arizona and Colorado, 1996. MM WR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46: 617–20.

Cole S. T., Buchrieser C. Bacterial genomics. A plague o' both your hosts. Nature 2001; 413: 467, 469–70.

Drancourt M., Raoult D. Molecular insights into the history of plague. Microbes Infect 2002; 4: 105–9.

Keeling M. J., Gilligan C. A. Bubonic plague: A metapopulation model of a zoonosis. Proc R Soc Lond B Biol Sri 2000; 267: 2219–30.

Klevytska A. M., Price L. B., Schupp J. M. et al. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. J Clin Microbiol 2001; 39: 3179–85.

Глава 255

Инфекции, вызываемые *Aeromonas spp.* и *Plesiomonas spp.*

Джемс Р. Мерфи (James R. Murphy), Глория П. Херези (Gloria P. Heresi)

Aeromonas spp. и *Plesiomonas spp.* служат причинами энтерита, реже — инфекций кожи и мягких тканей, а также сепсиса. Данные микроорганизмы часто присутствуют в пресной и солоноватой воде, а также на поверхности и внутри животных и растений, контактирующих с водой.

255.1. *AEROMONAS SPP.*

Этиология. *Aeromonas spp.* входят в семейство *Vibrionaceae*. Это факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки, продуцирующие оксидазу. Инфекции у людей обычно вызываются *A. hydrophila, A. veronii* биотипа *sobria* и *A. caviae*.

Aeromonas spp. инфицируют самых разнообразных животных, как теплокровных, так и холоднокровных. У людей инфекции, вызванные *Aeromonas spp.*, протекают в трех формах: гастроэнтерит, инфекции кожи и мягких тканей, а также сепсис. *Aeromonas spp.* разделяются на две группы: неподвижные психрофильные бактерии, которые инфицируют холоднокровных животных, и подвижные мезофильные бактерии, которые вызывают заболевания у людей и теплокровных животных.

Эпидемиология. *Aeromonas spp.* распространены повсеместно. Они присутствуют в реках, ручьях, колодцах и т. п. с пресной или солоноватой водой, а также в сточных водах. В основном *Aeromonas spp.* высеваются из перечисленных источников в теплое время года. Тем не менее заболеваемость людей не всегда носит сезонный характер, что зависит от местных условий. *Aeromonas spp.* также были выделены из продуктов питания (мяса, молока и овощей). Большинство случаев заболевания у людей связано с употреблением загрязненной воды. У людей также описана бессимптомная колонизация *Aeromonas spp.*, более свойственная жителям тропиков.

Патогенез. Согласно клиническим и эпидемиологическим данным, большинство *Aeromonas spp.* относится к возбудителям кишечных инфекций. Тем не менее у добровольцев, принявших внутрь 10^4–10^{10} колониеобразующих единиц *Aeromonas spp.*, не развивалось ни диареи, ни колонизации. У *Aeromonas spp.* имеются разнообразные факторы вирулентности, включая β-гемолизин, фимбрии (обеспечивают адгезию), энтеротоксин, протеазу и хитиназу. Доказано, что β-гемолизин способен разрушать различные виды клеток. Энтеротоксин у кроликов повышает внутриклеточное содержание цАМФ в эпителии кишечника и вызывает накопление жидкости в петлях подвздошной кишки. Кроме того, энтеротоксин дает перекрестные иммунные

реакции с холерным токсином. Протеаза участвует в развитии внекишечных форм инфекции, вызванной *Aeromonas spp.* Отдельные штаммы выделяют Шига-токсин. Какие именно особенности факторов вирулентности определяют патогенность для человека, неизвестно. Нормальная человеческая сыворотка опосредует фагоцитоз и внутриклеточное уничтожение *Aeromonas spp.*; нарушение данной функции сыворотки свидетельствует о плохом прогнозе.

Клинические проявления. *Aeromonas spp.* способны вызывать как бессимптомную колонизацию, так и гастроэнтерит, местные инфекции, а также сепсис. Все из перечисленных форм инфекции могут возникать у лиц с нормальным иммунитетом, однако формы со склонностью к распространению чаще наблюдаются на фоне нарушений иммунитета.

Энтерит. Это самое частое проявление инфекции, вызванной *Aeromonas spp.* В основном болеют дети до 3 лет. В некоторых местностях энтерит, вызванный *Aeromonas spp.*, находится на 3-м или 4-м месте среди прочих форм бактериальной диареи. Согласно различным исследованиям, *Aeromonas spp.* высеваются у 2–10% больных с диареей и у 1–5% внешне здоровых лиц из контрольной группы. Стул обычно водянистый, но может содержать слизь и кровь. Помимо диареи, у детей нередко возникает лихорадка и рвота. *A. hydrophila* и *A. sobria* обычно вызывают острый гастроэнтерит, который проходит самостоятельно. При гастроэнтерите, возбудителем которого служит *A. caviae*, в $^1/_3$ случаев диарея приобретает хронический или перемежающийся характер и может длиться 4–6 нед. Осложнения гастроэнтерита включают инвагинацию, задержку роста, гемолитико-уремический синдром, бактериемию и ущемление грыжи.

Инфекции кожи и мягких тканей. Основной возбудитель — *A. hydrophila*; пик заболеваемости приходится на летние месяцы. Кожа и мягкие ткани — вторая по частоте локализация инфекций, вызываемых *Aeromonas spp.* К предрасполагающим факторам относятся травмы и контакт с загрязненной пресной водой. Описано развитие инфекций мягких тканей после укусов аллигаторов, травм, связанных с водными видами спорта, укусов клещей, применения медицинских пиявок. Спектр инфекций кожи и мягких тканей очень широк — от узелка на коже до угрожающего жизни некротизирующего фасцита и некроза мышц. Флегмона, вызванная *Aeromonas spp.*, не имеет клинических особенностей, однако данную этиологию следует предполагать, если флегмона развилась вслед за попаданием в рану воды, особенно в летние месяцы.

Сепсис. Это третья по частоте форма инфекций, вызываемых *Aeromonas spp.*; она сопровождается высокой летальностью (по разным сообщениям — от 27 до 73%). Обусловленный *Aeromonas spp.* сепсис обычно развивается у лиц с сопутствующими заболеваниями, такими как болезни печени и желчных путей, но описано его развитие и у лиц с нормальным иммунитетом. *Aeromonas spp.* могут быть единственными микроорганизмами, высеянными от больного, или входить в состав полимикробной флоры. Сепсис у лиц с нетяжелыми сопутствующими заболеваниями чаще вызывается *A. hydrophila*. *A. caviae* обычно входит в состав полимикробной флоры и высевается у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями.

Другие инфекции. Изредка *Aeromonas spp.* служат причиной некротического гастроэнтерита, эндокардита, менингита, остеомиелита, гнойного артрита, эндофтальмита, инфекций мочевых путей, перитонита, миозита, флегмон, некротизирующего фасцита, холецистита, абсцессов легкого и пневмонии (чаще возникающей после утопления).

Диагностика. Диагноз устанавливают после выделения культуры *Aeromonas spp.* Эти бактерии хорошо растут на стандартных средах (если материал взят из органов и тканей, в норме лишенных микрофлоры). Выделение возбудителя затрудняется, если материал содержит множество других бактерий, которые подавляют рост *Aeromonas spp.* Чтобы улучшить высеваемость, применяют селективные среды, такие как кровяной агар с ампициллином или агар Мак-Конки с Твином-80. Около 90% штаммов вызывает β-гемолиз на кровяном агаре. Штаммы *Aeromonas spp.*, ферментирующие лактозу, могут быть не обнаружены при посеве кала, если лаборатория не всегда выполняет тест на оксидазу с выросшими на среде Мак-Конки бактериями, ферментирующими лактозу, либо не всегда использует селективные среды для выделения *Aeromonas spp.*

Лечение. Гастроэнтерит, возбудителями которого служат *Aeromonas spp.*, склонен к самоизлечению, поэтому антибактериальные средства, как правило, не показаны. Контролируемых исследований антибактериальных средств не проводилось,

однако данные неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что данные средства укорачивают продолжительность гастроэнтерита. По-видимому, антибактериальные средства целесообразно назначать больным с длительной диареей, больным с сопутствующими заболеваниями (например, с болезнями печени и желчевыводящих путей, иммунодефицитами), а также при наличии слизи и крови в стуле. Большинство штаммов устойчиво к ампициллину. При сепсисе назначают аминогликозиды или цефалоспорины III поколения; можно также использовать азтреонам, имипенем, хлорамфеникол и триметоприм/сульфаметоксазол.

255.2. *PLESIOMONAS SHIGELLOIDES*

Plesiomonas shigelloides — единственный вид рода *Plesiomonas*, у человека он вызывает гастроэнтерит, и крайне редко — внекишечные инфекции. *P. shigelloides* относится к семейству *Vibrionaceae*, хотя некоторые специалисты считают, что данные бактерии ближе к *Enterobacteriaceae*. Анализ последовательностей 5S рРНК, 16S рРНК и 16S рДНК показал тесное сродство данных бактерий с *Enterobacteriaceae*. *P. shigelloides* представляет собой грамотрицательные факультативно-анаэробные подвижные палочки, выделяющие оксидазу и ферментирующие углеводы.

Эпидемиология. Бактерии *P. shigelloides* широко распространены в пресной воде; исторически они чаще обнаруживались в теплом и тропическом климате, однако все чаще их выявляют в более холодном климате. *P. shigelloides* способен колонизировать различных теплокровных и холоднокровных животных, а также вызывать заболевание у кошек. Считается, что человек заражается при употреблении загрязненной воды или пищи, возможно, при контакте с животными. Роль, которую зараженные животные играют в заболеваемости людей, изучена плохо. Бессимптомная колонизация *P. shigelloides* широко распространена в некоторых тропических и субтропических регионах, но в холодном климате встречается редко. Большинство больных в Северной Америке либо побывали за рубежом, либо употребляли загрязненную воду или пищу. Клинические проявления возникают в срок от 24 ч до 4 сут после контакта с микроорганизмами.

Патогенез. Согласно эпидемиологическим данным, *P. shigelloides* вызывает кишечные инфекции. Тем не менее у добровольцев после приема пищи, содержащей данный микроорганизм, диареи не возникало. Механизм развития гастроэнтерита неизвестен, однако, по-видимому, *P. shigelloides* способен как усиливать секрецию, так и проникать в ткани.

Клинические проявления. Диарея обычно носит секреторный характер, однако изредка стул может содержать кровь и слизь. Сообщения о соотношении числа случаев с секреторной и дизентериеподобной диарей наводят на мысль, что клинические проявления зависят либо от группы населения, либо от свойств бактерий. Прочие симптомы включают лихорадку, головную боль, схваткообразную боль в животе, тошноту и рвоту. В окрашенных препаратах кала выявляются лейкоциты. Обычно выздоровление наступает в течение 2 нед., однако описаны случаи диареи, длившейся свыше 4 нед.

Внекишечные инфекции редки и, как правило, поражают лиц с сопутствующими заболеваниями (иммунодефицит, злокачественная опухоль, серповидноклеточная анемия, цирроз печени и др.). Описаны случаи развития бактериемии на фоне гастроэнтерита у детей без сопутствующих заболеваний. К внекишечным инфекциям относятся сепсис, менингит, остеомиелит, гнойный и реактивный артрит, флегмоны, эндофтальмит и холецистит. Кроме того, иногда клиническая картина имитирует острый аппендицит; возможно также развитие псевдомембранозного колита и проктита. Сепсис новорожденных с ранним началом и менингит — крайне редкие формы инфекции, однако они составляют основную часть менингита, вызванного *P. shigelloides*; летальность у таких больных очень высока (80%). Летальность при сепсисе у взрослых тоже велика.

Диагностика. Подозревать, что заболевание вызвано *P. shigelloides*, следует у больных с вышеописанными симптомами, в анамнезе которых есть указания на употребление сырых морепродуктов или загрязненной воды, путешествия за границу. Для постановки диагноза необходимо высеять *P. shigelloides* из кала либо из органов и тканей, в норме лишенных микрофлоры. Данный возбудитель хорошо растет на стандартных средах для энтеробактерий. Если в материале содержится полимикробная флора, для выделения *P. shigelloides* требуются специальные методы. В тех лабораториях, которые выполняют тест на оксидазу лишь по особым показаниям, частота обнаружения *P. shi-*

gelloides может оказаться заниженной. Разрабатываются молекулярно-генетические методы диагностики, однако до их практического применения еще далеко.

Лечение. Гастроэнтерит, вызванный *P. shigelloides*, обычно проходит самостоятельно. Антибактериальные средства назначают лишь при затяжной диарее или наличии крови в кале. Согласно данным неконтролируемых исследований, антибактериальные средства снижают продолжительность клинических проявлений. *P. shigelloides* чувствительны к триметоприм/сульфаметоксазолу, цефалоспоринам, карбапенемам и фторхинолонам (применение последних в США разрешено только у лиц старше 18 лет). Данный возбудитель обычно устойчив к пенициллину, стрептомицину и азитромицину.

Основная роль в лечении внекишечных инфекций принадлежит антибиотикам. Для эмпирического лечения используют цефалоспорины III поколения, поскольку большинство штаммов чувствительно к этим антибиотикам *in vitro*. После получения результатов исследования чувствительности выделенного возбудителя антибиотикотерапию корректируют.

ЛИТЕРАТУРА

Aeromonas

Essers B., Burnens A. P., Lanfranchini F. M. et al. Acute community-acquired diarrhea requiring hospital admission in Swiss children. Clin Infect Dis 2000; 31: 192–6.

Lau S. M., Peng M. Y., Chang F. Y. Outcomes of *Aeromonas* bacteremia in patients with different types of underlying disease. J Microbiol Immunol Infect 2000; 33: 241–7.

Lehane L., Rawlin G. T. Topically acquired bacterial zoonoses from fish: A review. Med J Aust 2000; 173: 256–9.

Nayduch D., Honko A., Noblet G. P. et al. Detection of *Aeromonas caviae* in the common housefly *Musca domestica* by culture and polymerase chain reaction. Epidemiol Infect 2001; 127: 561–6.

Svenungsson B., Lagergren A., Ekwall E. et al. Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. Clin Infect Dis 2000; 30: 770–8.

Vila J., Marco F., Soler L. et al. In vitro antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas veronii* biotype *sobria*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 701–2.

Plesiomonas shigelloides

Aldova E., Shimada T. New O and H antigens of the international antigenic scheme for *Plesiomonas shigelloides*. Folia Microbiol (Praha) 2000; 45: 301–4.

Ampofo K., Graham P., Ratner A. et al. *Plesiomonas shigelloides* sepsis and splenic abscess in an adolescent with sickle-cell disease. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1178–9.

Chida T., Okamura N., Ohtani K. et al. The complete DNA sequence of the O antigen gene region of *Plesiomonas shigelloides* serotype 017 which is identical to *Shigella sonnei* form I antigen. Microbiol Immunol 2000; 44: 161–72.

Gonzalez-Rey C., Svenson S. B., Bravo L. et al. Specific detection of *Plesiomonas shigelloides* isolated from aquatic environments, animals and human diarrhoeal cases by PCR based on 23S rRNA gene. FEMS Immunol Med Microbiol 2000; 29: 107–13.

Jagger T., Keane S., Robertson S. Plesiomonas shigelloides — an uncommon cause of diarrhoea in cats? Vet Rec 2000; 146: 296.

Janda J. M., Abbott S. L. Unusual food-borne pathogens. *Listeria monocytogenes*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, and *Edwardsiella* species. Clin Lab Med 1999; 19: 553–82.

Глава 256

Инфекции, вызываемые *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia spp.* и *Stenotrophomonas spp.*

Роберт С. Балтимор
(Robert S. Baltimore)

Pseudomonas spp. и *Burkholderia spp.* широко распространены в природе, они в огромных количествах присутствуют в почве и воде, а также на растениях. Большинство инфекций, вызываемых данными бактериями, относится к оппортунистическим и развивается у грудных детей с низкой массой тела при рождении, а также у детей со сниженным иммунитетом, например, вследствие травм, муковисцидоза, злокачественных опухолей, обширных ожогов, плохого питания (особенно вследствие нищеты), первичных иммунодефицитов либо иммуносупрессивной терапии. *Pseudomonas aeruginosa* — частый возбудитель больничных инфекций, в том числе в послеоперационный период.

Ряд видов, ранее относившихся к роду *Pseudomonas*, был реклассифицирован на основании гомологии рРНК. Так, прежние названия *P. cepacia*, *P. mallei* и *P. pseudomallei* теперь заменены на *Burkholderia cepacia*, *B. mallei* и *B. pseudomallei*.

P. maltophilia получила название *Stenotrophomonas maltophilia.*

Было идентифицировано огромное количество *Pseudomonas spp., Burkholderia spp.* и родственных им микроорганизмов, однако лишь единицы из них патогенны для человека, причем *P. aeruginosa* встречается намного чаще прочих. Изредка заболевания людей вызываются *B. cepacia, S. maltophilia, P. fluorescens, B. putrefaciens, B. pseudomallei* и *B. mallei.*

256.1. *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

P. aeruginosa — это грамотрицательная палочка, которая относится к строгим аэробам и способна утилизировать практически любые источники углерода, поэтому для ее размножения подходят влажные места, где имеются минимальные количества органических веществ. Штаммы, выделенные от больных, могут вызывать β-гемолиз на кровяном агаре; свыше 90% штаммов продуцирует сине-зеленый феназиновый пигмент (этим обусловлена голубоватая окраска гноя) и флюоресцеин, который имеет желто-зеленую окраску и флюоресцирует. Данные пигменты диффундируют в питательную среду, поэтому цвет последней вокруг колоний меняется. В эпидемиологических исследованиях штаммы *Pseudomonas* различают с помощью серотипирования, фаготипирования и типирования по пиоцину, а также с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (используется электрофорез в геле с импульсным полем).

Эпидемиология. В исследовании, проведенном в Израиле, частота вызванной *P. aeruginosa* бактериемии у детей составила 3,8 случая на 1000 больных за 10 лет, а летальность — 20% (эти показатели варьировали в зависимости от сопутствующих заболеваний). *P. aeruginosa* и другие псевдомонады часто заносятся в больничные условия на одежде, обуви и коже больных и персонала; другие пути — с растениями и овощами, которые приносят в больницу. *P. aeruginosa* может колонизировать ЖКТ больных. В результате возникает заражение любых влажных и жидких субстанций. Так, псевдомонад можно обнаружить в дистиллированной воде, на кухне и в прачечной лечебного учреждения, в некоторых антисептических растворах и на оборудовании для ИВЛ. На момент поступления в больницу частота колонизация кожи, глотки, слизистой оболочки носа и кала больных низка, однако она возрастает до 50–70% при длительном пребывания в стационаре, применении антибиотиков широкого спектра действия, противоопухолевой химиотерапии, ИВЛ и введении мочевых катетеров. Антибиотики широкого спектра действия угнетают микрофлору кишечника, в результате чего снижается устойчивость к колонизации, что позволяет *P. aeruginosa* из окружающей среды заселить ЖКТ. Разрушение слизистой оболочки кишечника некоторыми лекарственными средствами, особенно цитостатиками, и больничный энтерит предоставляют *P. aeruginosa* возможность для проникновения в лимфу или кровь.

Патогенез. Для роста псевдомонадам необходим кислород, этим объясняется отсутствие инвазии данных бактерий, колонизирующих или инфицирующих кожу. Инвазивность *P. aeruginosa* опосредована факторами вирулентности. *P. aeruginosa* продуцирует эндотоксин, довольно слабый по сравнению с другими грамотрицательными бактериями.

P. aeruginosa также вырабатывает ряд экзотоксинов. Экзотоксин А вызывает местный некроз и облегчает диссеминацию инфекции. Экзофермент S действует одновременно как адгезин, и как цитотоксин. Развитие инфекции, вызванной псевдомонадами, проходит три стадии. Прикрепление бактерий и колонизация облегчаются фимбриями, а также повреждение эпителия в результате травмы или другой инфекции. Мукополисахарид ингибирует фагоцитоз, а внеклеточные белки, протеазы, эластазы и цитотоксин (прежде именовавшийся лейкоцидином) переваривают клеточные мембраны и антитела, а также повышают проницаемость капилляров и подавляют функции лейкоцитов. Вслед за местным распространением в тканях следует проникновение в кровеносные сосуды и диссеминация. Эту стадию облегчают эндотоксин и слизистые **экзополисахариды** (препятствуют фагоцитозу), а также протеаза (расщепляет IgG). Макроорганизм отвечает на инфекцию выработкой антител к **экзотоксину А** и липополисахариду. Доминирующее положение *P. aeruginosa* среди возбудителей оппортунистических инфекций объясняется ослаблением иммунных механизмов вследствие травмы, нейтропении, воспаления слизистых оболочек, иммуносупрессии, угнетения мукоцилиарного транспорта.

Клинические проявления. Большинство инфекций, вызванных *P. aeruginosa* (табл. 256.1), от-

носится к оппортунистическим (см. гл. 232) либо связано с наличием шунтов и постоянных мочевых катетеров (см. гл. 233). *P. aeruginosa* может проникать в мелкие раны здоровых лиц как вторичный возбудитель и вызывать образование флегмон или абсцессов, отличительной чертой которых служит зеленый или голубой цвет гноя. Характерным для *P. aeruginosa* поражением кожи является **гангренозная эктима**. Она возникает вследствие занесения возбудителя извне либо как осложнение сепсиса. На коже появляется розовое пятно, которое превращается в геморрагические узелки, а затем — в покрытые коркой язвы, окруженные ярким венчиком гиперемии. На дне язв обнаруживаются кровоизлияния и очаги некроза.

У здоровых людей зарегистрированы вспышки инфекций мочевых путей и дерматита, связанные с пользованием общественными бассейнами, а также ваннами, которыми пользовались несколько членов семьи. В пределах от несколько часов до 2 сут после контакта с водой из перечисленных источников развивался фолликулит. Сыпь на коже может быть эритематозной, пятнистой, папулезной или пустулезной. В одних случаях очаги поражения были единичными и разбросанными, в других — захватывали все туловище. У некоторых детей поражение кожи сопровождалось недомоганием, лихорадкой, рвотой, болью и гиперемией глотки, конъюнктивитом, ринитом и набуханием молочных желез.

Другие виды псевдомонад (не *P. aeruginosa*) редко служат возбудителями инфекций у здоровых детей, тем не менее описаны пневмонии и абсцессы, вызванные *B. cepacia*; средний отит, вызванный *P. putrefaciens* или *P. stutzeri*; флегмоны, остеомиелит и сепсис, вызванные *S. maltophilia*. Кроме того, к развитию сепсиса и эндокардита, возбудителем которых служит *S. maltophilia*, предрасполагает инъекционная наркомания.

Таблица 256.1

Инфекции, вызываемые Pseudomonas aeruginosa

Инфекция	Характерные отличия
Эндокардит	Первичное поражение трехстворчатого клапана у наркоманов, употребляющих инъекционные наркотики
Пневмония	Ослабление местных (легочных) или системных защитных механизмов. В патогенезе может участвовать ИВЛ, бактериемия (у онкологических больных), нарушенный мукоцилиарный клиренс (у больных муковисцидозом). При муковисцидозе инфекции вызываются слизеобразующими штаммами *Pseudomonas aeruginosa*
Инфекции ЦНС	Менингит, абсцесс мозга. Контактный путь распространения (при мастоидите, срединных дизрафиях, синуситах), бактериемия или прямое внесение возбудителя при травмах или операциях
Наружный отит	Ухо пловца, теплый и влажный климат, загрязнение воды в бассейне
Некротический наружный отит	Начало постепенное. Возникают лихорадка и интоксикация, деструктивные некротические очаги. Поражаются дети первых месяцев жизни, больные с нейтропенией или сахарным диабетом; имеется связь с мастоидитом
Хронический мастоидит	Истечение гноя из уха, отек, гиперемия, перфорация барабанной перепонки
Кератит	Язвы роговицы; нередко возникает у лиц, носящих контактные линзы
Эндофтальмит	Проникающая травма глаза, операция, проникающая язва роговицы. Течение молниеносное
Остеомиелит и гнойный артрит	Колотые раны ног, остеохондрит, инъекционная наркомания. Поражаются фиброзно-хрящевые сочленения грудины, позвонков, таза. Остеомиелит после открытых переломов. Развитие постепенное. Пиелонефрит и остеомиелит позвоночника
Инфекции мочевых путей	Ятрогенные, больничные. Рецидивирующие инфекции мочевых путей у детей, больных, подвергавшихся инструментальным методам исследования, а также у страдающих обструкцией мочевых путей или мочекаменной болезнью
Кишечные инфекции	Больные с иммунодефицитами, нейтропенией, тифлитом, абсцессами прямой кишки. Язвы кишки, изредка диарея; перитонит, осложняющий перитонеальный диализ
Гангренозная эктима	Образование метастатических очагов. Некроз, кровоизлияния, гиперемия, корка, в отдельных очагах происходит инвазия бактерий в кровеносное русло. Одновременно наблюдаются подкожные узлы, флегмоны, пустулы и глубокие абсцессы
Инфекции кожи (первичные и вторичные)	Местные инфекции. Ожоги, травмы, пролежни, инфекции межпальцевых промежутков, паронихия; дерматит, связанный с вихревыми ваннами: диффузные, зудящие везикуло-пустулезные или пятнисто-папулезные очаги, фолликулит

Инфекция при ожогах и раневая инфекция. Ожоговая и раневая поверхность нередко заселена псевдомонадами и другими грамотрицательными бактериями; эта начальная колонизация с низким числом прикрепившихся микроорганизмов служит необходимым предварительным условием инвазии. Антибактериальные средства снижают количество чувствительной микрофлоры, что позволяет относительно устойчивым псевдомонадам бурно размножаться. Размножение бактерий в некротизированных тканях, а также связанное с длительным использованием венозных и мочевых катетеров, повышает риск сепсиса, вызванного *P. aeruginosa*, — тяжелого осложнения у ожоговых больных (см. т. 2, гл. 127).

Муковисцидоз. *P. aeruginosa* имеется у многих детей с муковисцидозом, причем частота ее обнаружения растет с увеличением возраста и тяжести поражения легких (см. т. 4, гл. 494). У больных муковисцидозом преобладают слизеобразующие штаммы *P. aeruginosa*, которые при других заболеваниях редки. Инфекция начинается постепенно или даже бессимптомно, скорость ее прогрессирования сильно отличается. На фоне муковисцидоза антитела не приводят к эрадикации возбудителя, а антибиотики оказывают лишь умеренный эффект, таким образом, инфекция хронизируется. Повторные курсы антибиотикотерапии могут привести к появлению штаммов *P. aeruginosa* с высокой устойчивостью.

Лица с нарушениями иммунитета. Дети с лейкозами или другими ослабляющими иммунитет болезнями, особенно получающие иммуносупрессивную терапию или страдающие нейтропенией, чрезвычайно восприимчивы к сепсису. Сепсис развивается вследствие проникновения в кровоток *P. aeruginosa*, которые до этого колонизировали дыхательные пути или ЖКТ. Сепсис часто сочетается с генерализованным васкулитом и очагами некроза и кровоизлияниями практически во всех органах. На коже подобные очаги выглядят как фиолетовые узлы или экхимозы, которые некротизируются (гангренозная эктима). Возможен геморрагический или гангренозный парапроктит, который приводит к кишечной непроходимости и тяжелой артериальной гипотонии.

Больничные пневмонии. Хотя *P. aeruginosa* не играет заметной роли в этиологии пневмоний у детей, она служит важной причиной больничных пневмоний, особенно у больных, находящихся на ИВЛ. В прошлом *P. aeruginosa* часто обнаруживалась на вентиляторах, соединительных трубках и увлажнителях, но в наши дни благодаря совершенствованию дезинфекции и регулярной смене оборудования это стало редкостью. Тем не менее колонизация верхних дыхательных путей и ЖКТ может привести к аспирации секрета, содержащего *P. aeruginosa*, и к тяжелой пневмонии. Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика между колонизацией и пневмонией у интубированных больных. Обычно разрешить этот вопрос удается только при посеве материала, полученного с помощью инвазивных методов, таких как бронхоскопия с щеточной биопсией.

Инфекции у грудных детей. В отдельных случаях *P. aeruginosa* становится причиной больничной бактериемии у новорожденных; при посеве крови новорожденных, которые находятся в отделениях интенсивной терапии, данный микроорганизм обнаруживается с частотой 2–5%. Нередко развитию бактериемии предшествует конъюнктивит. Все чаще *P. aeruginosa* высевается из перитонеальной жидкости детей первого года жизни с некротизирующим энтероколитом. У детей, возраст которых приближается к 1 году, очень редко может возникнуть сепсис, обусловленный внебольничным заражением *P. aeruginosa*. Описано всего несколько случаев, в которых сепсис развивался вслед за сходным с эктимой поражением кожи, преходящей нейтропенией на фоне вирусной инфекции или длительным пребыванием в ванне с загрязненной водой.

Диагностика. Инфекции, возбудителем которых служит *P. aeruginosa*, не имеют клинических особенностей (исключение — гангренозная эктима). Сходное с гангренозной эктимой поражение кожи наблюдается при сепсисе, вызванном *Aeromonas hydrophila*, другими грамотрицательными бактериями, а также *Aspergillus spp.*

Для постановки диагноза необходимо выделить *P. aeruginosa* из крови, СМЖ, мочи, аспирата из легкого или гноя (последний получают при пункции подкожного абсцесса или флегмоны).

Лечение. При системных инфекциях необходимо как можно раньше начать введение антибиотиков, к которым *P. aeruginosa* чувствительна *in vitro*. Нередко эффективность антибиотиков ограничена. При генерализованных инфекциях на фоне иммунодефицита необходима длительная антибиотикотерапия.

При сепсисе и других тяжелых инфекциях назначают один или два бактерицидных препарата. Большинство данных указывает на то, что больным с нормальным иммунитетом достаточно одного препарата. Два антибактериальных препарата необходимо для синергизма; такое лечение показано больным с иммунодефицитами, а также при неизвестной чувствительности *P. aeruginosa*. Из препаратов, активных в виде монотерапии, стоит отметить цефтазидим, цефоперазон, тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам. Перечисленные препараты можно сочетать с гентамицином и прочими аминогликозидами, оказывающими синергичный эффект. Карбенициллин, тикарциллин и мезлоциллин назначать не следует, поскольку *P. aeruginosa* быстро приобретает к ним устойчивость.

Доказано, что у больных муковисцидозом высокоэффективен цефтазидим (150–250 мг/кг/сут внутривенно в 3–4 приема). Против чувствительных штаммов *P. aeruginosa* активны азлоциллин, мезлоциллин и пиперациллин/тазобактам (300–450 мг/кг/сут внутривенно в 3–4 приема) в сочетании с аминогликозидом. Из альтернативных средств стоит упомянуть имипенем/циластатин, меропенем и азтреонам. Ципрофлоксацин тоже эффективен, однако в США его разрешено назначать только лицам старше 18 лет. Длительная антибактериальная терапия всегда должна основываться на результатах исследования чувствительности *P. aeruginosa*, поскольку распространенность устойчивых штаммов нарастает.

При менингите целесообразнее всего назначить комбинацию цефтазидима с гентамицином внутривенно. Если данное лечение малоуспешно, его следует дополнить интравентрикулярным или интратекальным введением гентамицина (независимо от массы тела вводят 1–2 мг 1 раз в сутки до тех пор, пока посевы СМЖ не станут отрицательными). Интравентрикулярно и интратекально препараты вводят только по показаниям.

Прогноз. Прогноз во многом зависит от сопутствующих заболеваний. Если вызванный *P. aeruginosa* сепсис возник на фоне тяжелых нарушений иммунитета, прогноз плохой (исключение — обратимая нейтропения и гипогаммаглобулинемия). Прогноз улучшается при назначении нескольких антибактериальных средств. Кроме того, прогноз лучше при локализации входных ворот в области мочевых путей, отсутствии нейтропении или восстановлении числа нейтрофилов, а также при дренировании очагов местной инфекции. *Pseudomonas spp.* обнаруживаются в легких большинства детей, умерших вследствие муковисцидоза; возможно, данный микроорганизм ответствен за медленное ухудшение состояния этих больных. Обнаружена связь между *B. cepacia*, которая нередко устойчива к стандартным антибактериальным средствам, и более быстрым ухудшением функции легких, а также более низкой выживаемостью. У тех немногих грудных детей, которые сумели выжить после вызванного *P. aeruginosa* менингита, обычно обнаруживаются отклонения в развитии.

Профилактика. Здоровым лицам, которые находятся вне медицинских учреждений, не стоит беспокоиться о заражении *P. aeruginosa*; однако следует помнить о вероятности бактериального загрязнения медицинского оборудования и предупредить передачу инфекции больным. Источники бактериального загрязнения должны выявляться и уничтожаться как можно быстрее, для чего необходимы эффективные внутрибольничные программы по контролю инфекции. Как уже упоминалось, *Pseudomonas spp.* способны размножаться в дистиллированной воде, некоторых растворах для дезинфекции, парентерального введения и в лекарственных препаратах. В отделениях новорожденных инфекция, как правило, передается детям через руки персонала, умывальные раковины, катетеры, а также растворы для промывания катетеров для отсасывания.

Для профилактики и борьбы со вспышкой инфекции необходимо перед контактом с ребенком тщательно мыть руки, желательно с использованием этанола или йодсодержащих растворов. Частота загрязнения *Pseudomonas spp.* и прочими грамотрицательными бактериями значительно снижается при тщательном уходе и стерилизации эндотрахеальных трубок, а также при постановке и уходе за постоянными катетерами, приготовлении растворов для внутривенного введения, особенно для парентерального питания; кроме того, необходимо регулярно заменять трубки для внутривенных введений.

Для профилактики псевдомонадного фолликулярного дерматита, возникающего при контакте с загрязненной водой из бассейнов или горячих ванн, необходимо поддерживать pH воды в пределах 7,2–7,8, а концентрацию свободного хлора на уровне 70,5 мг/л.

Инфицирование ожоговых больных может быть сведено к минимуму путем изоляции больного, удаления нежизнеспособных тканей и местного применения крема с сульфадиазином или 10% мафенида ацетата. Можно также назначить ВВИГ. Исследуется возможность создания вакцины, а также иммуноглобулина против *Pseudomonas spp.*

При инфицировании *Pseudomonas spp.* ходов, сообщающихся со спинномозговым пространством (возникают при срединных дизрафиях), необходима ранняя диагностика и хирургическое лечение. Псевдомонадные инфекции мочевых путей могут быть минимизированы путем раннего выявления и хирургической коррекции обструкции.

256.2. *BURKHOLDERIA SPP.*

B. cepacia — это нитевидная грамотрицательная бактерия, которую довольно трудно выделить из отделяемого дыхательных путей (требуется обогащение, использование селективной среды OFPBL, а также инкубация в течение 3 сут).

B. cepacia — классический возбудитель оппортунистических инфекций: она редко вызывает заболевания у здоровых людей и в основном патогенна для больных с повреждением эпителия дыхательных путей, особенно для больных муковисцидозом. Одним из факторов, сделавших *B. cepacia* возбудителем больничных инфекций, послужила ее устойчивость ко многим антибактериальным средствам. Хотя *B. cepacia* широко распространена в природе, больные муковисцидозом нередко заражаются друг от друга прямо (при вдыхании аэрозоля) или косвенно (через загрязненное бактериями оборудование или поверхности). Все это привело к тому, что в некоторых больницах, приемных покоях и местах скопления больных муковисцидозом их разделяют на группы по наличию колонизации *B. cepacia.* Во многих случаях *B. cepacia* вызывает только колонизацию у больных муковисцидозом, но бывает и острое респираторное заболевание с лихорадкой, лейкоцитозом и нарастающей дыхательной недостаточностью. Последнее отличает инфекцию, вызванную *B. cepacia* от *P. aeruginosa*, для которой характерно постепенное начало и малая контагиозность.

В медицинских стационарах необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности, а также не помещать зараженных и незараженных больных в одно помещение. Больные муковисцидозом, которые пришли на осмотр и у которых нет инфекции, вызванной *B. cepacia*, должны носить маску, если находятся в пределах 1 м от контаминированных больных. Назначать антибактериальные средства следует только с учетом исследования чувствительности возбудителя, поскольку она может изменяться в широких пределах. Тем не менее обычно достаточно активны уреидопенициллины (например, мезлоциллин, пиперациллин), аминогликозиды, цефтазидим, ципрфлоксацин и триметоприм/сульфаметоксазол. Неудача лечения уреидопенициллинами и цефтазидином связана с индукцией синтеза β-лактамазы.

***B. mallei* — возбудитель сапа.** Это тяжелая инфекция лошадей и других домашних и сельскохозяйственных животных. *B. mallei* представляет собой неподвижную грамотрицательную палочку, которая изредка может передаваться людям. Заражение происходит при внедрении возбудителя в кожу (обычно в ссадины, царапины), а также при вдыхании аэрозоля. Работники лабораторий могут заражаться от инфицированных материалов. Сап довольно распространен в Азии, Африке и на Ближнем Востоке. Заболевание проявляется сепсисом, острой или хронической пневмонией и геморрагическим некрозом кожи, слизистой оболочки носа и лимфатических узлов. Для лечения используют сульфадиазин, тетрациклин, а также комбинацию хлорамфеникола со стрептомицином. Длительность лечения составляет несколько месяцев. Интерес к данному микроорганизму возрос из-за возможного применения его для биотерроризма (см. т. 1, гл. 69).

***B. pseudomallei* — возбудитель мелиоидоза.** Мелиоидоз имеет большую значимость в Юго-Восточной Азии и на севере Австралии. Больные в США — это, как правило, люди, побывавшие в эндемичных районах. *B. pseudomallei* — обитатель почвы и воды в тропиках. В эндемичных районах данная бактерия распространена повсеместно, инфекция развивается при вдыхании пыли либо загрязнении ссадин или ран. Передача от человека к человеку описана в единичных случаях. Серологические исследования показали, что в эндемичных районах инфекция может протекать бессимптомно. Мелиоидоз также может протекать латентно и проявляться при ослаблении иммунитета, в некоторых случаях — спустя годы после заражения.

Иногда мелиоидоз развивается как первичный очаг поражения кожи — везикула, булла или кра-

пивница. Легочная форма может протекать подостро (клиническая картина в этом случае имитирует туберкулез) либо как острая некротизирующая пневмония. Изредка наблюдается септическая форма мелиоидоза с формированием множественных абсцессов во многих органах. Описаны миокардит, перикардит, эндокардит, абсцессы кишечника, холецистит, острый гастроэнтерит, инфекции мочевых путей, гнойный артрит, паравертебральные абсцессы и генерализованная лимфаденопатия. Кроме того, мелиоидоз может протекать как энцефалит с судорогами и лихорадкой.

Диагностика основана на обнаружении характерных мелких грамотрицательных палочек в отделяемом, а также на выделении культуры возбудителя на агаре Мак-Конки либо агаре с добавлением эозина и метиленового синего. Разработана также серологическая диагностика. О наличии мелиоидоза свидетельствует нарастание титра антител в 4 раза и более у больного с соответствующей клинической картиной.

B. pseudomallei чувствительна ко многим антибактериальным средствам, в том числе к цефалоспоринам III поколения, аминогликозидам, тетрациклину, котримоксазолу, сульфизоксолу, хлорамфениколу и амоксициллин/клавуланату. Выбор антибактериальных средств должен основываться на результатах исследования чувствительности. При тяжелых формах и при сепсисе используют 2 или 3 препарата, например, цефтазидим или хлорамфеникол с триметоприм/сульфаметоксазолом либо аминогликозидом. При тяжелом мелиоидозе рекомендуется продолжать лечение 2–6 мес., чтобы избежать рецидивов. Выбор подходящей комбинации антибактериальных средств обычно позволяет добиться выздоровления.

256.3. *STENOTROPHOMONAS SPP.*

S. maltophilia (прежде ее называли *Xanthomonas maltophilia* или *Pseudomonas maltophilia*) представляет собой короткую или среднего размера грамотрицательную палочку. Данная бактерия широко распространена в природе и может обнаруживаться в лечебных учреждениях. Выделение культуры *S. maltophilia* может говорить как о загрязнении материала, так и колонизации или инвазивной инфекции. *S. maltophilia* вызывает оппортунистические инфекции; серьезные заболевания обычно развиваются у больных в отделениях интенсивной терапии, типична связь с ИВЛ либо катетеризацией. Частым фактором развития больничных инфекций, вызванных данным возбудителем, становится длительная антибиотикотерапия; по-видимому, это обусловлено природной устойчивостью *S. maltophilia* ко многим антибиотикам. Чаще всего *S. maltophilia* служит возбудителем пневмонии, инфекции мочевых путей, эндокардита и остеомиелита. Чувствительность штаммов к антибактериальным средствам значительно варьирует, поэтому выбор препаратов для лечения должен основываться на результатах ее исследования. Обычно высокую активность проявляют триметоприм/сульфаметоксазол (препарат выбора), миноциклин, доксициклин, тикарциллин/клавуланат и хлорамфеникол. Как правило, неактивны аминогликозиды, цефалоспорины и карбапенемы. Из фторхинолонов заслуживает упоминания ципрофлоксацин; более новые препараты — спарфлоксацин и левофлоксацин — обычно высокоактивны *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

Baltimore R. S., Christie C. D., Smith G. J. Immunohistopathologic localization of *Pseudomonas aeruginosa* in lungs from patients with cystic fibrosis. Implications for the pathogenesis of progressive lung deterioration. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1650–61.

Chaowagul W., White N. J., Dance D. A. et al. Melioidosis: A major cause of community-acquired septicemia in northeastern Thailand. J Infect Dis 1989; 159: 890–9.

Chen J. S., Witzmann K. A., Spilker T. et al. Endemnicity and inter-city spread *of Burkholderia cepacia* genomovar III in cystic fibrosis. J Pediatr 2001; 139: 643–9.

Chusid M. J., Hillmann S. M. Community-acquired *Pseudomonas* sepsis in previously healthy infants. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 681–4.

Feder H. M. Jr., Grant-Kels J. M., Tilton R. G. Pseudomonas whirlpool dermatitis. Clin Pediatr 1983; 22: 638–42.

Gales A. C., Jones R. N., Tumidge J. et al. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns and molecular typing in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl. 2): 146–55.

Grisaru-Soen G., Lerner-Geva L., Keller N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: Analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 959–63.

Hilf M., Yu V. L., Sharp J. S. et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87: 540–6.

Kerem E., Corey M., Gold R. et al. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. J Pediatr 1990; 116: 714–9.

McManus A. T., Mason A. D., McManus W. F. et al. Twenty-five year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a burn center. Eur J Clin Microbiol 1985; 4: 219–23.

Rodriguez W. J., Khan W. N., Cocchetto D. M. et al. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 83–7.

Salmen P., Dwyer D. M., Vorse H. et al. Whirlpool associated *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections. JAMA 1983; 15: 2025–6.

Srinivasan A., Kraus C. N., DeShazer D. et al. Glanders in a military research microbiologist. N Engl J Med 2001; 345: 256–8.

Глава 257

Туляремия

Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze), Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs)

Туляремия — это зооноз, вызываемый грамотрицательной бактерией *Francisella tularensis*. Туляремией в основном болеют дикие животные, человек заражается случайно, главным образом при укусах кровососущих насекомых или при контактах с дикими животными. Клиническая картина туляремии полиморфна, чаще всего наблюдаются язвы в месте внедрения возбудителя с регионарными лимфаденопатией или лимфаденитом.

Этиология. *F. tularensis* — это мелкая неподвижная полиморфная грамотрицательная коккобацилла. Выделяют три подвида *F. tularensis*: неарктический, среднеазиатский и голарктический. Неарктический подвид вызывает тяжелую туляремию и распространен преимущественно в Северной Америке, голарктический менее вирулентен и встречается в Северной Америке, Европе и Азии. Неарктический подвид бактерий заражает клещей и зайцеобразных (кроликов, зайцев и т. п.), голарктический — москитов, грызунов, а также водных и морских животных.

Эпидемиология. За 1990–2000 гг. в США зарегистрировано 1368 случаев туляремии в 44 штатах (рис. 257.1), в среднем 124 случая за год (от 86 до 193). 56% случаев произошло в четырех штатах: Арканзасе (315 случаев, или 23%), Миссури (265 случаев, или 19%), Южной Дакоте (96 случаев, или 7%) и Оклахоме (90 случаев, или 7%).

Передача инфекции. У туляремии имеется уникальный для зоонозов путь передачи. Большое число животных служит резервуаром для *F. tularensis*, которая может проникать сквозь неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Передача инфекции происходит при укусе зараженных клещей и прочих кровососущих насекомых, контакте с зараженными животными или их трупами, употреблении загрязненной воды или пищи, при вдыхании возбудителя (например, в лаборатории). Тем не менее от человека к человеку *F. tularensis* не передается. Главными резервуарами инфекции в США служат кролики и клещи. Большинство случаев туляремии, обусловленных контактом с кроликами, приходится на зиму; заражение при укусах клещей происходит в теплое время года (с апреля по сентябрь). Среди клещей основную роль в распространении туляремии играют *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis* (собачий клещ) и *Dermacentor andersoni* (лесной клещ). Перечисленные клещи обычно кормятся на зараженных мелких грызунах, а затем — на людях. Во время кровососания клещ испражняется и его фекалии попадают в ранку.

Патогенез. Как правило, возбудитель попадает в организм человека через кожу или слизистые оболочки, в том числе через ранки от укусов насекомых и неразличимые глазом повреждения. Туляремия также может развиться после вдыхания возбудителя или его проникновения в ЖКТ. Инфицирующая доза при попадании в ЖКТ составляет 10^8 бактерий, а при вдыхании или проникновении в кожные раны — всего лишь 10. Через 48–72 ч после проникновения *F. tularensis* в кожу на этом месте возникает гиперемированная папула, болезненная или зудящая. Папула увеличивается и превращается в язву с черным основанием, что сопровождается регионарной лимфаденопатией. Как только *F. tularensis* достигает лимфатических узлов, она начинает размножаться, в ответ на что формируются гранулемы. Вслед за этим может развиться бактериемия, причем в любом органе, но наиболее характерно поражение ретикулоэндотелиальной системы.

Попадание возбудителя на конъюнктиву ведет к развитию глазобубонной формы туляремии, ко-

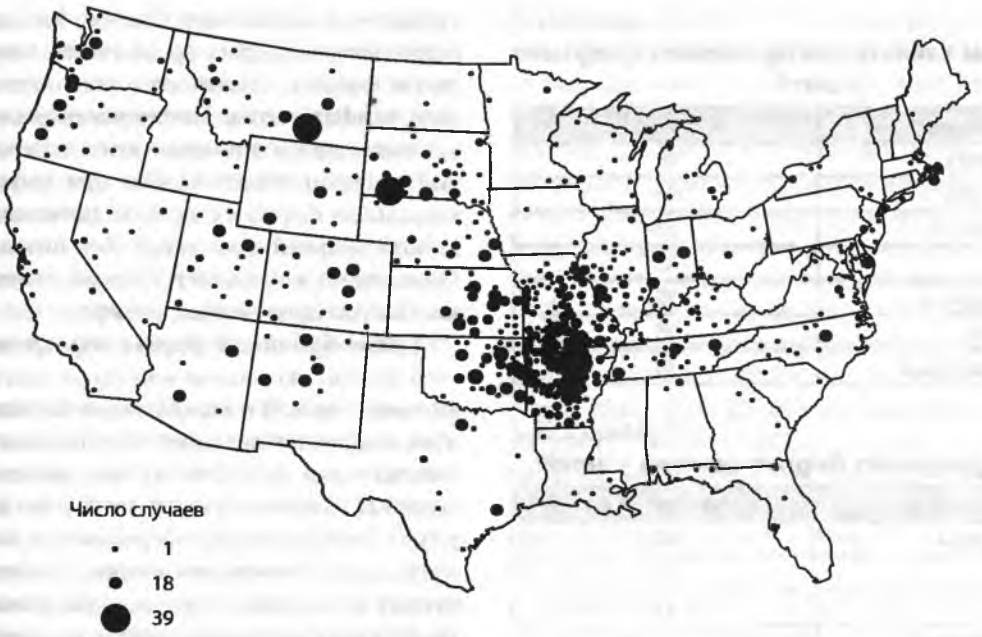


Рис. 257.1. Локализация случаев туляремии в США за период с 1999 по 2000 г. (в округах южной континентальной части США зарегистрировано 1347 случаев, на Аляске 10 случаев). Размер кружка пропорционален числу случаев (от 1 до 39) (Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia — United States, 1990–2000. MMWR 2002; 51: 181–4)

торая проявляется конъюнктивитом и околоушной лимфаденопатией (*конъюнктивитом Парино*). Легочная форма туляремии развивается в результате воздушно-пылевого заражения или гематогенного распространения *F. tularensis*. При рентгенографии грудной клетки обнаруживаются двусторонние очаговые тени, реже — ограниченные затенения легочных полей. Возможен плевральный выпот, в том числе кровянистый. При легочной форме увеличиваются лимфатические узлы средостения, при ангинозно-бубонной форме — шейные лимфатические узлы. Генерализованная форма обозначает разновидность туляремии с массивной бактериемией, независимо от пути передачи и места внедрения возбудителя.

В ответ на инфекцию начинается образование антител, однако антитела играют незначительную роль в защите от возбудителя. Для эрадикации *F. tularensis* необходим клеточный иммунитет. Туляремия оставляет после себя иммунитет, поэтому хронизация и рецидивы наблюдаются редко.

Клинические проявления. Инкубационный период в среднем равняется 3 дням, но может варьировать от 1 до 21 дня. Типично внезапное начало с лихорадкой и другими симптомами (табл. 257.1). При физикальном обследовании могут обнаруживаться лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и поражение кожи (последние весьма разнообразны и включают экссудативную многоформную, а также узловатую эритему). Примерно у 20% больных появляется генерализованная пятнисто-папулезная сыпь, которая в некоторых случаях превращается в пустулезную. Частота различных форм туляремии приведена в табл. 257.2.

Язвенно-бубонная и бубонная — две самые распространенные формы туляремии у детей. Чаще всего поражаются шейные и заушные лимфатические узлы (это связано с укусами клещей в голову или шею). Язвы окружены венчиком гиперемии и отличаются болезненностью; длительность их существования 1–3 нед. Язва возникает в месте входных ворот инфекции. Вслед за развитием язвы появляется регионарная лимфаденопатия. Диаметр пораженных лимфатических узлов составляет 0,5–10 см; увеличиваться может как отдельный лимфатический узел, так и их группа. Иногда в пораженных лимфатических узлах начинает определяться флюктуация и они вскрываются, однако в большинстве случаев заживление наступает самостоятельно. У 25–30% больных, несмотря на адекватное лечение, в поздние сроки лимфатические узлы нагнаиваются. При исследо-

Таблица 257.1

Характерные клинические проявления туляремии у детей

Симптом	Частота (%)
Лимфаденопатия	96
Лихорадка > 38,3 °С	87
Язва/корка/папула	45
Фарингит	43
Миалгия/артралгия	39
Тошнота/рвота	35
Гепатоспленомегалия	35

Таблица 257.2

Частота различных форм туляремии у детей

Форма	Частота (%)
Язвенно-бубонная	45
Бубонная	25
Легочная	14
Ангинозно-бубонная	4
Глазобубонная	2
Генерализованная	2
Прочие (менингит, перикардит, гепатит, перитонит, эндокардит, остеомиелит)	6

вании таких лимфатических узлов обычно обнаруживаются стерильные некротические массы.

Пневмония, вызванная *F. tularensis*, обычно выглядит как инфильтраты в паренхиме различных размеров и положения; β-лактамазные антибиотики при этом неэффективны. Легочная форма туляремии у персонала лабораторий, работавших с *F. tularensis*, сопровождается относительно высокой летальностью. Также сообщалось о легочной форме туляремии, связанной с сельскохозяйственными работами. Аэрозоль содержал частички фекалий грызунов (при сенокосе, молотьбе и т. п.) либо трупов животных (при работе косилок). Очаговые тени в паренхиме легких описаны и при других формах туляремии. Чаще всего на рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются затенения, соответствующие сегменту легкого, увеличение лимфатических узлов корней легких и плевральный выпот. Больные жалуются на непродуктивный кашель, одышку и боль в груди, усиливающуюся при дыхании.

Ангинозно-бубонная форма туляремии возникает вследствие употребления недостаточно термически обработанной пищи или загрязненной воды. Данная форма проявляется острым фарингитом (может сочетаться с тонзиллитом) и шейным лимфаденитом. Инфицированные миндалины увеличиваются и покрываются желтоватой пленкой, напоминающей налеты при дифтерии. Абдоминальная форма туляремии проявляется обычно легкой диареей, возникшей без видимых причин. Описана также молниеносная абдоминальная форма, быстро приводящая к смерти.

Глазо-бубонная форма туляремии встречается редко, входными воротами при ней служит конъюнктива. В подавляющем большинстве случаев инфекция попадает на конъюнктиву с грязных пальцев либо с остатками раздавленных насекомых. Конъюнктива воспаляется и становится резко болезненной, покрывается желтоватыми узелками и точечными язвами. Гнойный конъюнктивит в сочетании с регионарной лимфаденопатией (увеличение предушных или подчелюстных лимфатических узлов той же стороны) называется конъюнктивитом Парино.

Генерализованная форма туляремии, как правило, развивается при большой инфицирующей дозе. Она проявляется тяжелым общим состоянием, лихорадкой, резкой головной болью и признаками эндотоксинового шока — клиническая картина такая же, как при других разновидностях сепсиса. Врачи в эндемичных районах, обследуя ребенка в критическом состоянии, должны всегда помнить о генерализованной форме туляремии.

Диагностика. Предположить туляремию позволяет анамнез (в первую очередь, пребывание в эндемичном районе, укусы клещей, контакт с животными) и физикальное обследование. Картина крови не имеет диагностического значения. Посевы при стандартной методике взятия и культивирования положительны лишь в 10% случаев. Для посева необходимо использовать кровяной агар с цистеином и глюкозой. Персонал должен соблюдать повышенные меры предосторожности, которые исключают аэрогенный механизм заражения.

В большинстве случаев диагноз ставят на основании реакции агглютинации, которая высоконадежна. При исследовании одной пробы сыворотки крови диагноз можно поставить при титре, превышающем 1:160, если у больного имеется соответствующий анамнез и физикальные признаки. При исследовании парных сывороток, взятых с интервалом в 2–3 нед., диагностическим считается на-

растание титра в 4 раза и более. На ранних сроках серологические реакции могут быть ложноотрицательными, при этом положительный результат у 30% больных появляется позже, чем через 3 нед. После выздоровления положительные результаты реакции агглютинации (1:20–1:80) могут сохраняться пожизненно.

Для диагностики также применяют реакцию микроагглютинации, ELISA, ПЦР и выявление антигенов *F. tularensis* в моче. Роль перечисленных исследований невелика, но в будущем она может расшириться.

Дифференциальная диагностика. При язвенно-бубонной и бубонной формах исключают болезнь кошачьих царапин (возбудитель — *Bartonella henselae*), инфекционный мононуклеоз, синдром Кавасаки; лимфаденопатию, вызванную *Staphylococcus aureus*, стрептококками группы А, *Mycobacterium tuberculosis* и другими микобактериями, *Toxoplasma gondii*, *Sporothrix schenckii*; чуму; сибирскую язву; мелиоидоз; болезнь крысиного укуса. Конъюнктивит Парино могут вызывать *B. henselae*, *Treponema pallidum*, *Coccidioides immitis*, некоторые другие бактерии, ВПГ, аденовирусы. Ангинозно-бубонную форму туляремии необходимо отличать от тех же заболеваний, что и бубонную/язвенно-бубонную, а также от инфекций, вызванных ЦМВ, ВПГ, аденовирусами, прочими вирусами и бактериями. Легочную форму туляремии дифференцируют с прочими пневмониями, устойчивыми к β-лактамным антибиотикам, — микоплазменной, хламидийной, микобактериальной, грибковой и риккетсиозной. Дифференциальный диагноз генерализованной формы туляремии включает сепсис другой этиологии, а также брюшной тиф, паратифы и бруцеллез.

Лечение. Все штаммы *F. tularensis* чувствительны к гентамицину и стрептомицину. Препарат выбора у детей — это гентамицин, поскольку у него меньше побочных эффектов и он доступнее. Доза гентамицина составляет 5 мг/кг/сут, разделенных на 2 или 3 внутримышечных или внутривенных введения; доза стрептомицина — 30–40 мг/кг/сут, разделенных на 2 внутримышечных введения. Антибиотики назначают на 7–10 дней, в легких случаях достаточно 5–7 дней. В прошлом использовались хлорамфеникол и тетрациклины, но у детей их применение сопровождалось высокой частотой рецидивов. Согласно предварительным данным, *F. tularensis* чувствительна к цефалоспоринам III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и др.), однако попытки практического использования всех из них закончились неудачей. Против *F. tularensis* активны также фторхинолоны, и они используются для лечения нетяжелых форм туляремии, вызванной голарктическим подвидом. Можно ли лечить фторхинолонами туляремию, вызванную более распространенным в Северной Америке неарктическим подвидом, покажет будущее.

Как правило, в пределах 24–48 ч от начала антибиотикотерапии температура тела снижается. При лечении гентамицином или стрептомицином рецидивы редки. Если адекватная антибиотикотерапия начата не самого начала, ответ на нее может развиваться медленнее. Даже при адекватном лечении лимфатические узлы в поздние сроки могут нагнаиваться, при этом роста в посевах гноя обычно не наблюдается.

Прогноз. Ранняя диагностика и лечение сделали летальные исходы крайне редкими (менее 1% в целом). Тем не менее при тяжелых формах туляремии (например, легочной или генерализованной) без лечения летальность достигает 30%.

Профилактика. Профилактика туляремии основывается на предотвращении контакта с возбудителем. Детей, живущих в эндемичных районах, необходимо научить избегать мест обитания клещей. Кроме того, в семье должен иметься четкий план действий на случай появления клещей, в том числе у домашних животных. Во время пребывания в местах обитания клещей следует носить защитную одежду. При этом во время и после пребывания в таких местах необходимо часто осматривать себя и друг друга на предмет наличия клещей (и это даже более важно, чем защитная одежда). Можно также использовать репелленты, такие как диэтилтолуамид (ДЭТА), однако необходимо помнить, что при неправильном применении они могут вызвать системные реакции у детей младшего возраста. Таким образом, наиболее благоразумным будет не брать детей младшего возраста в места обитания клещей. Репелленты, содержащие ДЭТА, надо наносить понемногу, избегая попадания на кисти рук и лицо. Покинув места обитания клещей, репеллент полностью смывают. Показано, что эффективным дополнением к защитной одежде служат репелленты для одежды, содержащие перметрин. Если на ребенке обнаружен клещ, его немедленно удаляют пинцетом, а кожу до и после процедуры обмывают.

Кроме того, детей учат не подходить к больным и мертвым животным (последних чаще всего приносят детям кошки и собаки). Детей надо всячески поощрять, чтобы при ощипывании дичи они одевали перчатки. Существует вакцина для взрослых, чья профессия связана с высоким риском заражения туляремией (например, ветеринаров); у детей эту вакцину применять не рекомендуется. Профилактический прием антибиотиков неэффективен, поэтому после возможного контакта с возбудителем его начинать не следует.

Литература

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia — United States, 1990–2000. MMWR 2002; 51: 181–4.

Cross J. T., Schutze G. E., Jacobs R. F. Treatment of tularemia with gentamicin in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 151–2.

Enderlin G., Morales L., Jacobs R. F. et al. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. Clin Infect Dis 1994; 19: 42–7.

Jacobs R. F., Narain J. P. Tularemia in children. Pediatr Infect Dis J 1983; 2: 487–91.

Johansson A., Berglund L., Gothefors L. et al. Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 449–53.

Sotiropoulos S. V. Tularemia. Semin Pediatr Infect Dis 1994; 5: 102–7.

Глава 258
Бруцеллез

Гордон Э. Шутце (Gordon E. Schutze), Ричард Ф. Джейкобс (Richard F. Jacobs)

Бруцеллез — заболевание, вызываемое микроорганизмами рода *Brucella*, по-прежнему представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Человек является биологическим тупиком для возбудителя бруцеллеза. Заражение происходит при контакте с больными животными или при употреблении продуктов, полученных от больных животных. Хотя широко известно, что бруцеллез — профессиональное заболевание работников животноводства, большинство случаев бруцеллеза у детей связано с употреблением непастеризованных молочных продуктов.

Этиология. Бруцеллез у человека, главным образом, вызывается *Brucella abortus* (основной носитель — крупный рогатый скот), *B. suis* (свиньи) и *B. canis* (собаки). Эти микроорганизмы представляют собой мелкие аэробные неспорообразующие неподвижные грамотрицательные коккобациллы. *Brucella spp.* требовательны к питательным средам, тем не менее могут расти на кровяном, шоколадном агаре и др. О подозрении на бруцеллез необходимо обязательно известить лабораторию, так как рост микробов иногда становится заметным после 21-го дня инкубации.

Эпидемиология. Бруцеллез распространен по всему миру, однако наиболее высока заболеваемость в бассейне Средиземного моря, Арабском заливе, Индии, некоторых частях Мексики, а также Центральной и Южной Америки. В промышленно развитых странах основной риск представляет контакт с животными, связанный с профессией или отдыхом. Для детей риск заражения наиболее велик в районах с высокой распространенностью *B. melitensis*, где для питания детей может использоваться непастеризованное козье или верблюжье молоко. Таким образом, ключом к диагнозу может оказаться путешествие в районы с высокой заболеваемостью бруцеллезом, а также употребление экзотичных блюд либо непастеризованных молочных продуктов.

Патогенез. Входными воротами служат царапины или ссадины на коже, а также конъюнктивальный мешок, дыхательные пути (при вдыхании аэрозоля) и ЖКТ (при употреблении загрязненных *Brucella spp.* мясных и молочных продуктов). Риск заражения зависит от питательного статуса и состояния иммунитета, входных ворот и вида бруцелл (по непонятным причинам *B. melitensis* и *B. suis* обычно более вирулентны, чем *B. abortus* или *B. canis*).

Основной фактор вирулентности *Brucella spp.* — это липополисахарид клеточной стенки. Штаммы, содержащие гладкие полисахариды, обладают более высокой вирулентностью и более устойчивы к фагоцитозу нейтрофилами. *Brucella spp.* представляют собой факультативные внутриклеточные паразиты, которые могут размножаться внутри моноцитов и макрофагов. Хотя они и служат фактором хемотаксиса для лейкоцитов, эти микроорганизмы хуже поддаются бактерицидному действию лейкоцитов, даже в присутствии комплемента и других опсонизирующих факторов сыворотки.

Brucella spp., которые не были захвачены нейтрофилами, проникают в макрофаги и поступают в ретикулоэндотелиальную систему, иначе говоря, оседают в печени, селезенке, лимфатических узлах и костном мозге, где вокруг этих бактерий формируются гранулемы. Против липополисахарида и других антигенов клеточной стенки вырабатываются антитела, которые помогают в диагностике бруцеллеза, а также, возможно, участвуют в длительном иммунитете. Основой выздоровления служит развитие клеточного иммунитета (активация макрофагов и внутриклеточного уничтожения бактерий), т. е. сенсибилизированные Т-лимфоциты выделяют цитокины (ИФН-γ, ФНО-α и др.), которые активируют макрофаги и усиливают их способность к внутриклеточному уничтожению бактерий.

Клинические проявления. Бруцеллез — системная инфекция, которую бывает очень трудно диагностировать у детей, не контактировавших с животными и не употреблявших недостаточно термически обработанных животных продуктов. Инкубационный период составляет 2–4 нед. Бруцеллез может начинаться как остро, так и постепенно, как правило, с неспецифичных симптомов. Клиническая картина пестрая, однако у большинства больных имеется классическая триада симптомов: лихорадка, артралгия или артрит и гепатоспленомегалия. Может наблюдаться боль в животе, головная боль, диарея, сыпь, ночная потливость, слабость и утомляемость, рвота, кашель и фарингит. Для детей характерно сочетание отказа от еды, апатии, отсутствие прибавки массы тела и задержки роста. При физикальном обследовании обычно обнаруживаются лишь спленомегалия и признаки артрита. Характер лихорадки переменчив. Могут поражаться любые органы и ткани.

Характерно поражение костей и суставов, причем в большинстве случаев вовлекаются крестцово-подвздошные, бедренные, коленные и голеностопные суставы. Хотя бруцеллез нередко проявляется головной болью, ослаблением внимания и депрессией, инвазия *Brucella spp.* в ЦНС происходит лишь в 1% случаев. Описан врожденный бруцеллез, а также бруцеллез у новорожденных. *Brucella spp.* способны проникать сквозь плаценту, а также в грудное молоко. Возможна передача инфекции при переливании компонентов крови. Симптомы в этих случаях неотчетливые и непатогномоничные.

Диагностика. Общий анализ крови не имеет диагностического значения, хотя иногда и позволяет выявить лейкопению. Большое значение имеет анамнез: контакт с животными или употребление непастеризованных молочных продуктов. Окончательный диагноз ставят после выделения *Brucella spp.* из крови, костного мозга и прочих тканей. Автоматические системы для выращивания бактерий, а также метод лизиса-центрифугирования позволили сократить срок выделения культуры бруцелл с нескольких недель до дней, тем не менее лабораторию необходимо всегда информировать о подозрении на бруцеллез. Выделение культуры бруцелл из крови по-прежнему может потребовать до 4 нед. Кроме того, автоматизированные системы для определения бактерий следует использовать с осторожностью, поскольку *Brucella spp.* могут быть неправильно распознаны как другие грамотрицательные бактерии (например, *Haemophilus influenzae* типа b).

При отсутствии положительных результатов посева диагноз можно поставить с помощью серологических исследований. Чаще всего применяют реакцию Райта (реакция агглютинации), позволяющую выявить антитела к *B. abortus*, *B. melitensis* и *B. suis*. Реакция Райта не может определить антитела к *B. canis*, поскольку данная бактерия лишена гладкого липополисахарида. У большинства больных в острой фазе бруцеллеза титр антител превышает 1:160, однако при однократном измерении сколь угодно большой титр не считается диагностическим. В самом начале заболевания могут обнаруживаться низкие титры, что требует повторного исследования в острую фазу и фазу выздоровления. В активную фазу бруцеллеза определяются антитела как IgM, так и IgG; поскольку в реакции Райта измеряется общий титр агглютинирующих антител, то чтобы оценить титр антител IgG, сыворотку предварительно обрабатывают 2-меркаптоэтанолом. Данная процедура позволяет уточнить значение титра антител, поскольку антитела IgM могут оставаться в сыворотке крови спустя недели и месяцы после излечения. Необходимо понять, что титр антител всегда интерпретируется исходя из анамнеза и результатов физикального обследования. Реакция Райта может давать ложноположительные результаты, обусловленные перекрестно реагирующими антителами к другим грамотрицательным бактериям, таким как *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* или *Vibrio cholerae*. Ложноотри-

Таблица 258.1

Лечение бруцеллеза

Возраст и наличие осложнений	Антибактериальные средства	Доза	Путь введения	Длительность
≥ 9 лет	Доксициклин	200 мг/сут	Внутрь	6 нед.
	+			
	Стрептомицин	1 г/сут	В/м	1–2 нед.
	или			
	Гентамицин	3–5 мг/кг/сут	В/м, в/в	1–2 нед.
	Альтернативная комбинация			6 нед.
	Доксициклин	200 мг/сут	Внутрь	6 нед.
	+			
	Рифампицин	600–900 мг/сут	Внутрь	6 нед.
< 9 лет	Триметоприм/сульфаметоксазол	Триметоприм 10 мг/кг/сут (не более 480 мг/сут), сульфаметоксазол 50 мг/кг/сут (не более 2400 мг/сут)	Внутрь	45 дней
	+			
	Рифампицин	15–20 мг/кг/сут	Внутрь	45 дней
Менингит, остеомиелит, эндокардит	Доксициклин	200 мг/сут	Внутрь	4–6 мес.
	+			
	Гентамицин	3–5 мг/кг/сут	В/в	4–6 мес.
	±			
	Рифампицин	600–900 мг/сут	Внутрь	4–6 мес.

цательные результаты часто вызваны феноменом прозоны (торможением реакции антиген–антитело избытком антител); чтобы избежать этого, сыворотку перед определением разводят 1:320.

Из более современных тестов наибольшей чувствительностью обладает ИФА. Разработана также ПЦР, однако ее применение во многом ограничено рамками исследований.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика проводится с туляремией, фелинозом, брюшным тифом, микозами (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидоз), туберкулезом и прочими микобактериальными инфекциями, риккетсиозами, а также иерсиниозом.

Лечение. *In vitro* активность против *Brucella spp.* проявляют многие антимикробные средства, однако это плохо коррелирует с их клинической эффективностью. Наилучшим препаратом для лечения бруцеллеза следует признать доксициклин; в сочетании с аминогликозидами он дает наименьшую частоту рецидивов (табл. 258.1). Поскольку *Brucella spp.* располагаются внутриклеточно, на них не действуют β-лактамные антибиотики, включая цефалоспорины III поколения. Для эрадикации *Brucella spp.* необходимы средства, действующие внутри клеток. Кроме того, для профилактики рецидивов антибактериальная терапия должна быть длительной. Рецидив подтверждается при выделении *Brucella spp.* в течение нескольких недель или месяцев после окончания лечения. Как правило, рецидив не связан с устойчивостью к лечению.

Начало антибактериальной терапии может сопровождаться реакцией Яриша–Герксгеймера, возникновение которой связывают с массивным высвобождением антигенов возбудителя. В редких случаях, при тяжелой реакции Яриша–Герксгеймера, требуются глюкокортикоиды.

Прогноз. До открытия антибиотиков течение бруцеллеза обычно было затяжным и в ряде случаев приводило к смерти. После внедрения антибактериальной терапии летальные исходы в основном наблюдаются в осложненных случаях (эндокардит и т. п.). Если длительную антибактериальную терапию удается довести до конца, прогноз благоприятный.

Профилактика. Необходима эрадикация *Brucella spp.* у животных, в первую очередь у крупного рогатого скота, коз и свиней. Также важна пастеризация молока и молочных продуктов. Вакцины для детей не существует, поэтому на первый план выходит обучение населения правилам профилактики.

Литература

Al-Kharfy T. M. Neonatal brucellosis and blood transfusion: Case report and review of the literature. Ann Trop Pediatr 2001; 21: 349–52.

Araj G. F. Human brucellosis: A classical infectious disease with persistent diagnostic challenges. Clin Lab Science 1999; 12: 207–12.

Ariza J., Corredoira J., Pallares R. et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 1995; 20: 1241–9.

Gottesman G., Vanunu D, Maayan M. C. et al. Childhood brucellosis in Israel. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 610–5.

Khuri-Bulos N. A., Daoud A. H., Azab S. M. Treatment of childhood brucellosis: Results of a prospective trial on 113 children. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 377–81.

Lubani M. M., Dudin K. I., Sharda D. C. et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 75–8.

Young E. J. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 283–90.

Young E. J. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. Rev Infect Dis 1991; 13: 359–72.

Глава 259
Легионеллез

Люси Томпкинс (Lucy Tompkins)

Термин «легионеллез» объединяет *болезнь легионеров* (пневмонию), другие инвазивные внелегочные инфекции, а также острые гриппоподобные инфекции (типа *лихорадки Понтиак*), вызванные *Legionella spp.* В отличие от инвазивных инфекций, лихорадка Понтиак — склонная к самоизлечению болезнь, возникающая после вдыхания содержащего *Legionella spp.* аэрозоля; вероятно, представляет собой интоксикацию или аллергию на *Legionella spp.*

Этиология. Бактерии рода Legionellaceae — аэробные неспорообразующие бескапсульные грамотрицательные палочки. Находящиеся в полученном от больных материале *Legionella spp.* плохо окрашиваются по Гимзе. Для окраски гистологических препаратов лучше использовать метод Хименеса или серебрение (по Дитерле либо Уортину—Старри). В окрашенных мазках, полученных из колоний, *Legionella pneumophila* напоминает *Pseudomonas spp. L. micdadei*, в отличие от прочих легионелл, окрашивается по Цилю–Нельсену. Хотя описано более 30 видов *Legionella spp.*, основная часть (90%) инфекций вызывается *L. pneumophila*, остальные — *L. micdadei, L. bozemanii, L. dumoffii* и *L. longbeachae.*

Для роста *Legionella spp.* требуется L-цистеин, ионы железа и α-кетокислоты, поэтому на обычных средах они практически не растут. Для выращивания применяют угольно-дрожжевой агар, иногда с добавкой антибиотиков, которые подавляют рост других микроорганизмов. Колонии появляются на 3–5-е сутки.

Эпидемиология. Природным резервуаром *Legionella spp.* служит пресная вода: озера, ручьи, питьевая вода, термальные источники и др. Лихорадка легионеров развивается после употребления питьевой воды или контакта с аэрозолем, содержащим *Legionella spp.* Легионеллы быстрее растут в теплой воде, поэтому контакт с источниками такой воды — важный фактор риска легионеллеза. *Legionella spp.* — это факультативные внутриклеточные паразиты, которые размножаются внутри простейших, присутствующих в биопленке. Биопленка состоит из органических и неорганических материалов (тех, что находятся в водопроводах, водяных цистернах и т. п.), а также разнообразных бактерий. Спорадические случаи внебольничного заражения болезнью легионеров связаны с питьевой водой. Факторы риска для этой разновидности болезни легионеров включают пользование водой не из городского водопровода, ремонт городского водопровода и низкую температуру в нагревателях воды. Эти факторы усиливают размножение бактерий или ведут к одномоментному выбросу значительного количества биопленки, содержащей *Legionella spp.*, в питьевую воду. Заражение происходит при вдыхании аэрозоля или аспирации. Вспышки болезни легионеров (внебольничные и ряд больничных) связаны с наличием простейших в используемом источнике воды. При этом использовались общие источники воды, такие как нагреватели питьевой воды, башенные охладители, вихревые ванны, увлажнители и распылители.

Большинство больничных случаев легионеллеза связано с питьевой водой. Возможны два механизма заражения: 1) аспирация проглоченных микроорганизмов (в том числе при кормлении через зонд, смешанном с загрязненной водопроводной водой); 2) вдыхание аэрозоля, образовавшегося в душевых и приспособлениях для стока воды.

Внелегочный легионеллез развивается вследствие попадания загрязненной воды в хирургические и травматические раны. В отличие от болезни легионеров лихорадка Понтиак возникает после вдыхания аэрозоля, образовавшегося в вихревых ваннах, ультразвуковых увлажнителях или вентиляционных системах.

Распространенность спорадических случаев болезни легионеров (возбудитель — *L. pneumophila*) у взрослых составляет от 7 до 20 случаев на 100 000 населения в год и варьирует в зависимости от географического положения. Легионеллез не имеет сезонности. Болезнь легионеров развивается лишь у 0,5–5% контактировавших с общим источником инфекции, а лихорадка Понтиак — у 85–100%. Согласно одному крупному исследованию внебольничных пневмоний у взрослых, *Legionella spp.* отвечают примерно за 3% этих заболеваний. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *L. pneumophila* вместе взятые вызывают 10–38% всех внебольничных пневмоний. Поэтому современные руководства по лечению внебольничных пневмоний рекомендуют для эмпирического лечения использовать макролиды или фторхинолоны.

По частоте сероконверсии определено, что *L. pneumophila* очень редко становится возбудителем у детей, госпитализированных по поводу пневмонии. Внебольничные пневмонии чаще всего поражают детей старше 4 лет. Больничный легионеллез, как правило, представляет собой изолированный случай, поэтому истинная распространенность его среди детей неизвестна. Распространенность больничного легионеллеза у взрослых оценить сложно, поскольку большинство лабораторий не проводит посев на *Legionella spp.* Выделены клинические факторы риска и факторы внешней среды, предрасполагающие к больничному заражению легиогеллезом детей. Чем старше ребенок, тем чаще у него обнаруживаются антитела к *L. pneumophila*. Это может объясняться как бессимптомной инфекцией или легкими респираторными заболеваниями, вызванными *Legionella spp.*, так и перекрестным реагированием с антителами к другим бактериям.

Патогенез. *Legionella spp.* — это факультативные внутриклеточные паразиты эукариотических клеток. У людей клетками-мишенями служат альвеолярные макрофаги, хотя бактерии могут внедряться и в другие типы клеток. Несмотря на то что *Legionella spp.* могут расти на искусственных средах, наилучшие условия для их размножения создаются внутри клеток. Размножение внутри макрофага продолжается вплоть до его гибели, вслед за которой следует заражение новых клеток — это продолжается до тех пор, пока макрофаги не активируются и не станут уничтожать внутриклеточных микроорганизмов. Острая тяжелая инфекция легких сопровождается острым воспалением и некрозом; уже на ранних стадиях большее количество бактерий обнаруживается вне клеток. Позднее активируются иммунные реакции и ткани инфильтрируются большим количеством макрофагов, содержащих *Legionella spp.* Особо высок риск легионеллеза на фоне лечения глюкокортикоидами, которые угнетают функции Т-лимфоцитов и макрофагов. Болезнь легионеров редко поражает лиц с нормальным иммунитетом без сопутствующих болезней или дисфункций дыхательных путей.

Предполагается участие в вирулентности ряда бактериальных факторов, однако вклад каждого из них в патогенез неизвестен. Как и при других инфекциях, возбудителями которых служат факультативные внутриклеточные паразиты, исход в основном зависит от специфического и неспецифического иммунного ответа, в особенности Т-лимфоцитов и макрофагов.

Клинические проявления. Первоначально считалось, что болезнь легионеров — это атипичная пневмония, которая сопровождается внелегочными проявлениями (диарея, гипонатриемия, гипофосфатемия, нарушение функций печени и почек, оглушенность и др.). У части больных клиническая картина именно такая, однако в большинстве случаев *Legionella spp.* вызывает пневмонию, которая не имеет клинических особенностей. Характерны лихорадка, кашель (гнойный или непродуктивный) и боль в груди. При классической болезни легионеров на рентгенограммах грудной клетки обнаруживаются быстро увеличивающиеся паренхиматозные инфильтраты, в остальных случаях картина варьирует в широких пределах. Так, возможны тени, напоминающие объемные образования, множественные очаговые тени, одно- и двусторонние инфильтраты, образование полостей, которое в подавляющем большинстве случаев наблюдается у больных с иммунодефицитами. Схожие изменения может вызывать и *Streptococcus pneumoniae*. Хотя выпот в плевру менее свойствен болезни легионеров, частота данного симптома значительно варьирует, поэтому ни наличие такого выпота, ни его отсутствие не может служить для дифференци-

альной диагностики. Если выпот в плевру имеется, жидкость направляют на посев.

Клинические признаки, по которым можно заподозрить легионеллезную этиологию пневмонии, немногочисленны: остро возникшая лихорадка; на рентгенограммах грудной клетки видны паренхиматозные инфильтраты; ответ на β-лактамные антибиотики широкого спектра действия (пенициллины и цефалоспорины), а также аминогликозиды отсутствует.

В 5–10% случаев болезни легионеров в развитии инфекции участвуют и другие микроорганизмы, поэтому обнаружение других возбудителей легочных инфекций не исключает диагноза болезни легионеров.

Больничный легионеллез у детей, как правило, начинается остро, температура тела превышает 38,5 °С, имеется кашель, одышка и боль в груди, усиливающаяся при дыхании. К частым признакам также относятся боль в животе, головная боль и диарея. На рентгенограммах грудной клетки видны затенения, захватывающие долю легкого, или диффузные двусторонние инфильтраты, а также плевральный выпот. Реакция на лечение β-лактамными антибиотиками и аминогликозидами отсутствует.

Факторы риска болезни легионеров у взрослых включают хронические заболевания легких (например, курение, бронхит), пожилой возраст, сахарный диабет, почечную недостаточность, иммуносупрессию (связанную с трансплантацией органов или лечением глюкокортикоидами) и аспирацию. Число сообщений о внебольничной болезни легионеров у детей мало. Основными факторами риска в этих случаях были нарушения иммунитета, в первую очередь связанные с лечением глюкокортикоидами, а также контакт с загрязненной *Legionella spp.* питьевой водой. Также сообщалось о развитии болезни легионеров у детей с хроническими болезнями легких и нормальным иммунитетом. Дети без факторов риска заболевают крайне редко. Внебольничное заражение легионеллезом детей включает воздействие тумана, употребление воды из бачков или фонтанчиков для питья и контакт с аппаратами, создающими аэрозоли. Больничное заражение легионеллезами детей происходит чаще, чем внебольничное, и включает микроаспирацию (часто на фоне питания через зонд), а также вдыхание аэрозолей. У больных муковисцидозом легионеллез легких и бронхов развивался после аэрозольной терапии или ингаляций с помощью палатки. Зарегистрированы случаи заражения у детей с бронхиальной астмой или стенозом трахеи. Фактором риска легионеллеза служит длительное лечение бронхиальной астмы кортикостероидами.

Лихорадка Понтиак у детей и взрослых проявляется подъемом температуры тела до высоких цифр, миалгией, головной болью и резкой слабостью, которые длятся несколько дней. Возможны кашель, одышка, диарея, оглушенность и боль в груди, однако признаки системной инфекции отсутствуют. Выздоровление полное, наступает самостоятельно. Практически у всех больных наблюдается сероконверсия к антигенам *Legionella spp.* Крупная вспышка лихорадки Понтиак произошла в Шотландии: пострадало 35 детей. Возбудителем оказалась *L. micdadei*, выделенная из вихревых ванн. Инкубационный период составил от 1 до 7 дней (в среднем 3 дня). У всех детей, пользовавшихся загрязненными вихревыми ваннами, появились высокие титры антител к *L. micdadei*. Патогенез лихорадки Понтиак не изучен. Поскольку признаки системной инфекции отсутствуют, наиболее правдоподобной представляется гипотеза о том, что это заболевание представляет собой интоксикацию или аллергическую реакцию на антигены *Legionella spp.* либо простейших.

Диагностика. Наилучшим методом диагностики считается посев мокроты, отделяемого из дыхательных путей, крови или тканей. Материал из дыхательных путей, загрязненный микрофлорой ротовой полости, необходимо обработать, чтобы уменьшить загрязнение, и посеять на селективную среду. Поскольку посев на *Legionella spp.* дорог и занимает много времени, большинство лабораторий его не проводят. Можно также обнаружить антигены *L. pneumophila* серогруппы I в моче; чувствительность данного метода достигает 80%, а специфичность — 99%. Таким образом, исследование мочи на данные антигены — полезный метод быстрой диагностики болезни легионеров (большинство случаев с клиническими проявлениями вызывается именно *L. pneumophila* серогруппы I). Упомянутый метод широко используется в США благодаря своей доступности. Предварительный диагноз также можно поставить с помощью РИФ, однако в большинстве лабораторий чувствительность данного метода низка; частично это объясняется отсутствием антител к антигенам *L. pneumophila* прочих серогрупп и других видов легионелл. РИФ оказалась отрицательной в ряде слу-

чаев болезни легионеров у детей, подтвержденных другими методами. Ретроспективную диагностику проводят с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции, который выявляет специфичные антитела. Сероконверсии может не происходить даже через несколько недель от начала инфекции, кроме того, имеющиеся серологические методы обнаруживают не все штаммы *L. pneumophila* и не все виды *Legionella spp.* Поскольку методы прямого обнаружения возбудителя имеют низкую чувствительность, а *Legionella spp.* медленно растут на питательных средах, диагноз легионеллеза следует предполагать по клинической картине (в том числе по неэффективности стандартных в таких случаях антибиотиков), даже если результаты лабораторных исследований отрицательные.

Лечение. Эмпирически доказана эффективность эритромицина (40 мг/кг/сут внутрь или внутривенно), а также его комбинации с рифампицином (15 мг/кг/сут). *In vitro* очень высокую активность проявляют новые макролиды (азитромицин и кларитромицин), а также фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, тровафлоксацин и спарфлоксацин). Азитромицин назначают внутрь: в 1-й день 10 мг/кг, но не более 500 мг, затем по 5 мг/кг в течение 4 дней; кларитромицин — тоже внутрь, 15 мг/кг/сут. Фторхинолоны нельзя назначать лицам моложе 18 лет. В тяжелых случаях, а также больным из группы высокого риска лучше начинать с парентерального введения антибактериальных средств, после улучшения переходят на прием внутрь. Парентеральное введение высоких доз эритромицина может осложниться преходящей глухотой. При болезни легионеров эритромицин назначают на 2–3 нед. Длительность лечения больных с нормальным иммунитетом при использовании новых макролидов составляет 7–10 дней. При внелегочных инфекциях, в том числе эндокардите искусственных клапанов и раневой инфекции грудины, продолжительность лечения возрастает. Для лечения легионеллеза также можно использовать триметоприм (15 мг/кг/сут) в сочетании с сульфаметоксазолом (75 мг/кг/сут). Антибиотики, которые не проникают внутрь клеток млекопитающих (β-лактамные, аминогликозиды и др.), неэффективны. После отмены эритромицина может развиться рецидив.

Прогноз. Летальность внебольничной болезни легионеров у госпитализированных взрослых достигает 15%. Прогноз зависит от состояния больного и от сроков, в которые было начато адекватное лечение. Несмотря на адекватную антибактериальную терапию, больные могут умереть от осложнений со стороны дыхательной системы (например, ОРДС), возникающих на фоне ИВЛ и интубации. Высокая смертность также отмечалась у недоношенных и детей с нарушениями иммунитета.

Литература

Abernathy-Carver K. J., Fan L. L., Bogunciewicz M. et al. *Legionella* and *Pneumocystis* pneumonias in asthmatic children on high doses of systemic steroids. Pediatr Pulmonol 1994; 18: 135–8.

Campins M., Ferrer A., Callis L. et al. Nosocomial legionnaire's disease in a children's hospital. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 228–34.

Famiglietti R. F., Bakerman P. R., Saubolle M. A. et al. Cavitary legionellosis in two immunocompetent infants. Pediatrics 1997; 99: 899–903.

Gervaix A., Beghetti M., Rimensberger P. et al. Bullous emphysema after *Legionella* pneumonia in a two-year-old. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 86–7.

Goldberg D. J., Emslie J. A., Fallon R. J. et al. Pontiac fever in children. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 240–1.

Green M., Wald E. R., Dashefsky B. et al. Field inversion gel electrophoretic analysis of *Legionella pneumophila* strains associated with nosocomial legionellosis in children. J Clin Microbiol 1996; 34: 175–6.

Holmberg R. E. Jr., Pavia A. T., Montgomery D. et al. Nosocomial *Legionella* pneumonia in the neonate. Pediatrics 1993; 92: 450–3.

Levy I., Rubin L. G. Legionella pneumonia in neonates: A literature review. J Perinatol 1998; 18: 287–90.

Luck P. C., Dinger E., Helbig J. H. et al. Analysis of *Legionella pneumophila* strains associated with nosocomial pneumonia in a neonatal intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 565–71.

Luttichau H. R., Vinther C., Uldum S. A. et al. An outbreak of Pontiac fever among children following use of a whirlpool. Clin Infect Dis 1998; 26: 1374–8.

Глава 260

Bartonella spp.

Барбара У. Стехенберг
(Barbara W. Stechenberg)

Спектр заболеваний, вызываемых *Bartonella spp.*, за последние 20 лет быстро расширился, в том числе была обнаружена связь с бактериальным ангиома-

Таблица 260.1

Бартонеллы, патогенные для человека

Заболевание	Возбудитель	Переносчик	Факторы риска
Ангиоматоз	*B. bacilli formis*	Платяная вошь	Иммунодефицит
Бартонеллез	*B. bacilliformis*	Москит (*Lutzomyia verrucarum*)	Проживание в эндемичных районах (Анды)
Фелиноз	*B. henselae* *B. clarridgeiae* (1 случай)	Кошки	Кошачья царапина или укус
Окопная лихорадка	*B. quintana*	Платяная вошь	Наличие платяных вшей во время эпидемии
Бактериемия, эндокардит	*B. henselae* *B. quintana* *B. elizabethae*	Кошки (для *B. henselae*)	Тяжелый иммунодефицит
Бактериальный ангиоматоз	*B. henselae, B. quintana*	Кошки (для *B. henselae*)	Тяжелый иммунодефицит
Пелиоз	*B. henselae, B. quintana*	Кошки (для *B. henselae*)	Тяжелый иммунодефицит

тозом при СПИДе, а также фелинозом, вызываемым труднокультивируемыми грамотрицательными палочками, первоначально названными *Rochalimaea henselae*. Подобно *Bartonella bacilliformis*, которая была открыта много лет назад, *Rochalimaea spp.* растут на поверхности эукариотических клеток и на кровяном агаре. На основании данных фактов, а также определения последовательности генов 16S рРНК и других молекулярно-генетических исследований род *Rochalimaea* был изменен на род *Bartonella*, часть α-подгруппы протеобактерий. Для человека патогенны пять видов бартонелл: *B. bacilliformis*, *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae* и *B. clarridgeiae*. Еще несколько видов обнаружено у животных, в первую очередь у грызунов и кротов (табл. 260.1).

Bartonella spp. — это грамотрицательные азробные палочки, не выделяющие оксидазу, не ферментирующие углеводы и требовательные к питательным средам. Подвижностью обладает лишь *B. bacilliformis*, на одном из полюсов которой находится жгутик. Быстрее всего *Bartonella spp.* растут на свежей среде с добавкой 5% овечьей или лошадиной крови и более, при этом атмосфера должна содержать 5% углекислого газа. Высеваемость увеличивается, если кровь больного обрабатывается с помощью лизис-центрифугирования. Полученный материал высевают на шоколадный агар, который инкубируют 2–6 нед.

260.1. БАРТОНЕЛЛЕЗ

Первой из инфекций, вызываемых *Bartonella spp.*, был описан бартонеллез — инфекция, возбудителем которой служит *B. bacilliformis*. Выделяют две формы бартонеллеза: *лихорадка Ороя* (проявляется тяжелой гемолитической анемией и лихорадкой) и *перуанская бородавка* (проявляется поражениями кожи, напоминающими гемангиомы). Возможна и бессимптомная инфекция. Бартонеллез также называют *болезнью Карриона* в честь перуанского студента-медика, который ввел себе кровь из перуанской бородавки и через 21 день заболел лихорадкой Ороя, доказав тем самым единую этиологию двух болезней. На 39-й день он умер.

Этиология. *B. bacilliformis* — это мелкая подвижная грамотрицательная бактерия, снабженная кисточкой из 10 униполярных жгутиков и более, которые усиливают способность к инвазии. *B. bacilliformis* — облигатный анаэроб, который лучше всего растет при температуре 28 °С на полужидком агаре с добавкой кроличьей сыворотки и гемоглобина.

Эпидемиология. Бартонеллез относится к зоонозам, которые обнаруживаются только в Андах в Перу, Эквадоре, Колумбии, Чили и Боливии. Распространенность бартонеллеза ограничена долинами на определенных высотах, где создаются благоприятные условия для существования переносчика — москита *Lutzomyia verrucarum*.

Патогенез. После укуса *Bartonella spp.* проникают в эндотелий, где размножаются и распространяются по ретикулоэндотелиальной системе. Затем они вновь поступают в кровеносное русло и паразитируют на эритроцитах. *Bartonella spp.* прикрепляются к эритроцитам, деформируют мембраны, а затем внедряются во внутриклеточные вакуоли. В результате возникает гемолиз, который может

вовлекать до 90% эритроцитов. У переживших острый период инфекции развивается поражение кожи (не всегда). Кожные очаги поражения представляют собой напоминающие гемангиомы узлы или бородавки, диаметр которых составляет от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров.

Клинические проявления. Инкубационный период 2–14 нед. В одних случаях симптомы отсутствуют, в других появляются неспецифические симптомы — головная боль и недомогание без анемии. При лихорадке Ороя температура тела поднимается до фебрильных цифр, быстро развивается гемолитическая анемия. Часто отмечается помрачение сознания и делирий, иногда — острый психоз. При физикальном обследовании обнаруживаются признаки тяжелой анемии, желтуха, бледность, в ряде случаев — генерализованная лимфаденопатия.

До развития поражения кожи больные жалуются на артралгию, миалгию и парестезии. Возможны воспалительные реакции, такие как флебит, плеврит, узловатая эритема или энцефалит. Патогномоничным признаком перуанской бородавки служит появление бородавок, число и размер которых сильно варьируют.

Диагностика. Диагноз ставят по клинической картине, а также по мазкам крови и результатам посева. Анемия макроцитарная и гипохромная, ретикулоцитоз достигает 50%. При окраске по Гимзе *B. bacilliformis* выглядят как красно-фиолетовые палочки, покрывающие эритроциты. В период выздоровления эти бактерии принимают кокковидную форму, а затем исчезают из крови. Если анемии нет, для постановки диагноза требуется посев крови. Перуанская бородавка отличается характерным видом высыпаний. Для подтверждения бартонеллеза также используют исследование специфических антител.

Лечение. *B. bacilliformis* чувствительна ко многим антибиотикам, включая рифампицин, тетрациклины и хлорамфеникол. После начала лечения температура тела быстро снижается, а возбудитель исчезает из крови. Препаратом выбора считается хлорамфеникол в дозе 50–75 мг/кг/сут, поскольку он действует на сопутствующие инфекции, такие как сальмонеллез. При тяжелой анемии необходимо переливание эритроцитной массы, а также поддержание функции жизненно важных органов. Перуанская бородавка лечения не требует; крупные узлы, уродующие внешность или нарушающие функцию, удаляют хирургическим путем. Чтобы ускорить заживление, можно назначить тетрациклин, рифампицин или фторхинолоны внутрь.

Профилактика. Необходимо избегать укусов насекомого-переносчика, для чего используют защитную одежду и репелленты (см. гл. 353).

260.2. ФЕЛИНОЗ

Фелиноз, или болезнь кошачьих царапин (подострый регионарный лимфаденит, вызываемый *B. henselae*), — это самая частая инфекция, вызываемая бартонеллами. Фелиноз находится на 1-м месте по частоте среди лимфаденитов, длящихся более 3 нед.

Этиология. Возбудитель впервые был обнаружен в 1983 г. путем серебрения лимфатических узлов больного фелинозом по Уортину–Старри. Это оказалась мелкая полиморфная грамотрицательная бактерия. Предполагаемый возбудитель фелиноза, *Afipia felis*, был выделен в культуре, однако позднее выяснилось, что у большинства больных отсутствует иммунитет к данному микроорганизму. Более того, из лимфатических узлов больных фелинозом не удалось выделить культуру *A. felis*. В 1992 г. из крови здоровых кошек была выделена *B. henselae*. Последующие серологические исследования подтвердили, что *B. henselae* — истинный возбудитель фелиноза. С разработкой серологических методов диагностики стало ясно, что антитела обнаруживаются в 84–100% случаев фелиноза. Кроме того, с помощью ПЦР в большинстве лимфатических узлов при фелинозе, а также в гное было подтверждено присутствие *B. henselae* — это окончательно подтвердило ее этиологическую роль. Тем не менее отдельные случаи фелиноза могут вызываться другими микроорганизмами; так, в одном сообщении описывался ветеринар, заболевание которого было обусловлено *B. clarridgeiae*.

Эпидемиология. Фелиноз распространен широко: ежегодно в США регистрируется около 24 000 случаев. Заражение происходит при внедрении возбудителя в кожу. Большинство (87–99%) больных контактировало с кошками, преимущественно котятами моложе 6 мес. Более 50% больных были поцарапаны или покусаны кошками. У кошек выраженная бактериемия, вызванная бартонеллами, может продолжаться месяцами, при этом животное выглядит здоровым. Бактериемия

чаще наблюдается у котят, чем у взрослых кошек. Точный механизм передачи инфекции от кошек к людям остается неизвестным. Между кошками возбудитель распространяется с кошачьими блохами, *Ctenocephalides felis*. В умеренном климате большинство случаев фелиноза возникает с сентября по март. Сезонность может быть связана с периодом размножения кошек либо с более тесным контактом с домашними животными осенью и зимой. В тропическом климате фелиноз не имеет сезонности. Фелиноз регистрируется во всех странах и у людей всех рас.

Кошачьи царапины чаще возникают у детей, причем мальчики страдают чаще девочек. Фелиноз — спорадическая болезнь, обычно заболевает только один член семьи, даже если множество его братьев и сестер играет с тем же котенком. Тем не менее описаны и групповые случаи, интервал между которыми не превышал нескольких недель. Описаны единичные случаи, где заражение происходило через собачьи царапины, занозы, рыболовные крючки, колючки кактуса либо иглы дикобраза.

Патогенез. Морфология места внедрения возбудителя (папулы) и пораженных лимфатических узлов сходна. В обоих случаях возникает центральная некротическая зона, лишенная сосудов, которая окружена лимфоцитами, гигантскими клетками и гистиоцитами. В лимфатических узлах поражение проходит три стадии, которые могут сосуществовать в одном и том же узле. Первая включает увеличение всего лимфатического узла с утолщением коркового вещества и гипертрофией зародышевых центров; среди клеток преобладают лимфоциты. По всему узлу возникают разбросанные гранулемы, содержащие клетки Лангханса. Во вторую стадию гранулемы уплотняются и сливаются, их инфильтрируют нейтрофилы. На этой стадии в центре гранулем возникает некроз. На третьей стадии некроз прогрессирует и в конце концов формируются обширные полости, заполненные гноем. Гной может прорываться в окружающие ткани. Сходные гранулемы могут обнаруживаться в печени. В костях иногда находят остеолитические очаги.

Клинические проявления. Инкубационный период в среднем длится 7–12 дней (от 3 до 30 дней). В месте внедрения возбудителя возникает одна или несколько красных папул диаметром 3–5 мм; нередко они локализуются по ходу кошачьей царапины. Из-за незначительных размеров на эти папулы часто не обращают внимания, однако при внимательном осмотре они обнаруживаются, по меньшей мере, у $^2/_3$ больных. Лимфаденопатия появляется в течение 1–4 нед. Отличительной чертой фелиноза служит хронический регионарный лимфаденит, причем поражается первая или вторая группа лимфатических узлов, находящихся на пути оттока лимфы. Чаще всего это (в порядке убывания) подмышечные, шейные, подчелюстные, околоушные, локтевые, бедренные и паховые лимфатические узлы. У 10–20% больных поражается более одной группы лимфатических узлов; если же рассматривать какую-либо конкретную область, то примерно в 50% случаев процесс захватывает несколько лимфатических узлов.

Пораженные лимфатические узлы обычно болезненны, кожа над ними гиперемирована, однако признаков флегмоны нет. Размер лимфатических узлов от 1 до 5 см, иногда значительно больше. Около 10–40% лимфатических узлов в дальнейшем нагнаивается. Увеличение лимфатических узлов сохраняется 1–2 мес., в редких случаях — до 1 года. Примерно у 30% больных температура тела повышается до 38–39 °С. Прочие симптомы неспецифичны: недомогание, потеря аппетита, утомляемость и головная боль; они наблюдаются менее чем у $^1/_3$ больных. Примерно в 5% случаев появляется сыпь, которая вскоре исчезает. Высыпания обычно пятнисто-папулезные и локализуются на туловище, тем не менее описана полиморфная экссудативная и узловатая эритема.

Из атипичных проявлений фелиноза следует отметить *конъюнктивит Парино* (односторонний конъюнктивит в сочетании с околоушной лимфаденопатией), который развивается у 2–17% больных. Предполагается следующий механизм заражения: поиграв с кошкой, ребенок трет глаза. В месте внедрения возбудителя можно обнаружить гранулему конъюнктивы. Пораженный глаз обычно сильно отечен и гиперемирован, при этом болезненности нет, а выделения отсутствуют или скудные. Могут увеличиваться также подчелюстные или шейные лимфатические узлы. Как правило, выздоровление при фелинозе наступает самостоятельно в течение нескольких недель и месяцев.

Изредка инфекция приобретает более тяжелый, диссеминированный характер. Такие больные поступают с высокой температурой тела, которая сохраняется несколько недель. Обычно системные

проявления более сильные, чем лимфаденит, и слабо связаны с лихорадкой. Исключение представляет боль в животе и потеря массы тела, которые могут быть очень выраженными. Возможна гепатоспленомегалия, хотя функция печени нарушается редко. В печени и селезенке могут обнаруживаться гранулемы. Нередко поражаются также кости, в которых возникают гранулематозные остеолитические очаги. Эти очаги вызывают местную боль, причем гиперемия и отечность отсутствуют, а пальпация их безболезненна.

Диагностика. В большинстве случаев фелиноз можно с большой долей уверенности предположить по данным анамнеза (контакт с кошками). Существует несколько наборов для серологической диагностики. Центром по контролю заболеваемости был создан набор для непрямого ИФА, высокая надежность которого доказана. В продаже имеются и другие наборы для ИФА, однако сравнительных сведений о них мало. На момент поступления у большинства больных титр антител повышен, однако время появления IgG и IgM против *B. henselae* сильно варьирует. Кроме того, антитела к *Bartonella spp.* дают перекрестные реакции, особенно это касается антител к *B. henselae* и *B. quintana*.

В биоптатах *B. henselae* можно выявить с помощью серебрения по Уортину—Старри либо окраски по Граму. ДНК *B. henselae* обнаруживают с помощью ПЦР, однако для большинства больниц этот метод недоступен. Посев нецелесообразен для клинической диагностики.

Были попытки создать антиген для кожных проб с помощью тепловой обработки гноя, аспирированного из лимфатических узлов, однако результаты его испытания показали, что этот метод не обеспечивает стандартизации и чреват переносом возбудителя.

Дифференциальная диагностика. Приходится учитывать практически все причины лимфаденопатии (см. т. 5, гл. 583), в первую очередь гнойный (стафилококковый или стрептококковый) и лимфаденит, вызванный атипичными микобактериями, злокачественные опухоли. Из более редких причин лимфаденопатии стоит отметить туляремию, бруцеллез и споротрихоз. Инфекции, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, ЦМВ и токсоплазмой, обычно сопровождаются генерализованной лимфаденопатией.

Лабораторные исследования. Обычные лабораторные исследования не имеют диагностического значения. СОЭ нередко увеличивается. Содержание лейкоцитов слегка повышается или остается нормальным. При диссеминированной инфекции может возрастать уровень АсАТ и АлАТ. УЗИ и КТ позволяют выявить множественные гранулематозные очаги в печени и селезенке; они выглядят как округлые узлы пониженной плотности с неровными границами.

Лечение. Польза от антибиотикотерапии при фелинозе не доказана, кроме того, активность антибактериальных средств *in vitro* и их клиническая эффективность значительно различаются. В большинстве случаев можно ограничиться наблюдением и симптоматическими мероприятиями. Во многих случаях заподозрить фелиноз можно после безуспешного лечения β-лактамными антибиотиками «стафилококкового» лимфаденита. Наиболее действенными при фелинозе считаются азитромицин, кларитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин, ципрофлоксацин и гентамицин. Было проведено небольшое проспективное исследование азитромицина, в котором детям младшего возраста в 1-й день назначалось 10 мг/кг препарата, а со 2-го по 5-й день — 5 мг/кг/сут; более старшим детям в 1-й день назначалось 500 мг азитромицина, а со 2-го по 5-й день — 250 мг. Первоначальный объем лимфатических узлов за первые 30 дней снизился на 50%, после 30-го дня различий не наблюдалось. Других клинических преимуществ азитромицина зарегистрировано не было. Таким образом, ясно, что в большинстве случаев фелиноз проходит самостоятельно в течение недель или месяцев, а лечение приносит лишь незначительную пользу или вовсе бесполезно.

Если лимфатические узлы нагнаиваются, о чем говорит их напряженность и выраженная болезненность, их пунктируют. При необходимости пункцию можно повторять. Вскрывать ненагноившиеся лимфатические узлы нельзя, так как это приводит к формированию длительно незаживающих полостей с отделяемым. Удаление лимфатического узла показано очень редко.

Осложнения. Энцефалопатия поражает до 5% больных. В типичном случае через 1–3 нед. после развития лимфаденита внезапно появляются неврологические расстройства (эпилептические припадки, агрессивное или неадекватное поведение, нарушение сознания). Методы визуализации ЦНС обычно не выявляют отклонений. Уровень СМЖ в норме либо отмечается незначительный плео-

цитоз и рост концентрации белка. Выздоровление практически всегда полное, однако требует времени (много месяцев).

Неврологические расстройства при фелинозе также включают паралич лицевого нерва, миелит, радикулит, компрессионную невропатию и мозжечковую атаксию. Описан единственный случай энцефалопатии со стойкими когнитивными нарушениями и ослаблением памяти.

Центральная макулярная хориоретинопатия — осложнение нескольких инфекций, в том числе фелиноза. Дети и молодые взрослые жалуются на одно-, реже двустороннее нарушение зрения. Определяется центральная скотома, отек диска зрительного нерва, при котором экссудат распространяется в радиальных направлениях в виде звезды. Указанные изменения претерпевают обратное развитие, и зрение восстанавливается, обычно в течение 2–3 мес.

Гематологические осложнения включают гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру, нетромбоцитопеническую пурпуру и эозинофилию. Описан единственный случай сочетания фелиноза с лейкокластическим васкулитом, напоминающим геморрагический. Также описано развитие при фелинозе плеврита, атипичной пневмонии, артралгии, артрита, объемных образований средостения, увеличения лимфатических узлов вблизи головки поджелудочной железы.

Прогноз. Прогноз у людей с нормальным иммунитетом благоприятный, все нарушения исчезают через несколько месяцев. Изредка выздоровление замедляется и занимает до года.

Профилактика. Заражения фелинозом человека от человека не описано, поэтому изоляция не требуется. Фелиноз можно предотвратить, если удалить из домов кошек, однако это трудновыполнимо, да и нежелательно для большинства людей. Родителей следует предупреждать об опасности кошачьих царапин, особенно нанесенных котятами.

260.3. ОКОПНАЯ ЛИХОРАДКА

Этиология. Возбудителя окопной лихорадки первоначально назвали *Rickettsia quintana*, затем его отнесли к семейству *Rochalimaea*, а впоследствии переименовали в *Bartonella quintana*.

Эпидемиология. Впервые в качестве отдельной нозологической единицы окопная лихорадка была выделена в Первую мировую войну, за время которой было инфицировано более 1 млн солдат. Затем наступил резкий спад заболеваемости, продлившийся вплоть до Второй мировой войны, когда окопная лихорадка вновь приняла масштабы эпидемии. В настоящее время в США инфекция встречается крайне редко.

Болеют только люди. Ни один из видов диких животных не служит резервуаром, ни одно лабораторное животное не удалось заразить. Переносчиком служит платяная вошь, *Pediculus humanus corporis*, которая становится заразной через 5–6 дней после питания кровью больного. Платяная вошь выделяет возбудителя пожизненно; трансовариальная передача невозможна. Бессимптомная бактериемия у людей может длиться годами.

Клинические проявления. Инкубационный период в среднем равен 22 дням (пределы колебаний от 4 до 35 дней). Клиническая картина полиморфна, симптомы могут быть маловыраженными и непродолжительными. Примерно в 50% случаев внезапно возникает единственный эпизод лихорадки продолжительностью 3–6 дней. Лихорадка также может быть продолжительной, постоянной, однако чаще носит перемежающийся характер (3–5 эпизодов по 4–5 дней, возникающих в течение года и более). Такая форма окопной лихорадки напоминает малярию или возвратный тиф (возбудитель — *Borrelia recurrentis*). Как уже упоминалось, возможна и бессимптомная бактериемия.

Характерен подъем температуры тела до 38,5–40,0 °С. Больные жалуются на недомогание, озноб, потливость, потерю аппетита, резкую головную боль, сильную боль в шее, спине и ногах, миалгию, артралгию. При физикальном обследовании обращает на себя внимание выраженная инъекция конъюнктив и тахикардия; иногда определяется спленомегалия и легкое увеличение печени. Приблизительно у 80% больных на туловище появляются гиперемированные пятна или папулы, собранные в группы.

Диагностика. Вне эпидемий поставить диагноз окопной лихорадки по клиническим данным невозможно, поскольку они неспецифичны. Наличие платяных вшей, а также недавнее пребывание в эндемичном районе помогают начать диагностический поиск в нужном направлении. *B. quintana* можно высеять из крови, однако требуется специальная методика, которая обеспечивает забор эндотелиальных клеток. Разработана также серологическая диагностика, однако антитела к *B. quintana* перекрестно реагируют с антителами к *B. henselae*.

Лечение. Контролируемых исследований не проводилось, однако известно, что после назначения тетрациклина или хлорамфеникола температура тела снижается, а состояние больных быстро улучшается.

260.4. БАКТЕРИАЛЬНЫЙ АНГИОМАТОЗ И ПЕЛИОЗ ПЕЧЕНИ

На фоне резкого угнетения иммунитета (например, при СПИДе, злокачественных опухолях или после трансплантации органов) *B. henselae* и *B. quintana* способны вызывать пролиферативное поражение сосудов — бактериальный ангиоматоз или пелиоз. Причиной поражения подкожной клетчатки и остеолитических очагов служит *B. quintana*, а пелиоза — *B. henselae*.

Бактериальный ангиоматоз. Бактериальный ангиоматоз, также известный как эпителиоидный ангиоматоз, — это наиболее легко диагностируемая форма бартонеллезных инфекций у больных с иммунодефицитами. Преимущественно бактериальный ангиоматоз поражает больных СПИДом, содержание CD4-лимфоцитов у которых очень низкое. Клинические проявления разнообразны. Сосудистые опухоли локализуются как на коже, так и подкожно и могут напоминать перуанскую бородавку (заболевание лиц с нормальным иммунитетом, возбудителем которого служит *B. bacilliformis*). Очаги поражения выглядят как гиперемированные папулы на гиперемированном основании, окруженные кружевным венчиком чешуек. Папулы могут увеличиваться и превращаться в узлы на ножке. Характерно изъязвление, а также выраженная кровоточивость после травмы.

Иногда бактериальный ангиоматоз клинически неотличим от саркомы Капоши. Дифференциальная диагностика также проводится с пиогенной гранулемой и перуанской бородавкой. Вызванные *B. quintana* очаги поражения глубоких тканей могут имитировать злокачественную опухоль.

Из костей при бактериальном ангиоматозе преимущественно поражаются длинные трубчатые. Остеолитические очаги крайне болезненны и богато васкуляризованны. При сцинтиграфии скелета такие очаги неотличимы от злокачественных опухолей, поскольку из-за большого количества сосудов в них интенсивно накапливается меченый ^{99m}Tc. Изредка над очагом возникает гиперемированная бляшка.

Бактериальный ангиоматоз может поражать любой орган, в том числе головной мозг; в них возникают сосудистые опухоли. Во время эндоскопии такие очаги выглядят как выступ или узел, иногда изъязвленный. Развивается лимфаденопатия, иногда даже в отсутствии поражения кожи.

Бактериальный пелиоз. При пелиозе поражается ретикулоэндотелиальная система, в основном печени (**пелиоз печени**), реже селезенки и лимфатических узлов. Пелиоз характеризуется беспорядочной пролиферацией сосудов, в результате чего возникают множественные лакуны, заполненные венозной кровью, которые окружены фибромиксоидной стромой, содержащей множество бактерий. Пелиоз проявляется лихорадкой и болью животе, а также нарушением функции печени (в первую очередь, сильно возрастает активность щелочной фосфатазы). Пелиоз печени может сочетаться с кожным бактериальным ангиоматозом или спленомегалией, иногда с тромбоцитопенией либо панцитопенией. При КТ в печени и селезенке обнаруживаются участки низкой плотности, разбросанные в паренхиме. Дифференциальная диагностика включает саркому Капоши печени, лимфому и диссеминированные инфекции, вызванные *Pneumocystis carinii* или комплексом *Mycobacterium avium*.

Бактериемия и эндокардит. Сообщалось о случаях бактериемии и эндокардита, вызванных *B. henselae*, *B. quintana* и *B. elizabethae*. У этих больных имелась длительная лихорадка, ночная потливость и выраженное похудение. В 1993 г. в Сиэтле наблюдалось групповое заболевание бездомных, страдавших алкоголизмом. Поскольку и них имелась либо лихорадка, либо гипотермия, первоначально заболевание отнесли к «городской» окопной лихорадке, однако против нее свидетельствовало отсутствие платяных вшей. Некоторые случаи эндокардита с отрицательными результатами посева могут быть обусловлены *Bartonella spp*. Имеется сообщение о поражении ЦНС у двух детей, вызванном *B. quintana*.

Диагностика. Для постановки диагноза бактериального ангиоматоза необходима биопсия. Гистологические признаки этого заболевания включают пролиферацию мелких сосудов и смешанный состав клеточного инфильтрата. Серебрение по Уортину—Старри позволяет выявить бартонелл (данный при-

знак отличает бактериальный ангиоматоз от саркомы Капоши и пиогенной гранулемы). Перуанскую бородавку исключают по данным анамнеза (отсутствие посещений эндемичных районов).

Важное значение для диагностики бактериемии и эндокардита имеет посев. Чтобы улучшить высеваемость, применяют метод лизиса-центрифугирования, а также высевают материал на свежий шоколадный агар либо агар с сердечным экстрактом и добавкой 5% кроличьей крови; необходима длительная инкубация.

Лечение. При вызванных *B. henselae* и *B. quintana* инфекциях у больных с иммунодефицитами с успехом применяют антибактериальные средства. Данные тщательно спланированных исследований не опубликованы, поэтому лечение основывается на клиническом опыте. При бактериальном ангиоматозе улучшение быстро наступает под влиянием эритромицина, азитромицина или кларитромицина, которые считаются средствами выбора. Альтернативными средствами служат доксициклин и тетрациклин. При пелиозе печени, эндокардите и остеомиелите вначале внутривенно назначают эритромицин или доксициклин в сочетании с рифампицином или гентамицином. При таком лечении может развиться реакция Яриша–Герксгеймера. Возможны рецидивы инфекции, что требует длительного лечения (несколько месяцев).

Профилактика. Больные с иммунодефицитами должны сознавать опасность содержания кошек, поскольку те служат резервуарами бартонелл, токсоплазм и возбудителей кишечных инфекций. Если все же больной хочет завести кошку, она должна быть старше 1 года и здорова.

ЛИТЕРАТУРА

Anderson B. E., Newman N. A. Bartonella spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 203–19.

Baorto E., Payne M., Slater L. N. et al. Culture-negative endocarditis caused by *Bartonella henselae*. J Pediatr 1998; 132: 1051–4.

Bass J. W., Freitas B. C., Freitas A. D. et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 447–52.

Bass J. W., Vincent J. M., Person D. A. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: I. Bartonellosis and trench fever. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 2–10.

Bass J. W., Vincent J. M., Person D. A. The expanding spectrum of *Bartonella* infections: II. Cat scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 163–79.

Carithers H. A. Cat scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child 1985; 139: 1124–33.

Carithers H. A., Margileth A. M. Cat scratch disease: Acute encephalopathy and other neurologic manifestations. Am J Dis Child 1991; 145: 98–101.

Dunn M. W., Berkowitz F. E., Miller J. J. et al. Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 269–72.

Jacobs R., Schutze G. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis 1998; 26: 80–4.

Koehler J. E., Sanchez M. A., Garrido C. S. et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 1997; 337: 1876–86.

Maguina C., Gotuzzo E. Bartonellosis: New and old. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 1–22.

Ricketts W. E. Clinical manifestations of Carrion's disease. Arch Intern Med 1949; 84: 751–81.

Раздел 4
Инфекции, вызываемые анаэробными бактериями

Глава 261
Ботулизм

Роберт Шехтер (Robert Schecter), Стефен С. Арнон (Stephen S. Arnon)

Известны три естественные формы ботулизма: младенческий ботулизм (самая распространенная в США форма), пищевой (классический) и раневой. Четвертая форма, ингаляционный ботулизм, может встречаться при биотерроризме.

Этиология. Ботулизм представляет собой остро возникшие вялые параличи, вызванные нейротоксином *Clostridium botulinum*, реже аналогичным нейротоксином, который выделяют атипичные штаммы *C. butyricum* и *C. baratii*. *C. botulinum* — это грамположительный спорообразующий облигатный анаэроб, природной средой обитания которого служат почва, пыль и морские отложения. *C. botulinum* выделена из многих видов свежей и термически обработанной сельхозпродукции. Споры некоторых штаммов *C. botulinum* выдерживают кипячение в течение нескольких часов, чем и объясняется выживание этой бактерии в консервах. Ботулинический токсин, напротив, термически нестабилен и разрушается при нагревании более 85 °C в течение 5 мин. Нейротоксигенные штаммы *C. butyricum* были выделены из пищевых продуктов, содержащих соевые бобы, а также из почвы вблизи озера Вэйшан в Китае — места пищевых вспышек ботулизма. Экология нейротоксигенных штаммов *C. baratii* практически не изучена.

Ботулинический токсин — это самое токсичное из известных веществ: летальная доза для человека при парентеральном введении составляет 10^{-6} мг/кг.

Токсин блокирует нервно-мышечную передачу; смерть наступает вследствие паралича дыхательных мышц. Существует семь антигенных типов токсина, которые обозначаются латинскими буквами от A до G. Антитела к одному типу токсина не способны нейтрализовать другой. Семь типов токсина служат удобным клиническим и эпидемиологическим маркером. Токсин типов A, B, E и F вызывает ботулизм у человека, а типов C и D — у животных. Нейротоксигенные штаммы *C. butyricum* продуцируют токсин типа E, а *C. baratii* — типа F. Токсин типа G не обнаружен ни при ботулизме человека, ни при ботулизме животных.

Ботулинический токсин — простой двухцепочечный белок. Тяжелая цепь (молекулярная масса 100 кДа) несет места связывания с нейронами, а легкая (50 кДа) после связывания проникает внутрь клетки. Исключительная сила токсина объясняется тем, что его семь легких цепей представляют собой цинковые эндопептидазы. Субстратом данных эндопептидаз служат два или три белка, посредством которых синаптические везикулы сливаются с терминальной мембраной; в результате ацетилхолин высвобождается в синаптическую щель.

Эпидемиология. Младенческий ботулизм зарегистрирован на всех населенных континентах, за исключением Африки. Примечательно, что новорожденный — единственный заболевший член семьи. Наиболее яркая эпидемиологическая черта младенческого ботулизма — возраст заболевших: в 95% случаев это дети от 3 нед. до 6 мес., пик заболеваемости приходится на 2–4 мес. жизни. Такая возрастная заболеваемость наблюдается еще только при синдроме внезапной детской смерти. Тем не менее описаны случаи у детей в возрасте от 3 до 382 дней. Соотношение мальчиков и девочек 1:1. Поражается большинство расовых и этнических групп.

Младенческий ботулизм — редкая болезнь, которая часто остается нераспознанной. В США ежегодно диагностируется примерно 100 случаев, за период с 1976 по 2000 г. зарегистрировано более 1800 случаев. Примерно 40% случаев ботулизма новорожденных в США происходят в Калифорнии.

Распространенность штаммов *C. botulinum*, продуцирующих определенный тип токсина, неравномерная. В соответствии с этим большинство случаев ботулизма западнее реки Миссисипи вызывается токсином типа А, а большинство случаев к востоку от реки Миссисипи — токсином типа В. По одному случаю в штатах Нью-Мексико, Вашингтон и Огайо были вызваны *C. baratii* и токсином типа F, а случаи в Италии — *C. butyricum* и токсином типа Е. Факторы риска ботулизма включают употребление меда и медленный пассаж кишечного содержимого (стул реже 1 раза в сутки). Грудное вскармливание предупреждает фульминантные случаи младенческого ботулизма. Очень редко вследствие аномалий анатомии, физиологии или микрофлоры кишечника ботулизм по механизму младенческого может развиваться и у детей старшего возраста, а также взрослых.

Пищевой ботулизм развивается вследствие употребления пищи, в которой *C. botulinum* размножилась и продуцировала токсин. Недавние вспышки в Северной Америке были связаны с печеным картофелем, обжаренным луком и рубленым чесноком, которые подавали в ресторанах. Эти вспышки заставили пересмотреть взгляд на пищевой ботулизм, который традиционно связывали с домашней едой. Прочие вспышки в США были обусловлены пищей, которая продавалась запечатанной в пластиковые пакеты; единственным фактором, который сдерживал прорастание спор *C. botulinum*, было хранение в холодильнике. Неконсервированные продукты питания, ответственные за последние случаи пищевого ботулизма, включали настой пейота; ароматизатор, придававший йогурту запах фундука; сладкий сливочный сыр; обжаренный лук в бутербродах; картофельный салат; свежую и сушеную рыбу. В последнее время наметилась тенденция к тому, что отдельные случаи во время вспышки возникают в разных городах или больницах; следовательно, врачи более не могут полагаться на временную и пространственную группировку случаев при постановке предварительного диагноза.

Большинство видов консервированных продуктов может послужить причиной пищевого ботулизма, однако чаще всего в США ими становятся заготовки домашнего изготовления с pH ≥ 6,0, такие как кукуруза, перцы, спаржа, оливки и бобы. Пищевой ботулизм может возникнуть в любой точке мира, однако большинство вспышек наблюдается в странах с умеренным климатом. Это объясняется тем, что в тропиках не принято заготавливать впрок овощи, фрукты и др.

За последнее десятилетие каждый год в США в среднем происходило 9 вспышек или 24 случая пищевого ботулизма. Большинство вспышек в континентальной части США было вызвано протеолитическими штаммами типов А и В, которые придают пище отчетливый гнилостный запах; некоторые люди обязательно проверяют такую пищу на вкус. На Аляске и в Канаде, напротив, причиной большинства вспышек пищевого ботулизма послужили непротеолитические штаммы типа Е. Эти штаммы размножались в пище индейцев (соленая икра лосося, ласты тюленя и т. п.), не вызывая признаков порчи. Опасность штаммов типа Е увеличивает их способность размножаться при низких температурах (5 °С), которые имеются в домашних холодильниках.

Раневой ботулизм — исключительно редкое заболевание, во всем мире зарегистрировано менее 300 случаев. Тем не менее педиатры должны помнить о нем, поскольку большинство заболевших этой формой ботулизма — дети и подростки. Чаще раневой ботулизм поражает физически активных мальчиков и юношей, у которых высок риск травм, однако он может развиться и после раздавливания тканей, даже если кожа выглядит неповрежденной. За последнее десятилетие раневой ботулизм все чаще обнаруживается на западе США у взрослых героиновых наркоманов, причем инфицирование места инъекции не влечет за собой развития абсцесса или флегмоны.

Единственная вспышка ингаляционного ботулизма произошла в 1962 г. в Германии: в лаборатории непреднамеренно был разбрызган ботулинический токсин, в результате чего пострадало три человека.

Патогенез. Все формы ботулизма в конечном итоге развиваются по единому механизму. С током крови ботулинический токсин доставляется к периферическим холинергическим синапсам, с которыми он необратимо связывается и блокирует выделение ацетилхолина. В результате нарушается нервно-мышечная и вегетативная передача. Младенческий ботулизм развивается в результате попадания в ЖКТ спор любого из трех видов клостридий, продуцирующих ботулинический токсин. В толстой кишке споры прорастают, бактерии размножаются и начинают выделять токсин. Пищевой

ботулизм — это отравление токсином, образовавшимся в неправильно хранившейся или недостаточно термически обработанной пище. Раневой ботулизм возникает вследствие прорастания спор *C. botulinum* в поврежденных тканях с последующей колонизацией (аналогичная картина наблюдается при столбняке), ингаляционный — вследствие вдыхания распыленного ботулинического токсина. Биотерроризм может сопровождаться вспышками ингаляционного либо пищевого ботулизма (см. т. 1, гл. 69).

Поскольку ботулинический токсин не является цитотоксином, он не вызывает макро- или микроскопических изменений. Тем не менее при вскрытии находят вторичные изменения: пневмония, точечные кровоизлияния на органах грудной полости и т. п. Методов, которые позволили бы определять ботулинический токсин, связавшийся с нервно-мышечными синапсами, не существует. Выздоровление состоит в образовании новых окончаний немиелинизированных двигательных нейронов. Движения восстанавливаются, когда новые отростки нейронов вступают в контакт с мышечными волокнами и образуют новые синапсы. У экспериментальных животных данный процесс занимает около 4 нед.

Клинические проявления. Ботулинический токсин распространяется гематогенным путем. Поскольку относительный кровоток и плотность иннервации наибольшие в бульбарной мускулатуре, все формы ботулизма манифестируют симметричными нисходящими вялыми параличами, начинающимися с мышц, иннервируемыми черепными нервами. Ботулизма без множественных бульбарных параличей не бывает. У грудных детей бульбарное происхождение таких симптомов, как плохое сосание, слабый крик, слюнотечение и даже обструктивное апноэ, часто не распознается. При первом осмотре помимо бульбарных параличей может уже иметься генерализованная мышечная слабость и гипотония. В отличие от *C. botulinum C. butyricum* в большинстве случаев вызывает колонизацию кишечника у больных с меккелевым дивертикулом; вздутие в этом случае часто неправильно расценивается как признак острого живота.

У детей старшего возраста с пищевым или раневым ботулизмом вслед за появлением неврологических расстройств развивается характерный симптомокомплекс, включающий диплопию, нечеткость зрения, птоз, сухость во рту, дисфагию, дизартрию, а также ослабление глоточного и роговичного рефлексов. Важно отметить, что поскольку токсин действует только на двигательные нервы, парестезий при ботулизме не бывает, за исключением вызванных гипервентиляцией на фоне страха. Чувствительность остается ненарушенной, однако в этом порой непросто убедиться из-за нарушений речи.

Пищевой ботулизм начинается с желудочно-кишечных нарушений: тошнота, рвота и диарея (наблюдается примерно в $^1/_3$ случаев). Поскольку данные симптомы для раневого ботулизма нехарактерны, полагают, что они вызываются побочными продуктами метаболизма *C. botulinum* либо другими токсичными загрязнителями, которые присутствуют в пище. Когда при пищевом ботулизме станут отчетливыми паралитические симптомы, может развиться запор. Ботулизм обычно развивается через 12–36 ч после употребления загрязненной бактериями пищи, однако это срок может меняться от 2 ч до 8 сут. При раневом ботулизме инкубационный период составляет 4–14 дней. Раневой ботулизм может сопровождаться лихорадкой, но при пищевом ботулизме она отсутствует (исключение — вторичные инфекции, например пневмония). Тяжесть любой формы ботулизма может меняться в широких пределах — от легчайших (слабовыраженный птоз, гипомимия, легкая дисфагия и дисфония) до молниеносных (стремительное нарастание параличей, апноэ, расширенные зрачки, паралич глазодвигательной мускулатуры). Утомляемость при повторной физической активности — характерная черта ботулизма.

Начальные признаки младенческого ботулизма варьируют; это связано с тем, что дети в этом возрасте не могут описывать свои ощущения. Обычно первым признаком становится сниженная частота дефекации или запор; к сожалению, на данный симптом часто не обращают внимания. Родители отмечают, что ребенок не может есть, сонлив, безразличен, слабо кричит и малоподвижен. Признаком дисфагии служит слюнотечение. По мере прогрессирования паралича исчезают глоточный, сосательный и роговичный рефлексы. Глазодвигательные расстройства становятся заметными лишь при длительном наблюдении. В одних случаях реакция зрачков на свет остается ненарушенной вплоть до развития распространенных параличей, в других — замедляется с самого начала. Характерный признак — ребенок не может держать голову.

Возможна внезапная остановка дыхания из-за обструкции дыхательных путей секретом полости рта или паралича мышц глотки. В отдельных случаях диагноз младенческого ботулизма начинают предполагать, лишь когда у ребенка возникнет остановка дыхания, после того как ему придадут позу для люмбальной пункции.

В легких случаях, а также на ранних стадиях младенческого ботулизма физикальные признаки слабо выражены и могут быть легко пропущены. Чтобы выявить паралич черепных нервов или утомляемость мышц, необходимо тщательное обследование. Птоз может быть незаметен до тех пор, пока ребенок не будет держать голову прямо.

Диагностика. Клинический диагноз ботулизма необходимо подтвердить лабораторными исследованиями, на что обычно требуется несколько дней. Поэтому основой раннего распознавания и лечения всех форм ботулизма служит клиническая диагностика. Обычные лабораторные исследования, включая исследование СМЖ, при ботулизме не обнаруживают каких-либо отклонений (исключения: дегидратация, вызванный голоданием кетоацидоз, вторичные инфекции).

Классическая картина ботулизма включает внезапное развитие симметричных вялых параличей при отсутствии нарушений чувствительности, лихорадки и парестезий. Подозрение на ботулизм — это неотложная ситуация, о которой следует немедленно сообщить по телефону в органы здравоохранения США. Эти организации обеспечивают диагностику, эпидемиологические исследования, а также выдают антитоксин.

Диагноз ботулизма становится несомненным, если удалось доказать присутствие ботулинического токсина в сыворотке крови, а также *C. botulinum* или образуемого ей токсина в раневом отделяемом или кале. *C. botulinum* не относится к нормальной микрофлоре человека, поэтому обнаружение ее у больного с остро развившимися вялыми параличами имеет диагностическое значение. Эпидемиологический диагноз пищевого ботулизма ставится, если удалось выделить *C. botulinum* или ее токсин из пищи, которую употребляли больные.

Некоторое значение при остро возникших вялых параличах имеет электромиография, однако при ботулизме ее результаты непостоянны и могут укладываться в рамки нормы. Отличительным признаком ботулизма служит потенцирование вызванных мышечных потенциалов высокочастотной (50 Гц) стимуляцией — явление инкремента. При младенческом ботулизме в случае клинически явной вялости мышц обнаруживают короткие, низкие, обильные потенциалы моторной единицы (BSAP — brief, small, abundant motor-unit action potentials). Скорость проведения по нерву и функция чувствительных нервов при ботулизме не меняется.

Чтобы диагностировать младенческий ботулизм на ранних стадиях, необходима высокая настороженность врача (табл. 261.1). Даже в наши дни, как и 25 лет назад, самым частым диагнозом при поступлении остается «подозрение на сепсис». Таким образом, если у ранее здорового грудного ребенка в возрасте 2–4 мес. развивается мышечная слабость, которая ведет к нарушению сосания, глотания, дыхания или крика, следует поставить предположительный диагноз младенческого ботулизма. Ценную информацию дает внимательное исследование черепных нервов.

Таблица 261.1

Дифференциальная диагностика младенческого ботулизма

Диагноз при поступлении	Окончательный диагноз
Подозрение на сепсис	Синдром Гийена–Барре
Пневмония	Миастения
Дегидратация	Нарушения метаболизма аминокислот
Вирусный энцефалит	Гипотиреоз
Гипотония неизвестной этиологии	Отравление лекарственными средствами и наркотиками
Запор	Стволовой энцефалит
Задержка развития	Отравление тяжелыми металлами (свинец, мышьяк)
Болезнь Верднига–Гоффманна	Полиомиелит
	Вирусный полиневрит
	Болезнь Гиршспрунга
	Метаболическая энцефалопатия
	Недостаточность среднецепочечной ацетил-КоА-дегидрогеназы

Дифференциальная диагностика. Больным ботулизмом часто ставят ошибочные диагнозы, в большинстве случаев — синдрома Гийена–Барре, миастении или заболевания ЦНС (см. ниже). В США вероятность того, что причина нескольких случаев остро возникших вялых параличей — ботулизм, гораздо выше возможности синдрома Гийена–Барре, отравления или полиомиелита. В отличие от вялых параличей другой этиологии, при ботулизме на первый план выходит поражение черепных нервов, а слабость и гипотония мышц ниже уровня шеи выражена гораздо слабее; кроме того,

при ботулизме параличи симметричные, чувствительные нервы не страдают.

Дифференциальная диагностика пищевого и раневого ботулизма:

- Воспалительная миопатия.
- Гипермагниемия.
- Гипокальциемия.
- Гипотиреоз.
- Клещевой энцефалит.
- Менингит.
- Миастения.
- Неукротимая рвота беременных.
- Осложнения сахарного диабета.
- Острый гастроэнтерит.
- Отравление окисью углерода.
- Отравление фосфорорганическими соединениями.
- Паралич, вызванный аминогликозидами.
- Полиомиелит.
- Психические болезни.
- Синдром Гийена–Барре.
- Травма гортани.
- Черепно-мозговая травма.
- Чрезмерное физическое напряжение.
- Энцефалит.

Ряд дополнительных диагностических процедур позволяет быстро исключить ботулизм как причину паралича. Так, СМЖ при ботулизме не изменена, но при многих заболеваниях ЦНС ее параметры отклоняются от нормы. При синдроме Гийена–Барре содержание белка в СМЖ повышается (этот признак отсутствует на ранних стадиях). Лучевые методы исследования позволяют выявить кровоизлияния, воспаление и опухоли головного и спинного мозга, а также органов грудной клетки. Введение эдрофония хлорида позволяет быстро устранить проявления паралича при миастении и у некоторых больных ботулизмом. Внимательный осмотр кожи, особенно волосистой части головы, помогает обнаружить прикрепившегося клеща, который служит причиной паралича при клещевом энцефалите. Если подозревается отравление фосфорорганическими веществами, тактика должна быть как можно более активной, поскольку существуют антидоты (оксимы), кроме того, возможны массовые поражения людей, у некоторых из которых симптомы еще не появились. Проведение прочих исследований отнимает несколько дней. К ним относятся посев кала на *Campylobacter jejuni* (частая причина синдрома Гийена–Барре), выявление аутоантител (этиологический фактор миастении, синдрома Ламберта–Итона и Гийена–Барре).

Лечение. Врачебная тактика основана на трех принципах: 1) характерный признак ботулизма — нарастающая утомляемость при повторной физической нагрузке; 2) осложнение легче предупредить, чем лечить; 3) необходима поддержка функции жизненно важных органов. Первый принцип в основном применим к приему пищи и дыханию. Больной должен находиться в определенном положении, которое предупреждает обструкцию дыхательных путей и облегчает работу дыхательных мышц. Больного укладывают на спину на жесткую кровать с боковыми решетчатыми стенками, причем головной конец приподнимают на 30°. В этом положении органы брюшной полости, а вместе с ними и диафрагма смещаются вниз, улучшается механика дыхания. Нельзя приподнимать голову и туловище больного за счет прогибания кровати посредине, поскольку тогда гипотоничная грудная клетка сместится по направлению к брюшной полости и затруднит дыхание. Под шею подкладывают матерчатый валик, чтобы отклонить голову назад — благодаря этому секрет стекает по задней стенке глотки и не попадает в гортань.

Примерно 50% больных необходима интубация трахеи; лучше выполнить данную процедуру заблаговременно. Показания к интубации включают нарушения глотательного и кашлевого рефлексов, а также прогрессирующую обструкцию дыхательных путей секретом. Если интубация выполнена тщательно (особо важное значение имеет правильный выбор диаметра трубки), состояние больного внимательно контролируется и он находится в правильном положении, то трубка может находиться в трахее месяцами без угрозы подскладочного стеноза или необходимости в трахеостомии.

Детей кормят через назогастральный или назоеюнальный зонд до тех пор, пока сила и координация мышц рта и глотки не восстановятся; после этого переходят на грудное вскармливание или кормление из бутылочки. Наилучшей пищей для грудных детей служит сцеженное грудное молоко, поскольку его компоненты (sIgA, лактоферрин, лейкоциты и др.) усиливают иммунитет. Зондовое питание также позволяет скорее восстановить перистальтику — неспецифический, но крайне важный фактор элиминации *C. botulinum* из кишечника. Парентеральное питание нежелательно, по-

скольку оно сопряжено с риском инфицирования и лишено преимуществ зондового питания.

При неосложненном младенческом и пищевом ботулизме антибактериальные средства не показаны, поскольку ботулинический токсин в основном локализуется внутри бактерий и выделяется в просвет кишки при их гибели и лизисе. Антибактериальные средства используются для борьбы с вторичными инфекциями; их также назначают, если специфические антитела не вводились. Предпочтительны средства, не действующие на клостридии, например триметоприм/сульфаметоксазол. Аминогликозиды противопоказаны, поскольку они потенцируют действие ботулинического токсина на нервно-мышечные синапсы. Раневой ботулизм, напротив, требует активного лечения антибактериальными средствами и антитоксином — тактика аналогична применяющейся при столбняке (см. гл. 262). Разрешенный в настоящее время к применению при пищевом и раневом ботулизме антитоксин получают из сыворотки лошадей, поэтому он может вызывать сывороточную болезнь, аллергические реакции. Повышенная чувствительность к лошадиным белкам может сохраняться пожизненно, поэтому антитоксин у детей используют по строгим показаниям.

Разработано средство для специфического лечения младенческого ботулизма — BIG-IV (*человеческий ботулинический антитоксин*, ранее известный как противоботулинический иммуноглобулин человека для внутривенного введения). Безопасность и эффективность BIG-IV были доказаны в калифорнийском рандомизированном двойном слепом исследовании, которое длилось 5 лет. BIG-IV сокращает среднюю продолжительность пребывания в стационаре с 5,5 до 2,5 нед., а также снижает затраты на госпитализацию каждого больного приблизительно на 70 000 долларов. Введение BIG-IV необходимо начинать как можно раньше. Больных более старшего возраста с подозрением на пищевой, раневой или ингаляционный ботулизм можно лечить лошадиной противоботулинической сывороткой.

Поскольку чувствительность не нарушается, слуховая, тактильная и зрительная стимуляция оказывает на больных благотворное влияние. Крайне важно поддерживать активность дыхательного центра, поэтому средства, угнетающие ЦНС (такие, как метоклопрамид), противопоказаны. Справиться с длительным запором помогают обильное питье и размягчающие слабительные, такие как лактулоза; слабительные с другим механизмом действия назначать нельзя. При пищевом и младенческом ботулизме возбудитель и его токсин выделяются с фекалиями, поэтому при обращении с ними необходимо соблюдать осторожность. Тяжелый ботулизм может осложниться параличом мочевого пузыря. Чтобы добиться полного опорожнения мочевого пузыря в таких случаях, больной, находясь в сидячем положении, должен надавить над лобком. Данный прием снижает риск инфекции мочевых путей. Семье больного требуется психологическая, а порой и финансовая поддержка, особенно если выздоровление затягивается.

Осложнения. Врач должен ознакомиться со списком осложнений, перечисленных ниже. Все они развиваются в стационаре, некоторые из них ятрогенные. Таким образом, у больных в критическом состоянии, которые должны провести недели и месяцы на ИВЛ, осложнения разовьются неизбежно. «Рецидивы» у грудных детей — обычно следствие преждевременной выписки из стационара, невыявления сопутствующих заболеваний (например, пневмонии) или добавочной токсинемии.

Осложнения младенческого ботулизма:

- Аспирация.
- Гранулема трахеи.
- Инфекции мочевых путей.
- Напряженный пневмоторакс.
- ОРДС.
- Перелом бедренной кости.
- Пневмония.
- Подскладочный стеноз гортани.
- Псевдомембранозный колит.
- Рецидивирующие ателектазы.
- Сепсис.
- Синдром неадекватной секреции АДГ.
- Смещение или закупорка эндотрахеальной трубки.
- Средний отит.
- Судороги, вызванные гипонатриемией.
- Трансфузионные реакции.
- Трахеит.

Прогноз. Когда регенерирующие нервные окончания индуцируют образование новых синапсов, нервно-мышечная передача восстанавливается. В отсутствие осложнений, особенно связанных с гипоксией, младенческий ботулизм завершается полным выздоровлением. Если сыворотка не вводилась,

то продолжительность госпитализации при младенческом ботулизме в среднем составляет 1 мес. (на нее сильно влияет тип токсина; так, при ботулизме, вызванным токсином типа В, средняя продолжительность госпитализации равняется 3,7 нед., а при вызванном токсином типа А — 5,6 нед.). В США летальность при младенческом ботулизме менее 1%. Летальность при пищевом и раневом ботулизме зависит от возраста: чем больной моложе, тем она ниже. У некоторых взрослых после ботулизма остается хроническая усталость и слабость. После младенческого ботулизма возрастает частота косоглазия, поэтому такие дети нуждаются в регулярных осмотрах окулиста.

Профилактика. Лучший метод профилактики пищевого ботулизма — соблюдение санитарно-гигиенических норм во время приготовления пищи в домашних условиях (использование скороварок, добавка кислоты); кроме того, не следует употреблять блюда, доброкачественность которых вызывает сомнения; все заготовленные впрок домашние продукты перед употреблением необходимо нагревать до 85 °С в течение 5 мин. Чтобы избежать раневого ботулизма, следует отказаться от парентерального введения наркотиков; загрязненные раны промывают, подвергают хирургической обработке и назначают антибиотики.

По всей видимости, при младенческом ботулизме в большинстве случаев заражение происходит в результате вдыхания и проглатывания спор клостридий, следовательно, эту форму ботулизма предотвратить невозможно. Тем не менее доказано, что одним из источников спор *C. botulinum* служит мед; поэтому не следует давать мед детям до 1 года. Кукурузный сироп тоже считался источником спор *C. botulinum*, однако последние исследования опровергли это мнение. Грудное вскармливание замедляет развитие младенческого ботулизма и уменьшает риск внезапной смерти.

Литература

Arnon S. S., Schechter R., Inglesby T. V. et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA 2001; 285: 1059–70.

Arnon S. S., Damus K., Thompson B. et al. Protective role of human milk against sudden death from infant botulism. J Pediatr 1982; 100: 568–73.

Arnon S. S., Werner S. B., Faber H. K. et al. Infant botulism in 1931. Discovery of a misclassified case. Am J Dis Child 1979; 133: 580–2.

Fenicia L., Franciosa G., Pourshaban M. et al. Intestinal toxemia botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. Clin Infect Dis 1999; 29: 1381–7.

Hatheway C. L., McCroskey L. M. Examination of feces and serum for diagnosis of infant botulism in 336 patients J Clin Microbiol 1987; 25: 2334–8.

Long S. S., Gajeweski J. L., Brown L. W. et al. Clinical, laboratory, and environmental features of infant botulism in southeastern Pennsylvania. Pediatrics 1985; 75: 935–41.

Puig de Centorbi O., Centorbi H. J., Demo N. et al. Infant botulism during a one year period in San Luis, Argentina. Zentralbl Bakteriol 1998; 287: 61–6.

Schreiner M. S., Field E., Ruddy R. Infant botulism. A review of 12 years' experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Pediatrics 1991; 87: 159–65.

Shapiro R. L., Hatheway C., Swerdlow D. L. Botulism in the United States: A clinical and epidemiological review. Ann Intern Med 1998; 129: 221–8.

Werner S. B., Passaro D., McGee J. et al. Wound botulism in California, 1951–1998: Recent epidemic in heroin injectors. Clin Infect Dis 2000; 31: 1018–24.

Глава 262
Столбняк[1]

Стефен С. Арнон (Stephen S. Arnon)

Этиология. Столбняк — это острое заболевание, характеризующееся спастическим параличом (*тризм*). Причиной столбняка служит нейротоксин, выделяемый *Clostridium tetani*. Данная бактерия представляет собой подвижную грамположительную спорообразующую палочку. Споры располагаются терминально, что придает *C. tetani* вид барабанной палочки или теннисной ракетки. В природе *C. tetani* обитает в почве, пыли и ЖКТ разных видов животных. Споры выдерживают кипячение, но не автоклавирование; вегетативные формы уничтожаются антибиотиками, высокой температурой и дезинфицирующими средствами. В отличие от большинства клостридий для *C. tetani* не характерна инвазия в ткани. Заболевание вызывается единственным токсином, *тетаноспазмином*, который чаще называют столбнячным токсином. Столбнячный токсин — один из сильнейших ядов,

[1] Все материалы данной главы представляют собой общественное достояние, за исключением любых заимствованных рисунков и таблиц.

уступающий лишь ботулиническому токсину: летальная доза для человека составляет 10^{-6} мг/кг.

Эпидемиология. Столбняк встречается во всех странах мира, он широко распространен в 90 развивающихся странах, однако заболеваемость существенно отличается. Самая распространенная форма — столбняк новорожденных (пупочный), ежегодно уносит жизни примерно 500 тыс. детей из-за того, что их матери не иммунизированы. Примерно 80% этих смертей происходит в 12 тропических странах Азии и Африки. От столбняка, развившегося после родов, абортов или операций, в мире ежегодно умирает 15–30 тыс. неиммунизированных женщин. В США регистрируется примерно 50 случаев столбняка в год; большинство заболевших — люди старше 60 лет, но встречаются и дети 1–2 лет, а также новорожденные. Протективный иммунитет отсутствует примерно у 20% детей 10–16 лет. За последнее десятилетие в США столбняк поражал в основном тех детей, которые не подвергались иммунизации из-за возражений родителей.

Столбняк (кроме столбняка новорожденных) развивается в основном после травм, особенно проникающих и причиненных загрязненным предметом (гвоздем, щепкой, осколком стекла, нестерильной иглой для инъекций). Распространенность столбняка, связанного с парентеральным введением наркотиков, возрастает. Изредка развитию столбняка предшествуют укусы животных, абсцессы (включая периодонтит), пирсинг, длительно незаживающие язвы кожи, ожоги, открытые переломы, отморожения, гангрена, операции на кишечнике, ритуальное нанесение татуировок, укусы насекомых и женское обрезание. Столбняк также может возникнуть при использовании инфицированного шовного материала и после внутримышечных инъекций, особенно после введения хинина больным малярией, устойчивой к хлорохину.

Патогенез. Столбняк развивается после того, как попавшие в поврежденные ткани споры прорастают, бактерии размножаются в среде с низким окислительно-восстановительным потенциалом и начинают продуцировать токсин. Токсин закодирован в плазмидных генах, он выделяется после гибели и лизиса бактерий. Столбнячный токсин, как и ботулинический, — это простой белок с молекулярной массой 150 кДа, который состоит из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепей, соединенных единственной дисульфидной связью. Столбнячный токсин связывается с нервно-мышечными синапсами и проникает в α-мотонейроны путем эндоцитоза, затем с помощью ретроградного аксонального транспорта достигает цитоплазмы. В седалищном нерве скорость такого транспорта составляет 3,4 мм/ч. В спинном мозге токсин покидает мотонейроны и поступает в прилежащие тормозные вставочные нейроны, где подавляет выделение ГАМК. Таким образом, столбнячный токсин блокирует нормальное ингибирование функции мышц-антагонистов — основу произвольных координированных движений. В таких мышцах наступает максимальное сокращение. Вегетативная иннервация при столбняке тоже становится нестабильной.

Исключительная сила столбнячного токсина объясняется его ферментативным действием. Легкая цепь столбнячного токсина (и ботулинического) — это цинксодержащая эндопротеаза, субстратом которой служит *синаптобревин*, который позволяет синаптическим пузырькам сливаться с терминальной мембраной. Тяжелая цепь токсина отвечает за его связывание и проникновение внутрь клетки.

C. tetani несвойственна инвазия, поэтому выделяющие токсин вегетативные формы остаются в ране на том же месте. Местных воспалительных изменений может и не быть, это зависит от сопутствующей микрофлоры.

Клинические проявления. Столбняк может быть генерализованным (наиболее распространенная форма) или местным. В типичных случаях инкубационный период длится 2–14 дней, но может затягиваться и на месяцы. Первым специфическим проявлением *генерализованного столбняка* в 50% случаев становится *тризм* — спазм жевательных мышц. Самые ранние симптомы включают головную боль, беспокойство и раздражительность. Позднее к ним часто присоединяется ригидность мышц, затрудняющая жевание и глотание, а также болезненные спазмы мышц шеи. Так называемая *сардоническая улыбка* (*risus sardonicus*) возникает вследствие спазма лицевых мышц. Когда судороги распространятся на мышцы брюшной стенки, поясницы и бедер, развивается *опистотонус*: тело выгибается в виде арки, больной касается кровати только затылком и пятками. В основе опистотонуса лежит неослабевающее сокращение всех мышц-антагонистов (на ощупь они приобретают *деревянную плотность*). Спазм мышц гортани и дыхательных мышц ведет к обструкции дыхательных путей и ги-

поксии. Поскольку столбнячный токсин не влияет на чувствительные нервы и корковые функции, больной остается в сознании, ощущает чрезвычайно сильную боль и страх перед следующим приступом судорог. Судороги при столбняке характеризуются внезапным и сильным тоническим сокращением мышц; кулаки стискиваются, руки сгибаются и приводятся, ноги переразгибаются. Длительность судорог составляет от нескольких секунд до нескольких минут, между приступами мышцы несколько расслабляются. Без лечения столбняк прогрессирует, приступы судорог начинают следовать почти непрерывно, что очень изматывает больного. Приступ судорог провоцируется малейшими зрительными, слуховыми или тактильными раздражителями. Спазм сфинктера мочевого пузыря ведет к болезненному мочеиспусканию или задержке мочи. Дефекация тоже может затрудняться. Характерное проявление столбняка — подъем температуры тела до 40 °С, который связан с повышенным метаболизмом в спазмированных мышцах. Нарушения вегетативной иннервации включают тахикардию, аритмии, непродолжительные подъемы АД, потливость и спазм кожных сосудов. Обычно в течение 1-й недели мышечные спазмы нарастают, в течение 2-й — остаются на одном уровне, а в последующие 1–4 нед. постепенно исчезают.

Столбняк новорожденных, как правило, развивается на 3–12-й день жизни и проявляется прогрессирующими расстройствами сосания и глотания; ребенок плачет от голода. К этому присоединяются паралич или малоподвижность, ригидность и спазмы мышц; опистотонус наблюдается не всегда. Культя пуповины нередко загрязнена, в том числе калом, покрыта свернувшейся кровью или гнойным отделяемым. Иногда патологии при осмотре культи пуповины обнаружить не удается.

Местный столбняк проявляется болезненными спазмами мышц, прилежащих к ране. Впоследствии столбняк генерализируется. *Головной, или бульбарный, столбняк* — редкая форма, при которой в первую очередь судороги возникают в бульбарных мышцах. Заражение связано с инородными телами или ранениями головы, а также со средним отитом. Бульбарный столбняк характеризуется сужением глазных щелей, поворотом глазных яблок в сторону, тризмом, сардонической улыбкой, спастическим параличом языка и мышц глотки.

Диагностика. Проявления столбняка — одни из самых ярких в медицине, поэтому диагноз можно поставить клинически. В типичном случае у неиммунизированного ребенка и/или его матери возникает тризм и ригидность других мышц без нарушений чувствительности. В анамнезе имеются травмы или роды в предшествующие 2 нед.

Параметры обычных лабораторных исследований, как правило, в пределах нормы. Лейкоцитоз может быть следствием вторичной раневой инфекции или длительного мышечного спазма. Состав СМЖ в норме. Выраженные мышечные спазмы могут вызвать повышение ВЧД. ЭЭГ и электромиография не имеют диагностического значения. *C. tetani* далеко не всегда обнаруживается при окраске отделяемого из раны по Граму, а высеваемость составляет лишь около 30 %.

Дифференциальная диагностика. Столбняк на стадии развернутых клинических проявлений вряд ли можно спутать с какой-либо иной болезнью. Изолированный тризм наблюдается при окологлоточных и заглоточных абсцессах, периодонтите, изредка при остром энцефалите с поражением ствола мозга. И столбняк, и бешенство могут возникнуть после укуса животного; судороги при бешенстве могут имитировать тризм. Отличительными признаками бешенства служат водобоязнь, выраженная дисфагия, преимущественно клонический характер судорог и плеоцитоз. Гипертонус мышц и генерализованные тонические судороги наблюдаются при отравлении стрихнином, однако тризм при этом возникает редко, а между приступами судорог мышцы обычно полностью расслабляются. Причиной тетании со спазмом мышц гортани, тоническими судорогами кистей и стоп служит гипокальциемия; тризма в этом случае не бывает. В отдельных случаях напоминающие столбняк симптомы могут наблюдаться при эпилепсии, абстинентном синдроме или передозировке наркотиков.

Лечение. Необходимо элиминировать *C. tetani*, создать в ране неблагоприятные для их размножения условия, нейтрализовать свободный токсин и предотвратить рецидивы. Неотъемлемой частью лечения служит борьба с судорогами, поддержание дыхания и других жизненно важных функций, а также облегчение страданий больного.

Чтобы удалить инородное тело и нежизнеспособные ткани, требуется хирургическая обработка раны. Ее необходимо проводить сразу после введения противостолбнячного иммуноглобулина и антибиотиков. Удалять культю пуповины более не рекомендуется.

Как только столбнячный токсин начал свое движение по аксонам, его становится невозможно нейтрализовать противостолбнячным иммуноглобулином. В соответствии с этим, иммуноглобулин необходимо вводить как можно раньше, чтобы нейтрализовать токсин, который диффундирует из раны в кровоток, до того как он свяжется с отдаленными синапсами. Оптимальная доза противостолбнячного иммуноглобулина не определена. Чтобы нейтрализовать токсин, находящийся в кровотоке, достаточно однократного внутримышечного введения 500 МЕ, тем не менее общая доза, по рекомендациям некоторых специалистов, составляет 3000–6000 МЕ. Инфильтрация противостолбнячным иммуноглобулином раны признана бесполезной. Если противостолбнячный иммуноглобулин человека недоступен, можно использовать ВВИГ (в 1 мл содержит 4–90 МЕ противостолбнячного иммуноглобулина) либо лошадиную или бычью противостолбнячную сыворотку. Следует помнить, что оптимальная доза ВВИГ не определена и столбняк не входит в число утвержденных показаний к его применению. Противостолбнячную сыворотку, как правило, вводят в дозе 50 000–100 000 МЕ, $^1/_2$ внутримышечно, $^1/_2$ внутривенно; в некоторых случаях достаточно 10 000 МЕ. Достать противостолбнячную сыворотку в США невозможно. После введения обычных доз противостолбнячной сыворотки примерно у 15% больных развивается сывороточная болезнь, поэтому перед ее использованием выполняют пробу на гиперчувствительность к лошадиным белкам и при необходимости проводят десенсибилизацию. К преимуществам человеческого иммуноглобулина относят бóльший период полувыведения (30 сут) и практически полное отсутствие аллергических реакций и случаев сывороточной болезни. Интратекальное введение противостолбнячного иммуноглобулина (в надежде нейтрализовать токсин, находящийся в спинном мозге) неэффективно.

Антибиотиком выбора остается бензилпенициллин в дозе 100 000 ЕД/кг/сут (внутривенно в 4–6 приемов) в течение 10–14 дней. Это объясняется его высокой активностью против клостридий, а также большой диффузионной способностью; последнее немаловажно, поскольку кровоток в пораженных тканях снижен. У взрослых также применяют метронидазол по 500 мг каждые 8 ч внутривенно; эффективность его такая же, как у бензилпенициллина. При аллергии к пенициллинам назначают эритромицин, а детям старше 8 лет — тетрациклин.

Всем больным с генерализованным столбняком показаны средства, расслабляющие мышцы. К ним, в частности, относится диазепам, который к тому же обладает противосудорожным действием. Начинают с 0,1–0,2 мг/кг каждые 3–6 ч внутривенно; при необходимости дозу корректируют. Как только мышечные спазмы удалось купировать, введение в той же дозе продолжают 2–6 нед., затем ее постепенно уменьшают. Помимо диазепама применяют другие бензодиазепины (например, мидазолам), магния сульфат, аминазин, дантролен и баклофен. Все из них следует использовать только в условиях блока интенсивной терапии, особенно баклофен, при интратекальном введении которого может наступить апноэ из-за паралича мышц. Самая высокая выживаемость при генерализованном столбняке достигается при использовании миорелаксантов (векуроний, панкуроний и др.). Эти препараты вызывают генерализованный вялый паралич, поэтому больной нуждается в ИВЛ. Вегетативные нарушения устраняют с помощью α- и/или β-адреноблокаторов, положительные результаты также дает морфин.

Больного помещают в тихую, темную, уединенную палату. Поскольку судороги провоцируются даже слабыми стимулами, больному назначают седативные средства и оберегают его от лишних звуков, прикосновений и зрительных раздражителей. Проведение любых процедур должно быть плановым и координированным. Интубация трахеи необходима, чтобы предотвратить аспирацию секрета; ее выполняют до того, как разовьется ларингоспазм. Интубация трахеи требуется не всегда. Рядом с неинтубированными больными должен всегда быть набор для трахеотомии. Поскольку интубация трахеи и отсасывание секрета из дыхательных путей легко могут спровоцировать приступ судорог, в тяжелых случаях предпочтительнее трахеостомия (если миорелаксанты не используются). Крайне важны контроль за деятельностью сердечно-сосудистой и дыхательной систем, регулярное отсасывание секрета, а также поддержание водно-электролитного баланса и питательного статуса. Персонал должен уделять особое внимание полости рта, коже, функции мочевого пузыря и кишечника, чтобы избежать развития пролежней, инфекции и запора. Оправдано подкожное профилактическое введение гепарина.

Осложнения. Судороги и тяжелые длительные мышечные спазмы чреваты многими осложнениями. Аспирация с развитием пневмонии может произойти еще до первого врачебного осмотра. Чтобы сохранить проходимость дыхательных путей, нередко требуется интубация трахеи и ИВЛ. Данные мероприятия могут осложниться пневмотораксом и пневмомедиастинумом. Судороги могут привести к разрывам рта или языка, мышечным гематомам или рабдомиолизу с миоглобинурией и ОПН, а также к переломам длинных трубчатых костей и позвоночника. Постоянно существует риск тромбоза вен, ТЭЛА, язв желудка (иногда с кровотечением), паралитической кишечной непроходимости и пролежней. Передозировка миорелаксантов, неотъемлемой составляющей лечения, приводит к ятрогенному апноэ. Нарушение вегетативной регуляции ведет к аритмиям, остановке сердца, нестабильному АД, лабильности температуры тела. Указанные осложнения усугубляются нарушениями ОЦК.

Прогноз. В основе выздоровления лежит регенерация синапсов и восстановление способности мышц расслабляться. Столбняк не сопровождается выработкой токсиннейтрализующих антител, поэтому перед выпиской больным обязательно вводят столбнячный анатоксин.

Прогноз более всего зависит от качества медицинской помощи (поддержание функции жизненно важных органов). Наиболее высока летальность у детей младшего возраста и стариков. К благоприятным прогностическим признакам относятся длительная интубация, нормальная температура тела и локальная форма столбняка. Если тризм развился в пределах недели после травмы либо между развитием тризма и генерализацией мышечных спазмов прошло не более 3 сут, прогноз плохой. Гипоксия головного мозга, в первую очередь у грудных детей, может осложниться церебральным параличом, задержкой умственного развития и поведенческими расстройствами. Смерть в большинстве случаев наступает в течение 1-й недели. Летальность при генерализованном столбняке варьирует от 5 до 35%, при столбняке новорожденных — от менее 10% (при лечении в условиях блока интенсивной терапии) до более 75% (в остальных случаях). При бульбарном столбняке прогноз особенно плохой, поскольку рано нарушается глотание и дыхание.

Профилактика. Столбняк можно предотвратить, особенно если протективный уровень антител в сыворотке составляет > 0,01 ед./мл. Активную иммунизацию начинают с раннего возраста. Комбинированную вакцину (дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, коклюшная вакцина) вводят в 2, 4 и 6 мес. Ревакцинацию проводят в 4–6 лет, затем с 10-летним интервалом, используя дифтерийно-столбнячный анатоксин для взрослых. Иммунизация женщин столбнячным анатоксином предупреждает столбняк новорожденных. ВОЗ проводит кампанию по глобальному искоренению столбняка новорожденных, в ходе которой матерей иммунизируют по меньшей мере двумя дозами столбнячного анатоксина. Первичная иммунизация лиц старше 7 лет включает 3 дозы дифтерийно-столбнячного анатоксина для взрослых, которые вводятся внутримышечно. Вторая доза вводится через 4–6 нед. после первой, а третья — через 6–12 мес. после второй. Внезапное проведение широкомасштабной иммунизации в развивающихся странах может спровоцировать массовую истерию.

Обработка ран. Для профилактики столбняка раненым проводят как активную, так и пассивную иммунизацию (табл. 262.1). Профилактика столбняка — неотъемлемая составляющая лечения травм; конкретные мероприятия зависят от природы травмы, а также от того, проводилась ли пострадавшему вакцинация ранее. Так, столбнячный анатоксин всегда вводят укушенным собаками и другими животными, несмотря на то что *C. tetani* — редкий представитель микрофлоры полости рта у собак. При всех серьезных травмах лицам, которые не получили полного курса вакцинации, показано введение человеческого противостолбнячного иммуноглобулина. Под серьезными травмами подразумевают размозженные, колотые, рваные, огнестрельные раны; раны, загрязненные слюной, почвой или калом; открытые переломы, отморожения и т. п. Если риск столбняка велик (невозможно провести хирургическую обработку раны, имеется массивное бактериальное загрязнение раны, рана нанесена более 24 ч назад и т. д.) внутримышечно вводят 500 МЕ человеческого противостолбнячного иммуноглобулина, в остальных случаях — 250 МЕ. Если человеческий противостолбнячный иммуноглобулин недоступен, используют ВВИГ. Если и его достать невозможно,

внутримышечно вводят 3000–5000 ЕД лошадиной или бычьей противостолбнячной сыворотки (перед введением обязательно выполняют пробу на чувствительность; даже такие дозы могут привести к развитию сывороточной болезни).

Таблица 262.1

Профилактика столбняка при ранениях

Предшествующая иммунизация, дозы	Чистые, мелкие раны		Прочие раны[1]	
	СА[2]	ПИ[3]	СА[2]	ПИ[3]
Неизвестна или число доз менее 3	Да	Нет	Да	Да
Три дозы и более	Нет[4]	Нет	Нет[5]	Нет

Примечание: СА — столбнячный анатоксин; ПИ — противостолбнячный иммуноглобулин.

[1] К ним относятся загрязненные раны, например, калом или слюной; колотые, рваные, огнестрельные, размозженные раны; ожоги и отморожения; раны, проникающие в мышцы, и т. д.

[2] У детей до 7 лет вместо столбнячного анатоксина лучше применять АКДС либо АКДС с субъединичным коклюшным компонентом (если ребенок получил менее 3 доз данных вакцин). Если вакцина против коклюша противопоказана, вводят АДС. Начиная с 7-летнего возраста лучше использовать не столбнячный анатоксин, а АДС для взрослых.

[3] Раненым, инфицированным ВИЧ типа 1, противостолбнячный иммуноглобулин вводят обязательно, независимо от предшествующей иммунизации.

[4] Да, если с момента последнего введения прошло 10 лет и более.

[5] Да, если с момента последнего введения прошло 5 лет и более (в более частых ревакцинациях нет необходимости, кроме того, они сопровождаются повышенной частотой побочных реакций).

Centers for Disease Control. Diphtheria, tetanus, and pertussis: Recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; 40(RR–10): 1–28.

Необходима как можно более ранняя тщательная хирургическая обработка ран, в ходе которой удаляют инородные тела и некротизированные ткани, способные создать анаэробные условия. Вводят столбнячный анатоксин, чтобы стимулировать активный иммунитет; одновременно можно ввести человеческий противостолбнячный иммуноглобулин или противостолбнячную сыворотку (используют разные шприцы и разные места введения). Всем лицам, сведения об иммунизации которых отсутствуют, а также тем, кто не закончил курс иммунизации, показан столбнячный анатоксин (предпочтительно для взрослых). Пострадавшим, получившим полный курс вакцинации, столбнячный анатоксин вводят в следующих случаях:

1) рана незначительная и чистая, но последняя доза анатоксина вводилась более 10 лет назад;
2) рана более серьезная и с момента введения последней дозы анатоксина прошло более 5 лет.

Если хирургическая обработка раны проведена несвоевременно, к активной иммунизации приступают немедленно. Хотя жидкий столбнячный анатоксин вызывает более быстрый иммунный ответ, использование адсорбированного анатоксина ведет к более высокому уровню антител.

Литература

Bennett J., Ma C., Traverso H. et al. Neonatal tetanus associated with topical umbilical ghee: Covert role of cow dung. Int J Epidemiol 1999; 28: 1172–5.

Cook T. M., Protheroe R. T., Handel J. M. Tetanus: A review of the literature. Br J Anaesth 2001; 87: 477–87.

Dyce O., Bruno J. R., Hong D. et al. Tongue piercing: The new «rusty nail»? Head Neck 2000; 22: 728–32.

Fair E., Murphy T. V., Golaz A. et al. Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. Pediatrics 2002; 109: E2.

Farrar J. J., Yen L. M., Cook T. et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 292–301.

Gupta R., Vohra A. K., Madaa V. et al. Mass hysteria among high school girls following tetanus toxoid immunization. Ir J Psychol Med 2001; 18: 90.

Johkura K., Kuroiwa Y., Hara M. Tetanus originating from a benign scalp tumor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 120–3.

Kara C. O., Cetin C. B., Yalcin N. Cephalic tetanus as a result of rooster pecking: An unusual case. Scand J Infect Dis 2002; 34: 64–6.

Kharabsheh S., Al-Otoum H., Clements J. et al. Mass psychogenic illness following tetanus-diphtheria toxoid vaccination in Jordan. Bull WHO 2001; 79: 764–70.

Lee D. C., Lederman H. M. Anti-tetanus antibodies in intravenous gamma globulin: An alternative to tetanus immune globulin. J Infect Dis 1992; 166: 642–5.

McQuillan G., Kruszon-Moran D., Deforrest A. et al. Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 2002; 136: 660–6.

Miranda-Filho D. B., Ximenes R. A., Bernardino S. N. et al. Identification of risk factors for death from tetanus in Pernambuco, Brazil: A case-control study. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000; 42: 333–9.

Patel J. C., Mehta B. C. Tetanus: Study of 8697 cases. Indian J Med Sci 1999; 53: 393–401.

Schiavo G., Matteoli M., Montecucco C. Neurotoxins affecting exocytosis. Physiol Rev 2000; 80: 717–66.

Глава 263

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*

Маргарет К. Фишер
(Margaret C. Fisher)

Диарея, вызванная *Clostridium difficile* (*псевдомембранозный колит, диарея, связанная с приемом антибиотиков*), — основная разновидность больничной диареи. Изредка диарею у больных, получающих антибиотики, вызывают энтеротоксины *Staphylococcus aureus* или *Clostridium perfringens*.

Этиология. *C. difficile* — это спорообразующая грамположительная палочка, распространенная повсеместно. Данный микроорганизм способен выделять два токсина: *токсин А* (*энтеротоксин*) воздействует на слизистую оболочку кишечника и вызывает диарею, *токсин В* (*цитотоксин*) в низких дозах увеличивает проницаемость сосудов, а в высоких — вызывает гибель экспериментальных животных. Подавляющее большинство штаммов *C. difficile* продуцирует либо оба токсина, либо ни одного.

Эпидемиология. *C. difficile* вызывает диарею у больных, получающих антибиотики. У детей с патологией микрофлоры кишечника псевдомембранозный колит может развиться даже без предшествующей антибиотикотерапии. Псевдомембранозным колитом может осложниться применение любого антибиотика, однако большинство случаев связано с использованием пенициллинов, цефалоспоринов широкого спектра действия и клиндамицина.

Новорожденные нередко колонизируются *C. difficile* в первую неделю жизни. Колонизацию *C. difficile* обнаруживают примерно у 50% здоровых детей первого года жизни. Многие из данных штаммов продуцируют токсины. К 2 годам жизни частота колонизации снижается до 1–3% (показателя, характерного для взрослых). Псевдомембранозный колит может возникать у детей любого возраста, однако по неизвестным причинам дети до 6 мес. поражаются редко. Частота псевдомембранозного колита достигает пика у детей от 6 мес. до 2 лет. Носительство не увеличивает риска псевдомембранозного колита, если таким детям не назначают антибиотики.

Патогенез. Нормальная микрофлора кишечника обладает защитным свойством. Главным фактором риска псевдомембранозного колита служит прием антибиотиков, которые угнетают нормальную микрофлору, но не *C. difficile*. К псевдомембранозному колиту также предрасполагают любые процессы, подавляющие нормальную микрофлору кишечника (например, отнятие ребенка от груди, противоопухолевая химиотерапия) или перистальтику (операции на кишечнике и др.).

Токсин А связывается со специфическим рецептором на микроворсинках каемчатого эпителия. Место связывания токсина В не определено. Оба токсина проникают в клетку, после чего изменяют белки таким образом, что клетка гибнет. Воспалительный ответ сопровождается диареей и образованием *псевдомембран*. Антитела к токсинам препятствуют их связыванию с клетками, а следовательно, предупреждают развитие псевдомембранозного колита или облегчают его течение.

Клинические проявления. Клиническая картина разнообразна. У детей младшего возраста нередко встречается бессимптомная колонизация. Заболевание чаще всего протекает в двух формах: легкая диарея, которая проходит самостоятельно, либо обильная водянистая диарея, содержащая скрытую кровь. Классическая картина псевдомембранозного колита состоит из диареи со слизью и кровью, лихорадки, схваткообразной боли в животе, тошноты и рвоты. Заболевание может развиться через несколько недель после антибиотикотерапии и длиться также несколько недель. Очень тяжелый колит развивается у детей, получающих противоопухолевую химиотерапию; описано несколько сходных случаев у детей с муковисцидозом. Изредка *C. difficile* вызывает поражение тонкой кишки, бактериемию и образование абсцессов.

Диагностика. Окончательный диагноз ставят после выделения *C. difficile* или ее токсина из кала.

Псевдомембранозный колит следует предполагать у всех взрослых больных с диареей (жидким или неоформленным стулом чаще 3 раз в сутки) либо с болью в животе, которые получали антибиотики в пределах 2 мес. до этого, а также у тех, у кого диарея возникла в течение 3 сут от госпитализации.

Как правило, для диагностики используют исследование однократно взятого образца кала на токсин *C. difficile*. Профильтрованную взвесь кала

вносят в культуру клеток, чтобы выявить цитотоксичность. Данный метод считается эталонным, но он трудоемок и занимает 24–48 ч, поэтому многие лаборатории перешли на использование ИФА (при этом определяются токсины А и В либо только А). Исследование на оба токсина увеличивает число положительных результатов. Посев кала на *C. difficile* отнимает много времени и не позволяет различить токсигенные и нетоксигенные штаммы. У детей до 1 года результаты положительного посева на *C. difficile* или исследования на ее токсины оценивают, опираясь на клиническую картину.

При ректороманоскопии или колоноскопии обнаруживают псевдомембранозные узелки и бляшки, характерные для токсического колита. Лейкоциты присутствуют в кале примерно 50% больных, нередко выявляется видимая кровь.

Лечение. Первым и важнейшим шагом является отмена антибиотиков, если это возможно. Большинство больных также нуждаются в коррекции водно-электролитного баланса. Если колит тяжелый, либо вышеперечисленные мероприятия имеют лишь частичный успех, либо антибиотики отменить невозможно, внутрь назначают метронидазол (20–40 мг/кг/сут в 3–4 приема) или ванкомицин (25–40 мг/кг/сут в 4 приема) на 7–10 дней. У детей предпочтительнее использовать метронидазол: он дешевле, высокоэффективен и не повышает риска возникновения устойчивых к ванкомицину *Enterococcus spp.* (последнее обстоятельство наиболее важно у госпитализированных или находящихся в интернатах детей — см. гл. 239).

Прогноз. Эффективность первого курса лечения превышает 95%, но у 5–30% больных псевдомембранозный колит рецидивирует обычно в течение 1–2 нед. В таких случаях обычно эффективен повторный курс лечения по той же программе. У отдельных больных наблюдаются множественные рецидивы, ответ на лечение длится недолго. Этим больным внутрь назначают холестирамин, бацитрацин или иммуноглобулин. Микрофлору кишечника пытаются улучшить с помощью приема внутрь лактобактерий или пекарских дрожжей; бактериальные препараты также вводят через зонд или в клизме. Ни один из этих методов не является универсально эффективным.

Профилактика. *C. difficile* часто проникает в организм в больнице или детском учреждении. Споры *C. difficile* устойчивы к высушиванию и некоторым дезинфицирующим средствам, они часто присутствуют в ванных, а также в помещениях, где проводится смена пеленок. Электронные термометры легко загрязняются данными спорами; ряд больничных вспышек псевдомембранозного колита был связан с использованием электронных термометров. Профилактика псевдомембранозного колита включает тщательное мытье рук и уборку помещений, контактную изоляцию, а также ответственный подход к использованию антибиотиков.

Литература

Jacobs A., Barnard K., Fishel R. et al. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. Medicine 2001; 80: 88–101.

Jernigan J. A., Siegman-Igra Y., Guerrant R. C. et al. A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 494–9.

Johnson S., Gerding D. N. Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 26: 1027–36.

Kyne L., Farrell R. J., Kelly C. P. Clostridium difficile. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30: 753–77.

Markowitz J. E., Brown K. A., Mamula P. et al. Failure of single-toxin assays to detect *Clostridium difficile* infection in pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2688–90.

Mylonakis E., Ryan E. T., Calderwood S. B. Clostridium difficile-associated diarrhea. A review. Arch Intern Med 2001; 161: 525–33.

Rivlin J., Lerner A., Augarten A. et al. Severe *Clostridium difficile-associated* colitis in young patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1998; 132: 177–9.

Глава 264

Прочие анаэробные инфекции

Маргарет К. Фишер
(Margaret C. Fisher)

Анаэробные бактерии — наиболее многочисленные бактерии, колонизирующие человека. Анаэробы присутствуют в почве и входят в состав нормальной микрофлоры всех животных, при этом они относительно редко вызывают инфекции. Анаэробы полностью или частично не переносят кислорода.

Способность выживать в присутствии кислорода сильно разнится. Большинство микроорганизмов относится к *факультативным анаэробам*, т. е. способно существовать в присутствии кислорода, но лучше растет при его пониженном содержании. *Облигатные анаэробы* не выдерживают никакого присутствия кислорода.

Очаг анаэробной инфекции, как правило, находится вблизи слизистых оболочек, микрофлора которых содержит анаэробные бактерии. Оптимальные условия для размножения анаэробов создаются при низком содержании кислорода. Таким образом, идеальными местами для анаэробной инфекции служат ткани, лишенные сосудов или раздавленные. Часто в рану попадают как анаэробные, так и аэробные микроорганизмы, но за местное распространение инфекции и бактериемию, как правило, отвечают более вирулентные аэробы. Формирование абсцесса занимает от нескольких дней до нескольких недель; обычно в его образовании участвуют и аэробы, и анаэробы. В качестве примеров таких инфекций можно привести аппендицит и абсцессы (аппендикулярный, параректальный, перитонзиллярный, заглоточный, окологлоточный, абсцесс легкого и периодонтит). Септический тромбофлебит, которым может осложняться аппендицит, хронические синусит, фарингит или средний отит, предоставляет инфекции путь к жизненно важным органам — печени, легким и мозгу.

Анаэробная инфекция вызывается эндогенной флорой. Для развития инфекции необходимо сочетание нарушенных анатомических барьеров, сниженной жизнеспособности тканей, изменений эндогенной флоры, снижения иммунитета и факторов вирулентности анаэробных бактерий.

Факторы вирулентности включают капсулу, токсины, ферменты и жирные кислоты.

Клинические проявления. Локализация анаэробных инфекций может быть самой различной (табл. 264.1). Анаэробы проявляют синергизм с аэробами. Анаэробные инфекции почти всегда вызываются полимикробной флорой, в которую входят и аэробы.

Инфекции ЦНС. Менингит редко вызывается анаэробной флорой. Такой менингит развивается у новорожденных или как осложнение инфекций уха и шеи, вызванных *Fusobacterium spp.* (синдрома Лемьера). При абсцессе мозга и субдуральной эмпиеме флора обычно полимикробная, однако анаэробы обнаруживаются в большинстве случаев. Как правило, абсцесс мозга возникает вследствие распространения инфекции из синусов, среднего уха или легких.

Верхние дыхательные пути. Дыхательные пути колонизированы как аэробами, так и анаэробами. Анаэробные бактерии вовлечены в развитие хронических синуситов, хронического среднего отита, перитонзиллярных инфекций, окологлоточных и заглоточных абсцессов, а также инфекций пародонта. Анаэробные инфекции пародонта, как правило, поражают больных, не соблюдающих гигиену полости рта, а также больных с гиперплазией десен, вызванной лекарственными средствами. *Ангина Венсана* — молниеносная некротизирующая инфекция десен и дна полости рта, проявляется болью, гнилостным запахом изо рта и образованием псевдомембран. Ангина Людвига — это угрожающая жизни флегмона подъязычного и подчелюстного клетчаточных пространств, которая быстро распространяется на шею и может вызвать обструкцию дыхательных путей.

Синдром Лемьера, или *возникший после ангины сепсис*, — это гнойная инфекция латерального глоточного пространства с септическим тромбофлебитом яремной вены, которая приводит к появлению гнойных очагов в легких и/или ЦНС. Синдром Лемьера проявляется отеком шеи, болью, тризмом, дисфагией и тяжелой интоксикацией. Наиболее частый возбудитель — *Fusobacterium necrophorum*; флора обычно полимикробная.

Инфекции нижних дыхательных путей. Анаэробные абсцессы легкого, эмпиема и пневмония, как правило, возникают у детей с нарушениями глотания (у них повышена частота или объем аспирации) либо с инородными телами, вызывающими окклюзию дыхательных путей. У всех детей и взрослых аспирация происходит во сне или в бессознательном состоянии. В большинстве случаев реснитчатому эпителию и фагоцитам удается удалить попавшие в дыхательные пути частицы и микробов. При большом объеме или частоте аспирации, а также при наличии инородного тела, блокирующего удаление секрета, механизмы очистки легких не справляются и возникает инфекция.

Инфекции брюшной полости. ЖКТ на всем протяжении колонизирован анаэробами. Плотность микроорганизмов наивысшая в толстой кишке, где соотношение анаэробов и аэробов близко к 1000:1. Повреждение кишечной стенки ведет к попаданию кишечной флоры в полость брюшины и перитони-

Таблица 264.1

Инфекции, вызываемые анаэробными бактериями

Локализация инфекции	Факторы риска	Анаэробные бактерии[1]
ЦНС		
Абсцесс мозга Субдуральная эмпиема Эпидуральный абсцесс	Контактное распространение инфекции при синуситах, среднем отите, мастоидите	(Полимикробная микрофлора) *B. fragilis*[2] *Fusobacterium spp. Peptostreptococcus spp.* *Veillonella spp.*
Верхние дыхательные пути		
Периодонтит Ангина Людвига (флегмона подъязычно-подчелюстного пространства) Некротизирующий гингивит (стоматит Венсана) Хронический отит/мастоидит/синусит Перитонзиллярный абсцесс Заглоточный абсцесс	Несоблюдение гигиены полости рта Лекарственные средства, вызывающие гиперплазию десен	*Fusobacterium spp.* *Peptostreptococcus spp.* *P. melaninogenica*
Нижние дыхательные пути		
Аспирационная пневмония Некротизирующий пневмонит Абсцесс легкого Эмпиема плевры	Заболевание пародонта Обструкция бронхов Нарушение глотания или сознания	(Полимикробная флора) *P. melaninogenica* *B. intremedius* *Fusobacterium spp.* *Peptostreptococcus spp.* *Eubacterium spp., B. fragilis, Veilonella spp.*
Брюшная полость		
Абсцесс Вторичный перитонит	Аппендицит Проникающая травма (в первую очередь, толстой кишки)	(Полимикробная флора) *B. fragilis* Прочие бактероиды *Clostridium spp.* *Peptostreptococcus spp.* *Eubacterium spp.* *Fusobacterium spp.*
Женские половые органы		
Абсцесс большой железы преддверия Тубоовариальный абсцесс Эндометрит Флегмона таза или тромбофлебит Сальпингит Хориоамнионит Инфицированный аборт	Вагиноз Внутриматочные контрацептивы	*B. fragilis* *B. bivius* *Clostridium spp.* *Peptostreptococcus spp.* *Mobilincus spp.* *Actinomyces spp.*
Кожа и мягкие ткани		
Флегмона Парапроктит Газовая гангрена Некротизирующий фасцит Симбиотическая гангрена Миланн	Пролежни Раны брюшной полости Эпителиальный копчиковый ход Травмы Укусы человека и животных Иммунодефицит или нейтропения	Зависит от локализации и загрязнения микрофлорой рта или кишечника *Clostridium perfringens* (газовая гангрена) *Bacteroides spp.* *Fusobacterium spp.* *Clostridium tertium* *C. septicum* Анаэробные стрептококки
Бактериемия		
	Вторично на фоне инфекций брюшной полости, абсцессов, газовой гангрены или некротического фасцита	*B. fragilis* *Clostridium spp.* Анаэробные стрептококки

[1] Инфекции могут вызываться также аэробной или смешанной (аэробной и анаэробной) микрофлорой: в абсцессе мозга могут присутствовать микроаэрофильные стрептококки; в инфекциях брюшной полости могут участвовать грамотрицательные энтеробактерии и энтерококки; микрофлора при сальпингите может включать *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*.

[2] *Bacteroides fragilis* обычно обнаруживается при инфекциях, локализующихся ниже диафрагмы (исключение — абсцесс мозга).

ту (в его развитии участвуют как анаэробы, так и аэробы). Бактериемия, вызванная аэробами, возникает рано. Поскольку брюшина создает барьер вокруг очага инфекции, формируется абсцесс, содержащий анаэробную и аэробную флору. Абсцессы печени у детей наблюдаются редко. К предрасполагающим заболеваниям относятся аппендицит, воспалительные заболевания кишечника и болезни желчных путей. У детей со злокачественными опухолями, которым проводится химиотерапия, часто повреждается слизистая оболочка кишечника. В результате бактерии проникают в ткани. Тифлит или некротизирующий колит вызывается смешанной кишечной флорой и обычно начинается с ободочной кишки. Типичные проявления: боль в животе, диарея, лихорадка и вздутие живота. Средства, применяющиеся для эмпирического лечения при лихорадке и нейтропении, могут не действовать на анаэробов, вызвавших тифлит.

Инфекции половых органов. В развитии инфекций женских половых органов обычно участвуют анаэробы. При воспалительных заболеваниях органов таза, в частности при формировании тубоовариальных абсцессов, нередко обнаруживается смешанная аэробная и анаэробная микрофлора. Вагинит может быть проявлением чрезмерной пролиферации анаэробов. Анаэробы часто становятся причиной хориоамнионита и преждевременных родов, а также могут вызывать бактериемию у новорожденного. В большинстве случаев бактериемия новорожденных преходящая, но может осложняться инвазивной инфекцией.

Инфекции кожи и мягких тканей. Анаэробные инфекции кожи развиваются в местах укусов, пролежней, внедрения инородных тел или недостаточного кровоснабжения. При укусах животных и человека микрофлора полости рта и кожи проникает в подкожную клетчатку. В состав микрофлоры полости рта входят анаэробы, однако большинство клинически значимых инфекций вызывается более вирулентными аэробами (см. т. 1, гл. 70). Распространенность инфекции зависит от размера укуса и наличия раздавливания тканей.

Некротический миозит (*газовая гангрена*) — это быстропрогрессирующая инфекция, возбудителем которой служит *Clostridium perfringens*. *Некротический фасцит* вызывается полимикробной флорой. Он характеризуется острым началом и быстрым прогрессированием, а также высокой частотой осложнений и летальностью. Стрептококки группы А и *Staphylococcus aureus* редко становятся единственными возбудителями. *Симбиотическая гангрена Милани* обусловлена синергизмом между *S. aureus* или грамотрицательными палочками и анаэробными стрептококками. Все перечисленные инфекции нехарактерны для здоровых детей. Чтобы снизить частоту осложнений и летальность, необходима ранняя диагностика, агрессивная хирургическая обработка раны и массивная антибактериальная терапия.

Прочие инфекции. Иногда кости, прилежащие к очагу анаэробной инфекции, тоже инфицируются контактным путем; прямое инфицирование возможно в момент травмы. Изредка встречаются анаэробные инфекции почек (абсцесс почки и паранефрит) и сердца (перикардит). *Некротический энтерит* — мало распространенная, но часто приводящая к смерти инфекция ЖКТ. Обычно некротический энтерит развивается вслед за поглощением большого количества еды голодающим ребенком или взрослым. Недавно у американских детей с декомпенсированным сахарным диабетом был описан геморрагический некроз тощей кишки, вызванный *C. perfringens*. Некроз возник после употребления в пищу свиной требухи (кишок).

Диагностика анаэробных инфекций требует высокой настороженности врача, а также правильного получения материала для посева (бокс 264.1). Материал необходимо брать таким способом, который предотвращал бы загрязнение микрофлорой слизистых оболочек, а также контакт с кислородом воздуха. Следовательно, для посева на анаэробные бактерии непригодны мазки со слизистых оболочек, отделяемое из носа или дыхательных путей, а также кал, поскольку во всех них в норме содержатся анаэробы. Идеальный материал для посева — аспират из абсцесса и биоптат. Материал необходимо защищать от воздействия воздуха и немедленно доставить в лабораторию. Чтобы повысить высеваемость облигатных анаэробов, используется транспортная среда. Информативно окрашивание мазков по Граму, однако надо помнить, что анаэробные инфекции обычно вызываются полимикробной флорой. Чувствительность анаэробов к антимикробным средствам нередко не исследуют, поскольку это трудоемко и занимает много времени. Существует несколько методов исследования чувствительности, однако наиболее быстрый и простой из них — определение продукции β-лактамазы.

◆ **Бокс 264.1.** Ключи к предварительной диагностике инфекций, вызванных анаэробными бактериями*

Инфекции, локализующиеся вблизи слизистых оболочек, колонизированных анаэробными бактериями (ротоглотка, ЖКТ, мочевые пути)
Неприятный, гнилостный запах (присутствует в 50% случаев)
Распространенный некроз тканей, абсцессы, гангрена или фасциит
Образование в тканях газа (определяется по крепитации или на рентгенограммах)
Отрицательные результаты посева, выполняемого в анаэробных условиях
Отсутствие роста на средах, которые содержат антибиотики, активные против анаэробной микрофлоры
Неэффективность антибиотиков, малоактивных против анаэробной микрофлоры (например, аминогликозиды)
Расстройства, обусловленные действием токсинов (ботулизм, столбняк, газовая гангрена, псевдомембранозный колит, пищевые токсикоинфекции, вызванные *Clostridium perfringens*)
Типичные для анаэробной микрофлоры инфекции (см. табл. 264.1)
Отрицательные результаты посева гноя
Септический тромбофлебит
Сепсис с желтухой или внутрисосудистым гемолизом
Смешанная полиморфная флора при окраске по Граму
Характерный внешний вид при окраске по Граму:
Bacteroides spp. — мелкие тонкие полиморфные грамотрицательные слабоокрашивающиеся палочки
Fusobacterium nucleatum — тонкие грамотрицательные палочки веретеновидной формы с заостренными концами
F. necrophorum — полиморфная грамотрицательная палочка с закругленными концами
Peptostreptococcus spp. — грамположительные кокки, схожие с аэробными кокками
Clostridium perfringens — крупные короткие (в форме товарного вагона) грамположительные палочки

* Подозрение на такие инфекции имеет очень большое значение, поскольку посев требует специальных микробиологических техник; кроме того, необходимо быстрое подходящее лечение.

Лечение заключается в дренировании и адекватной антибактериальной терапии. Выбор препаратов зависит от того, подозревается ли участие анаэробов в инфекции или оно доказано. Некоторые представители анаэробной микрофлоры полости рта чувствительны к пенициллинам, но большинство анаэробов выделяет β-лактамазу. Против последних активны метронидазол, пенициллины в сочетании с ингибиторами β-лактамазы (ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам), карбапенемы (имипенем и меропенем), клиндамицин, цефокситин и хлорамфеникол. Пенициллин и ванкомицин действуют только на грамположительные анаэробы.

Обычно анаэробы сосуществуют с аэробами, поэтому для эмпирической терапии следует использовать комбинации антибактериальных средств с широким спектром действия. Специфическая терапия основывается на исследовании чувствительности возбудителя и клинических особенностях инфекции.

При инфекциях мягких тканей ключом к успеху служит восстановление кровотока (благодаря этому в очаг инфекции начинают поступать антибактериальные средства, питательные вещества), для чего порой требуется пересадка мышечного или кожного лоскута. Не менее важно дренирование очага инфекции. Бактерии выживают в абсцессе за счет высокой инфицирущей дозы, недостаточной бактерицидной активности, а также местных условий, благоприятствующих их размножению. При мелких абсцессах бывает достаточно аспирации, но крупные абсцессы нуждаются во вскрытии и дренировании. При некротизирующем фасците и газовой гангрене необходимо широкое раскрытие раны и обширное иссечение пораженных тканей.

Анаэробы, часто вызывающие инфекции

Клостридии. Заболевание развивается как за счет размножения и инвазии клостридий, так и за счет продукции токсинов. Род *Clostridium* включает свыше 60 видов, но лишь несколько из них патогенно для человека. Чаще всего высеваются *Clostridium difficile* (см. гл. 263) и *C. perfringens*, однако инфекции у человека также вызываются *C. botulinum* (см. гл. 261), *C. tetani* (см. гл. 262), *C. butyricum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. tertium* и *C. histolytica*.

C. perfringens продуцирует целый ряд токсинов и факторов вирулентности. Серовары *C. perfringens* обозначаются буквами от A до E. Все серовары выделяют *α-токсин* — фосфолипазу, которая гидро-

лизирует сфингомиелин и лецитин. Данный токсин вызывает гемолиз, разрушение тромбоцитов, повышает проницаемость капилляров и обладает гепатотоксичностью. Серовары B и C синтезируют β-*токсин*, который служит причиной геморрагического некроза тонкой кишки. Серовары B и D секретируют ε-*токсин*, повреждающий эндотелий, что ведет к росту проницаемости сосудов, отеку и нарушению функции органа. Серовар E продуцирует *ι-токсин*, который вызывает отек дермы. Энтеротоксин выделяется сероваром A и некоторыми штаммами сероваров C и D. Кроме того, большинство штаммов *C. perfringens* также продуцирует множество ферментов и гемолизинов.

Некротический миозит. *C. perfringens* — основной возбудитель некротического миозита (газовой гангрены), быстропрогрессирующей инфекции мягких тканей. У лиц со сниженным иммунитетом, особенно у получающих противоопухолевую химиотерапию, газовая гангрена быстро приводит к смерти. Ключом к диагнозу служит резкая боль, не соответствующая виду раны. Отек и некроз быстро прогрессируют. Иногда определяется крепитация мягких тканей. Часто развивается артериальная гипотония, спутанность сознания, шок и почечная недостаточность. Отделяемое из раны серозно-кровянистое, имеет характерный сладковатый запах. При окраске отделяемого по Граму обнаруживаются грамположительные палочки и единичные лейкоциты. Основу борьбы с некротическим миозитом составляет раннее и обширное иссечение нежизнеспособных тканей. Помимо этого немедленно приступают к введению высоких доз пенициллина (250 000 ЕД/кг/сут внутривенно в 4–6 приемов) или клиндамицина (25–40 мг/кг/сут внутривенно в 3–4 приема). Некоторые исследования свидетельствуют о положительном действии гипербарической оксигенации, однако в целом ее роль не определена. Прогноз плохой, даже при раннем и агрессивном лечении.

Пищевые отравления. *C. perfringens* серовара A выделяет энтеротоксин, который вызывает пищевую токсикоинфекцию (см. т. 1, гл. 68). Больные жалуются на остро возникшую водянистую диарею и схваткообразную боль в животе. Как правило, в анамнезе имеется употребление неправильно приготовленного мяса, подливки или соуса. У детей с пищевым отравлением возбудителя определяют редко. Лечение состоит в регидратации, а при необходимости — введении электролитов. Выздоровление наступает в течение 24 ч. Профилактика заключается в длительной тепловой обработке пищи (> 74 °C).

Гастроэнтерит. Некротический энтерит вызывается *C. perfringens* серовара C, которая выделяет β-токсин. Наиболее распространен некротический энтерит в Папуа-Новой Гвинее, что связано с особенностями питания и недоеданием. Недавно некротический энтерит был описан у 12-летнего американского мальчика с декомпенсированным сахарным диабетом. Источником инфекции послужила недостаточно термически обработанная свиная требуха.

Bacteroides spp.* и *Prevotella spp. *Bacteroides fragilis* — один из наиболее вирулентных анаэробов. *B. fragilis* чаще, чем другие анаэробы, обнаруживается при посеве крови, тканей или гноя. Вызываемые *B. fragilis* инфекции у детей обычно связаны с аппендицитом. Данный микроорганизм входит в состав нормальной микрофлоры толстой кишки, однако редко обнаруживается в полости рта и дыхательных путях. *B. fragilis* обычно обнаруживается в составе полимикробной флоры в аппендикулярных и прочих абсцессах брюшной полости. Кроме того, *B. fragilis* участвует в инфекциях половых органов, таких как воспалительные заболевания органов таза и тубоовариальные абсцессы. *Prevotella spp.* — представитель нормальной микрофлоры полости рта. Она вызывает инфекции десен, зубов, миндалин и окологлоточного пространства. *Bacteroides spp.* и *Prevotella spp.* порой служат причиной анаэробной пневмонии и абсцесса легкого.

Некоторые штаммы *B. fragilis* и *P. melaninogenica* выделяют β-лактамазу, что делает их устойчивыми к пенициллинам. Препаратами выбора считаются тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефокситин, метронидазол, клиндамицин, имипенем, меропенем и хлорамфеникол. Хлорамфеникол применяется редко из-за токсичности и неэффективности при инфекциях брюшной полости. Поскольку *Bacteroides spp.* и *Prevotella spp.* входят в состав полимикробной флоры, для лечения вызванных ими инфекций следует использовать препараты, активные против предполагаемых аэробных возбудителей. Часто возникает необходимость в дренировании абсцессов, а также иссечении некротизированных тканей.

Fusobacterium spp. заселяют кишечник, дыхательные пути и женские половые органы. Данные

микроорганизмы вирулентнее, чем большинство представителей нормальной анаэробной флоры, и могут вызывать бактериемию и быстропрогрессирующие инфекции. Чаще всего *Fusobacterium spp.* служат причиной синдрома Лемьера, инфекций костей, суставов, брюшной полости и женских половых органов. Некоторые штаммы продуцируют β-лактамазу и поэтому устойчивы к пенициллинам.

Veillonella spp. — это представители нормальной микрофлоры полости рта, верхних дыхательных путей, кишечника и влагалища. *Veillonella spp.* редко становятся причиной инфекций. Их высевают в составе полимикробной флоры при абсцессах, хронических синуситах, эмпиеме, перитоните и раневой инфекции. *Veillonella spp.* чувствительны к пенициллинам, цефалоспоринам, клиндамицину, метронидазолу и карбапенемам.

Анаэробные кокки. *Peptostreptococcus spp.* входят в состав нормальной микрофлоры кожи, дыхательных путей и кишечника. Данные бактерии часто обнаруживают при абсцессах мозга, хронических синуситах, хроническом отите и абсцессах легких. Перечисленные инфекции обычно вызываются полимикробной флорой, поэтому антибактериальная терапия должна быть направлена как против аэробов, так и анаэробов. Большинство грамположительных кокков чувствительно к пенициллину, цефалоспоринам, карбапенемам и ванкомицину.

Литература

Brook I. Anaerobic infections in children. Adv Pediatr 2000; 47: 395–437.

Citron D. M., Goldstein E. J. C., Kenner M. A. et al. Activity of ampicillin/sulbactam, ticarcillin/davulanate, clarithromycin, and eleven other antimicrobial agents against anaerobic bacteria isolated from infections in children. Clin Infect Dis 1995; 20: S356–60.

Hecht D. W. Evolution of anaerobe susceptibility testing in the United States. Clin Infect Dis 2002; 35: S28–35.

Kristensen L. H., Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. Clin Infect Dis 2000; 31: 524–32.

Lee S. S., Schwartz R. H., Bahadori R. S. Retropharyngeal abscess: Epiglottitis of the new millennium. J Pediatr 2001; 138: 435–7.

Petrillo T. M., Beck-Sague C. M., Songer J. G. et al. Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child. N Engl J Med 2000; 342: 1250–3.

Nichols R. L., Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 2001; 33: S84–93.

Rautio M., Saxen H., Siitonen A. et al. Bacteriology of histopathologically defined appendicitis in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1078–83.

Sloas M. M., Flynn P. M., Kaste S. C. et al. Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience. Clin Infect Dis 1993; 17: 484–90.

Snydman D. R., Jacobus N. V., McDermott L. A. et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends for 1997–2000. Clin Infect Dis 2002; 35: S126–34.

Tibbies P. M., Edelsberg J. S. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 1996; 334: 1642–8.

Раздел 5
Инфекции, вызываемые микобактериями

Глава 265
Туберкулез

Флор М. Муноз (Flor M. Munoz), Джеффри Р. Старк (Jeffrey R. Starke)

За последнее десятилетие XX в. количество новых случаев туберкулеза во всем мире возросло. В настоящее время примерно 95% больных туберкулезом — это жители развивающихся стран, где сильнейшее воздействие оказывают эпидемии ВИЧ-инфекции, а также зачастую нет возможностей для адекватной диагностики и лечения данных заболеваний. Во многих промышленных странах большинство случаев туберкулеза регистрируется среди людей, родившихся за границей. Согласно подсчетам ВОЗ, ежегодно около 8 млн человек заболевает туберкулезом, а примерно 3 млн умирает от этой болезни. Среди детей ежегодно регистрируется около 1,3 млн новых случаев туберкулеза

и 450 тыс. связанных с ним летальных исходов. *Mycobacterium tuberculosis* инфицирована примерно $^1/_3$ населения Земли. Если существующие тенденции сохранятся, к 2005 г. ежегодно будет регистрироваться 10,5 млн новых случаев, причем большинство из них — в Африке. В США в конце 1980-х годов заболеваемость поднялась, однако начиная с 1992 г. общее число случаев туберкулеза стало снижаться; тем не менее туберкулез остается серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Этиология

В состав комплекса *Mycobacterium tuberculosis* входят пять тесно связанных микобактерий: *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti* и *M. canetti*. Все они принадлежат к порядку *Actinomycetales* и семейству *Mycobacteriaceae*. Наиболее значимый возбудитель туберкулеза у человека — это *M. tuberculosis*. Данная бактерия представляет собой грамположительную (однако по Граму она окрашивается плохо) неспорообразующую неподвижную полиморфную изогнутую палочку длиной 2–4 мкм. В мазках из биологических или культуральных жидкостей микобактерии имеют вид четок или скоплений. *M. tuberculosis* — облигатные аэробы, которые растут на синтетических питательных средах, таких как среда Левенштейна–Йенсена, содержащих глицерин (источник углерода) и соли аммония (источник азота). Наивысшая скорость роста достигается при температуре 37–41 °С. Микобактерии продуцируют ниацин. Колонии слабо окрашены. Устойчивость микобактерий к действию антител и комплемента объясняется высоким содержанием в их клеточной стенке липидов. Отличительной чертой всех микобактерий служит кислотоустойчивость — способность образовывать стабильные комплексы миколевых кислот с арилметановыми красителями, таким как кристаллический фиолетовый, карболовый фуксин, аурамин и родамин. Окрашенные микобактерии не обесцвечиваются этанолом и кислотами, например соляной.

Микобактерии растут медленно: время удвоения популяции составляет 12–24 ч. Выделение культуры возбудителя на плотных питательных средах обычно занимает 3–6 нед., на определение чувствительности к антибактериальным средствам уходит еще 4 нед. Тем не менее при использовании жидких сред с питательными веществами, меченными радионуклидами (радиометрическая система BACTEC), рост можно зарегистрировать уже через 1–3 нед., а еще через 3–5 дней — определить чувствительность. С помощью методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, присутствие *M. tuberculosis* можно определить в течение нескольких часов. Так, в ПЦР используется ДНК-зонд, комплементарный ДНК или РНК микобактерий. Данные, касающиеся применения данных методов у детей, ограничены, но их чувствительность при легочном туберкулезе не уступает посеву, а при внелегочном — обычно превосходит чувствительность посева. Важным инструментом в изучении эпидемиологии туберкулеза стал анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Эпидемиология

После вдыхания аэрозолей, содержащих *M. tuberculosis*, развивается латентная туберкулезная инфекция. Она отличается положительными кожными туберкулиновыми пробами и отсутствием клинических и рентгенологических проявлений. Если появляются клинические или рентгенологические симптомы, говорят о *туберкулезе* (т. е. о заболевании). Вероятность развития туберкулеза у нелеченных детей грудного возраста с латентной туберкулезной инфекцией достигает 40%. С возрастом она снижается, составляя у взрослых 5–10%. Наиболее велик риск прогрессирования в первые 2 года от момента инфицирования.

Как уже говорилось, согласно данным ВОЗ, $^1/_3$ населения Земли — 2 млрд человек — инфицирована *M. tuberculosis*. Наиболее высока распространенность инфекции в Африке, Азии и Латинской Америке (рис. 265.1). Рост общего числа инфицированных *M. tuberculosis* связан с несколькими факторами: эпидемия ВИЧ-инфекции, миграция населения, увеличение распространенности нищеты и числа социальных потрясений, скученное проживание людей в развивающихся странах и в бедных районах развитых стран, недостаточный охват населения профилактическими осмотрами и малая доступность медицинской помощи, а также неэффективность программ по борьбе с туберкулезом.

В США начиная с первой половины XX в. заболеваемость туберкулезом постепенно снижается. Это началось задолго до введения в практику противотуберкулезных средств и обусловлено улуч-

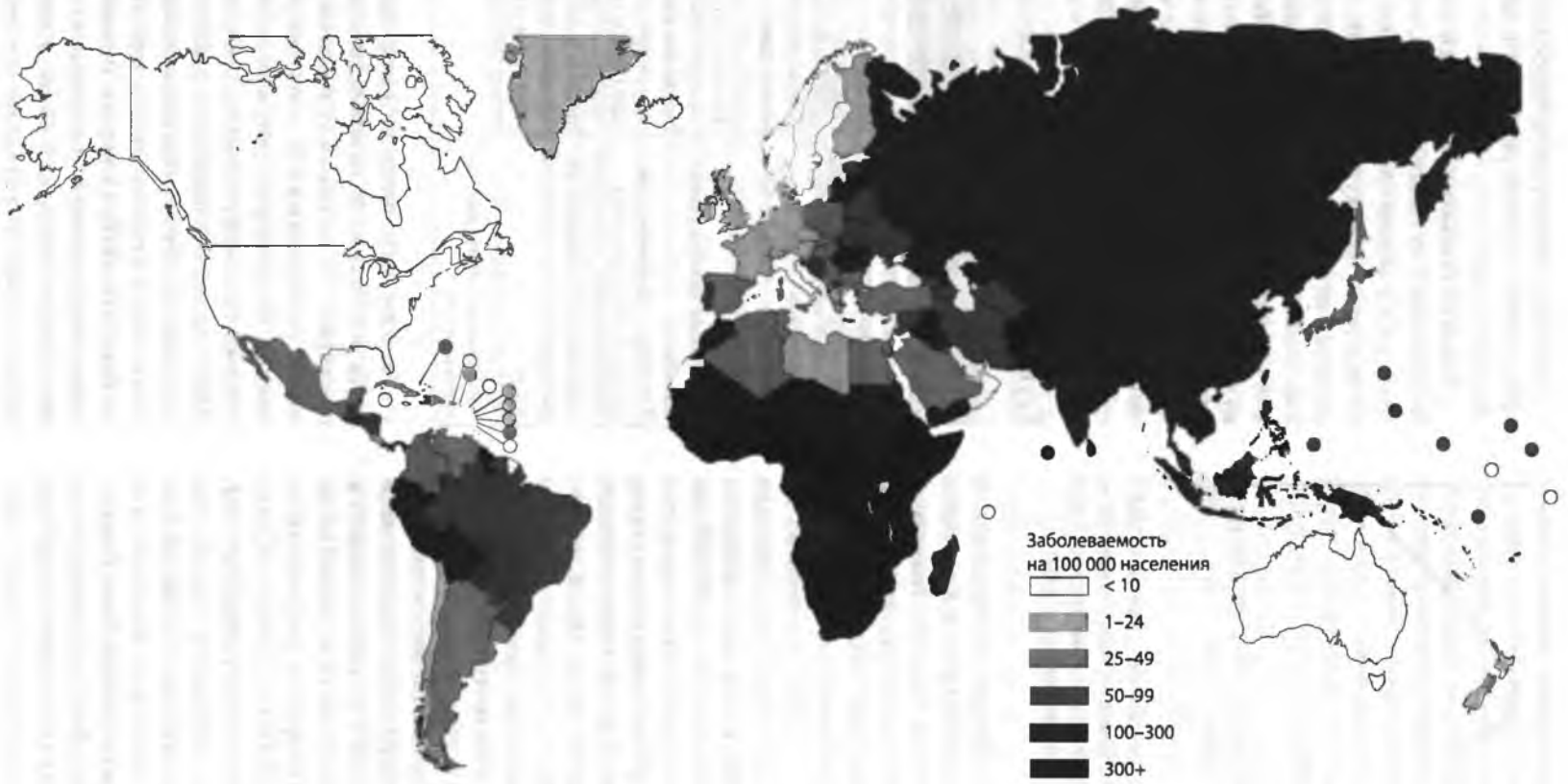


Рис. 265.1. Заболеваемость туберкулезом в мире в 2001 г. Воспроизведено из Всемирного доклада ВОЗ по туберкулезу 2002 г. Обозначения, а также представление материала на данной карте не подразумевают какого-либо решения со стороны ВОЗ, касающегося законного статуса любого города или области, либо их властей, либо определения их границ

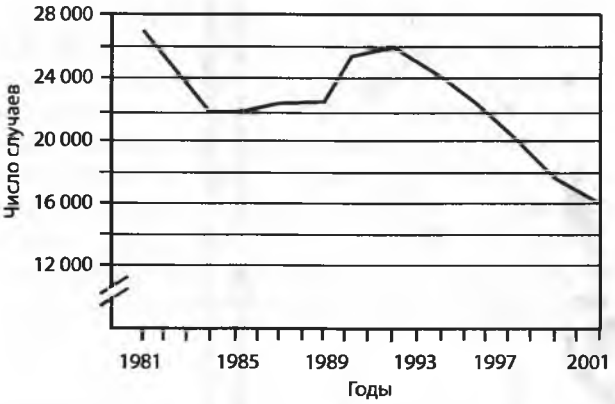


Рис. 265.2. Заболеваемость туберкулезом детей в США с 1981 по 2001 г. Общее число случаев туберкулеза достигло максимума в 1992 г, с тех пор ежегодно снижается на 5–7 % (Центр по контролю заболеваемости, 2002)

шением условий жизни. Подъем заболеваемости в конце 1980-х годов (рис. 265.2) связан в основном с эпидемией ВИЧ-инфекции и распространением штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью вследствие увеличения количества иммигрантов и ослаблением мер по борьбе с туберкулезом. С 1992 г. количество зарегистрированных случаев туберкулеза ежегодно снижается, причем в 2001 г. оно было рекордно низким — 15 989 случаев, или 5,6 на 100 000 населения. Из этого числа у детей зарегистрирован только 931 (6%) случай. Уменьшение общего числа случаев связано, главным образом, с существенным снижением заболеваемости среди людей, родившихся в США. Так, 49% всех больных — рожденные в других странах (заболеваемость 26,6 случаев на 100 000 населения). Общее число случаев туберкулеза у рожденных в других странах возросло на 4% между 1992 и 2000 г. Во всех возрастных группах доля больных туберкулезом намного выше среди родившихся вне США и принадлежащих к негроидной или монголоидной расе, несмотря на то что число случаев туберкулеза среди детей до 15 лет, родившихся вне США, снизилось. Среди белых американцев заболеваемость наиболее высока у пожилых, которые заразились десятилетия назад. Что касается американцев негроидной или монголоидной расы, то среди них, напротив, в основном болеют молодежь и дети до 5 лет. Возраст от 5 до 14 лет часто называют благодатным из-за того, что во всех группах населения распространенность туберкулеза в этом возрасте наименьшая. $^2/_3$ больных туберкулезом взрослых — мужчины; среди детей половых различий в заболеваемости не наблюдается.

В США большинство детей инфицируется *M. tuberculosis* от своих домашних, с которыми они находятся в тесном контакте. Кроме того, возникают вспышки туберкулеза в школах, детских садах, дневных детских учреждениях, приютах, церквях, школьных автобусах и спортивных командах. ВИЧ-инфицированные взрослые, больные туберкулезом, могут передавать *M. tuberculosis* детям, а ВИЧ-инфицированные дети входят в группу риска по развитию туберкулеза. Группы, в которых повышен риск латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза, перечислены в табл. 265.1.

Таблица 265.1

Группы с высоким риском заражения и развития туберкулеза в развитых странах

Группы с высоким риском	
заражения туберкулезом	**развития туберкулеза**
Дети, контактирующие с взрослыми из группы риска Люди, родившиеся в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом Малоимущие и нищие, особенно в крупных городах Бездомные Наркоманы, использующие инъекции Теперешние и бывшие обитатели, а также персонал исправительных учреждений, приютов для бездомных, домов престарелых, инвалидов и т. п. Медицинский персонал, работающий с больными из группы риска	Дети 4 лет и младше, особенно до 2 лет Подростки и молодежь ВИЧ-инфицированные Люди с виражом туберкулиновых проб, который произошел за последние 1–2 года Больные со сниженным иммунитетом, особенно получающие противоопухолевую химио- или иммуносупрессивную терапию (после трансплантации внутренних органов и др.), больные сахарным диабетом, ХПН, силикозом, а также недостаточностью питания

Во всем мире резко возросла распространенность устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. В США примерно 8% штаммов устойчиво, по меньшей мере, к изониазиду, а 1% — к изониазиду и рифампицину. Распространенность устойчивости к изониазиду была сравнительно стабильна с 1992 по 2002 г., но доля штаммов с множественной лекарственной устойчивостью понизилась с 1,7 до 1%. В некоторых странах доля устойчивых штаммов достигает 20–50%. Основные причины возникновения лекарственной устойчивости — это плохое выполнение назначений врача, а также использование неадекватных режимов лечения.

Передача. От человека к человеку *M. tuberculosis* передается преимущественно с взвешенными в воздухе частицами слизи диаметром 1–5 мкм. Передача при контакте с инфицированными выделениями или предметами встречается редко. Риск передачи инфекции возрастает, если у больного обнаруживаются кислотоустойчивые палочки в мокроте либо у него имеются обширные инфильтраты или каверны в верхних долях легких, обильное выделение маловязкой мокроты, а также сильный кашель. Вероятность заражения также повышают внешние факторы, такие как плохая циркуляция воздуха. В большинстве случаев выделение возбудителя прекращается в пределах от нескольких дней до 2 нед. после начала адекватного лечения, однако некоторые больные остаются заразными много недель. Дети младшего возраста редко заражают других детей или взрослых. В бронхиальном секрете больных легочным туберкулезом детей туберкулезные бактерии немногочисленны; кроме того, кашель у таких детей часто отсутствует или слишком слаб, чтобы вызвать образование частичек слизи диаметром 1–5 мкм. Тем не менее дети и подростки с туберкулезом взрослого типа могут быть заразными. *M. bovis* и *M. africanum* тоже могут передаваться с помощью аэрогенного механизма. Проглатывание больших количеств *M. bovis* может привести к внедрению данной бактерии в слизистую оболочку ЖКТ, а также в лимфоидную ткань ротоглотки. В промышленно развитых странах инфекции, вызванные *M. bovis*, встречаются редко. Это результат пастеризации молока, а также программ по борьбе с туберкулезом крупного рогатого скота.

Патогенез

Первичный туберкулезный комплекс включает в себя местную инфекцию в месте входных ворот и регионарный лимфаденит. Более чем в 98% случаев входными воротами становятся легкие. Вначале туберкулезные бактерии размножаются внутри альвеол и альвеолярных ходов. Большинство микобактерий погибает, остальные выживают внутри неактивированных макрофагов и переносятся ими по лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы. Если входные ворота легкие, обычно поражаются прикорневые лимфатические узлы, а при локализации очага в верхней доле могут затрагиваться паратрахеальные лимфатические узлы. В течение последующих 2–12 нед. воспалительная реакция в паренхиме легких и лимфатических узлах нарастает, поскольку увеличивается число микобактерией и развивается гиперчувствительность к ним. Паренхиматозная часть первичного туберкулезного комплекса подвергается казеозному некрозу и инкапсуляции, а затем обычно полностью заживает путем фиброза или кальцификации. Изредка очаг поражения в паренхиме увеличивается, приводя к локальному пневмониту и плевриту. Если казеозный некроз достаточно обширен, центр очага разжижается и опорожняется в прилежащий бронх, в результате чего образуется резидуальная каверна.

Туберкулезные очаги в лимфатических узлах тоже подвергаются фиброзу и инкапсуляции, однако заживление обычно не столь полное, как у паренхиматозных очагов. Живые *M. tuberculosis* могут сохраняться в пораженных лимфатических узлах десятилетиями. Входящие в первичный туберкулезный комплекс лимфатические узлы, как правило, не увеличиваются. Тем не менее при выраженной воспалительной реакции прикорневые и паратрахеальные лимфатические узлы могут увеличиваться настолько, что сдавливают регионарный бронх. Частичная обструкция бронха может привести к гипервентиляции соответствующего сегмента легкого. Полная обструкция ведет к ателектазу. Казеозные лимфатические узлы могут разрушать стенку прилежащего бронха, в результате чего возникает туберкулезный бронхит или образуется свищ. Возможна полная обструкция бронха казеозными массами. Образующийся очаг, который состоит из пневмонии и ателектаза, называется очагом уплотнения и ателектаза или сегментарным очагом (рис. 265.3).

Во время развития первичного туберкулезного комплекса микобактерии гематогенным или лимфогенным путем заносятся в большинство тканей. Несмотря на то что оседание микобактерий характерно для ретикулоэндотелиальной системы, их размножение более вероятно в органах с более благоприятными условиями: верхушки легких, головной мозг, почки и кости. Если число попавших в кровоток бактерий велико, а клеточный иммунитет недостаточен, развивается диссеминированный туберкулез. Однако гораздо чаще количество циркулирующих бактерий невелико, поэтому отсевы во многих органах клинически незначимы. Эти отсевы в большинстве случаев инкапсулируются, од-



Рис. 265.3. Увеличение лимфатических узлов корня правого легкого, а также участок ателектаза и уплотнения у ребенка 4 лет

нако могут дать начало внелегочному туберкулезу, а также привести к реактивации туберкулеза.

Время от первичного заражения до возникновения клинических проявлений варьирует. К ранним проявлениям относятся диссеминированный туберкулез и туберкулезный менингит, которые развиваются в пределах 2–6 мес. от заражения. Клинически значимая лимфаденопатия и туберкулезный бронхит обычно возникают в течение 3–9 мес. Поражение костей и суставов проявляется через несколько лет, а поражение почек — иногда через десятилетия. Внелегочные очаги поражения возникают у 25–35% детей и только примерно у 10% взрослых с нормальным иммунитетом.

Легочный туберкулез, развившийся через год и позднее от первичного заражения, скорее всего, обусловлен эндогенной реактивацией бактерий в частично инкапсулированных очагах. Реактивация туберкулеза детям несвойственна, но часто встречается у подростков и взрослых. Обычно в этом случае появляется инфильтрат или каверна вблизи верхушки легкого, где напряжение кислорода и кровоснабжение наибольшие.

У ВИЧ-инфицированных риск диссеминации *M. tuberculosis* очень велик. У больных с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией и СПИДом возможна также реинфекция. У лиц с нормальным иммунитетом ответ на первичную инфекцию обычно защищает от реинфекции при повторной встрече с *M. tuberculosis*. Тем не менее в районах с высокой заболеваемостью туберкулезом описана экзогенная реинфекция у взрослых с нормальным иммунитетом.

Беременные и новорожденные. Легочный и, в особенности, внелегочный (кроме лимфаденита) туберкулез у беременных повышает риск преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, низкой массы тела ребенка при рождении и перинатальной смертности. Врожденный туберкулез — это редкость, поскольку туберкулез женских половых органов обычно ведет к бесплодию. Внутриутробное заражение обычно происходит через пупочную вену от очага в плаценте. Риск внутриутробного туберкулеза выше при заражении матери незадолго до беременности или во время нее, чем при реактивации инфекции. Микобактерии вначале попадают в печень плода, где возникает первичный туберкулезный комплекс, включающий перипортальные лимфатические узлы. Микобактерии, прошедшие сквозь печень, попадают в большой круг кровообращения и оседают во многих органах. В легких микобактерии, как правило, остаются неактивными до рождения, после которого оксигенация и кровоток в легких значительно возрастают. Причиной врожденного туберкулеза также может послужить аспирация или проглатывание инфицированной амниотической жидкости. Тем не менее чаще всего ребенок заражается после рождения воздушно-капельным путем от взрослого с легочным туберкулезом.

Иммунитет. Угнетение клеточного иммунитета предрасполагает к переходу от первичной инфекции к заболеванию. Изредка причиной нарушения клеточного иммунитета становятся определенные генетические нарушения, такие как недостаточность B1 рецепторов ИЛ-12, а также отсутствие или недостаточность рецепторов цепи 1 ИФН-γ. Туберкулезная инфекция сопровождается образованием антител, однако их роль в защите организма незначительна. Вскоре после попадания в организм микобактерии размножаются в свободных альвеолярных пространствах и внутри неактивных альвеолярных макрофагов. Сульфатиды клеточной стенки микобактерий ингибируют слияние с фагосомами и лизосомами макрофагов, благодаря чему микроорганизмы избегают разрушительного действия внутриклеточных ферментов. Клеточный иммунитет развивается через 2–12 нед. после за-

ражения, одновременно с гиперчувствительностью. После того как микобактерии внедряются в макрофаги, лимфоциты, распознавшие микобактериальные антигены, пролиферируют и секретируют лимфокины, а также иные медиаторы, которые привлекают другие лимфоциты и макрофаги в область поражения. Некоторые лимфокины приводят к активации макрофагов, в результате чего последние вырабатывают большие количества литических ферментов, усиливающих их бактерицидную способность. Иммунный ответ модулируется отдельными подгруппами регуляторных лимфоцитов-хелперов и супрессоров. Развитие клеточного иммунитета предотвращает прогрессирование первичной инфекции у большинства людей.

Морфологические изменения при первичной туберкулезной инфекции зависят от баланса между количеством микобактериальных антигенов, клеточным иммунитетом (усиливает способность к внутриклеточному уничтожению бактерий) и гиперчувствительностью замедленного типа (содействует внеклеточному уничтожению бактерий). Если количество микобактериальных антигенов невелико, а гиперчувствительность замедленного типа выражена, происходит накопление лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, в результате чего формируется гранулема. Если и гиперчувствительность, и количество антигенов велики, образование гранулемы происходит менее упорядоченно. Тканевый некроз не завершается, и формируются казеозные массы. Если гиперчувствительность замедленного типа слабо выражена (это характерно для грудных детей и больных со сниженным иммунитетом), реакция на микобактерии диффузна и четкого отграничения инфекции не происходит, что ведет к диссеминации туберкулеза и местной деструкции тканей. Лимфоциты выделяют ФНО и другие цитокины, которые вызывают разрушение клеток и повреждение тканей у чувствительных больных.

Туберкулиновые пробы. Развитие у большинства инфицированных гиперчувствительности замедленного типа делает туберкулиновые пробы ценным диагностическим методом. Накожные пробы с туберкулином не дают столь точных результатов, как проба Манту, поскольку при них невозможно точно контролировать количество микобактериальных антигенов, проникших в кожу. В педиатрической практике накожные пробы использовать нельзя.

Проба Манту — это внутрикожное введение 0,1 мл раствора, содержащего 5 ед. PPD, который стабилизирован Твином-80. Т-лимфоциты, сенсибилизированные предшествующей инфекцией, накапливаются в месте введения и выделяют лимфокины, которые вызывают инфильтрацию. Инфильтрация обусловлена местным расширением сосудов, отеком, отложением фибрина и накоплением других лейкоцитов. Диаметр инфильтрата должен измеряться специально обученным медицинским работником через 48–72 ч после введения туберкулина. В отдельных случаях инфильтрат начинает образовываться позднее чем через 72 ч; проба Манту в этих случаях положительна. Реакции гиперчувствительности на туберкулин немедленного типа непродолжительны (< 24 ч) и не считаются положительным результатом. После вдыхания *M. tuberculosis* гиперчувствительность к туберкулину развивается в срок от 3 нед. до 3 мес., чаще всего 4–8 нед. Реакция на введение туберкулина у очень маленьких детей ослаблена. Аналогичные результаты наблюдаются при истощении, иммуносупрессии (вызванной болезнью или химиотерапией), вирусных инфекциях (корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, грипп и др.), иммунизации живыми вирусными вакцинами, а также при тяжелом туберкулезе. Глюкокортикоиды тоже ослабляют ответ на туберкулин, но в разной степени. Если туберкулин вводился примерно одновременно с началом лечения глюкокортикоидами, результат пробы Манту можно считать надежным. Проба Манту отрицательна примерно у 10% больных туберкулезом детей с нормальным иммунитетом; у детей с туберкулезным менингитом или диссеминированным туберкулезом частота ложноотрицательных результатов достигает 50%. Однако в этих случаях, как правило, проба Манту становится положительной через несколько месяцев от начала противотуберкулезной терапии. Отсутствие реакции на туберкулин может быть связано с нечувствительностью к нему или к определенной группе антигенов, поэтому положительные контрольные кожные пробы в сочетании с отрицательной пробой Манту не позволяют исключить туберкулез. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев ложноотрицательные результаты обусловлены нарушениями техники проведения пробы Манту или неправильной ее оценкой.

Ложноположительные реакции на туберкулин могут быть вызваны перекрестной сенсибилизаци-

ей антигенами атипичных микобактерий, распространенность которых возрастает по мере приближения к экватору. Перекрестные реакции обычно через несколько месяцев угасают, а размер инфильтрата при них не достигает 10–12 мм. Другой причиной положительных результатов туберкулиновых проб служит вакцинация БЦЖ. Примерно у 50% грудных детей после вакцинации туберкулиновые пробы остаются отрицательными, у остальных пробы обычно становятся отрицательными через 2–3 года. Частота положительных результатов у более старших детей и взрослых, вакцинированных БЦЖ, выше, однако и в этом случае пробы обычно становятся отрицательными в течение 5–10 лет. Инфильтрат у вакцинированных обычно меньше 10 мм, но бывают и исключения. В целом инфильтрат диаметром свыше 10 мм у вакцинированного БЦЖ ребенка или взрослого указывает на инфекцию, вызванную *M. tuberculosis*, поэтому им требуется дальнейшее обследование. Вакцинация БЦЖ не может служить противопоказанием к проведению туберкулиновых проб.

Размер инфильтрата, при котором проба Манту считается положительной, зависит от эпидемиологической ситуации и наличия факторов риска (бокс 265.1). У детей без факторов риска образование инфильтрата — это обычно ложноположительный результат. По этой причине ААП и Центр по контролю заболеваемости рекомендовали периодическое проведение туберкулиновых проб только у детей из групп риска; обследование должен проводить врач, оказывающий первичную медицинскую помощь. Наиболее серьезный фактор риска для детей — контакт с больным легочным туберкулезом или с человеком, вероятность заболевания которого этой формой туберкулеза высока. У детей и взрослых с наивысшим риском развития туберкулеза (недавно контактировавших с лицом, вероятно, больным туберкулезом, ВИЧ-инфицированным или больным с иммуносупрессией) инфильтрат диаметром более 5 мм считается положительным результатом, указывающим на заражение *M. tuberculosis*. В остальных группах риска проба Манту расценивается как положительная при инфильтрате диаметром более 10 мм. У лиц из группы низкого риска, особенно проживающих в районах с низкой заболеваемостью туберкулезом, позитивным считается инфильтрат диаметром более 15 мм. Увеличение диаметра инфильтрата более чем на 10 мм за 2 года рассматривается как вираж туберкулиновых проб независимо от возраста. Оценка результатов туберкулиновых проб требует от врача и семьи тщательного сбора анамнеза о контактах ребенка, а также о взрослых, которые заботятся о ребенке. Чтобы интерпретировать результаты правильно, врач должен четко представлять себе эпидемиологическую обстановку в данном районе, а также показания к проведению туберкулиновых проб.

◆ **Бокс 265.1.** Определение положительных результатов пробы Манту у детей и подростков

Инфильтрат ≥ 5 мм
- Тесный контакт с известным или подозреваемым больным туберкулезом
- Дети с клиническими или рентгенологическими признаками туберкулеза
- Дети с иммунодефицитами, включая ВИЧ-инфекцию и трансплантацию органов
- Дети, получающие иммуносупрессивную терапию, в том числе иммуносупрессивные дозы глюкокортикоидов (эквивалентные ≥ 15 мг/сут преднизона в течение 1 мес. и более)

Инфильтрат ≥ 10 мм
- Дети 4 лет и младше
- Дети и подростки с хроническими заболеваниями либо другими факторами риска (болезни почек, гематологические заболевания, сахарный диабет, неправильное питание, инъекционная наркомания)
- Дети, часто контактирующие с взрослыми из группы риска
- Рождение или недавняя иммиграция (менее 5 лет назад) из страны с высокой заболеваемостью туберкулезом
- Дети, посетившие страны с высокой заболеваемостью туберкулезом либо контактировавшие с людьми, прибывшими из таких стран

Инфильтрат ≥ 15 мм
- Дети старше 4 лет без факторов риска

Клинические проявления и диагностика

У большинства детей с туберкулезной инфекцией никаких симптомов не появляется. Иногда отмечается субфебрилитет и легкий кашель, изредка — лихорадка, кашель, недомогание и гриппоподобные симптомы, которые исчезают в течение недели. За последние 20 лет доля внелегочного туберкулеза в США повысилась. Примерно у 15% взрослых имеется внелегочный туберкулез, а у 25–30% больных туберкулезом детей обнаруживаются внелегочные проявления.

Первичный легочный туберкулез. Первичный туберкулезный комплекс состоит из первичного очага в паренхиме легкого и воспаления регионарных лимфатических узлов. Примерно в 70% случаев первичный очаг локализуется субплеврально, поэтому он столь часто сопровождается плевритом. Начальное воспаление легкого обычно незаметно на рентгенограммах. Тем не менее до развития тканевой гиперчувствительности на рентгенограммах могут обнаруживаться локализованные неспецифические инфильтраты. Первичный очаг может располагаться в любой доле легкого с одинаковой вероятностью. В 25% случаев первичных очагов два и более. Первичный туберкулезный комплекс в легком отличается сравнительно большими размерами пораженных лимфатических узлов по сравнению с малым первичным очагом. По мере развития гиперчувствительности замедленного типа у некоторых детей (особенно грудного возраста) лимфатические узлы продолжают увеличиваться, сдавливают регионарный бронх и вызывают его обструкцию. Как правило, в результате возникает лимфаденопатия ворот легкого, местная гиповентиляция и ателектаз. Это сопровождается появлением затенения на рентгенограммах, которое было названо участком коллапса-консолидации или сегментарным туберкулезом (см. рис. 265.3). Изредка воспаленные лимфатические узлы вызывают эрозию стенки прилежащего бронха, приводя к туберкулезу бронхов или к формированию свища. Казеозные массы могут обусловить полную обструкцию бронха, что на рентгенограммах выражено как инфильтрация и коллапс участка легкого. Увеличенные субкардиальные лимфатические узлы могут сдавливать пищевод, что изредка приводит к возникновению бронхопищеводного свища.

Обструкция бронхов, вызванная туберкулезом, под влиянием адекватного лечения у детей в большинстве случаев полностью исчезает. Изредка обнаруживаются обызвествленные первичный очаг или внутригрудные лимфатические узлы. Обызвествление говорит о том, что очаг существует как минимум 6–12 мес. Заживление сегментарного туберкулеза может сопровождаться фиброзом или уменьшением сегмента и образованием цилиндрических бронхоэктазов, но это встречается редко.

У детей также может развиться лобарная пневмония с выраженным увеличением прикорневых лимфатических узлов. Если первичная инфекция прогрессирует, разжижение паренхимы легкого может привести к образованию тонкостенной первичной каверны. Изредка туберкулез сопровождается образованием булл, разрыв которых вызывает пневмоторакс. Прорыв первичного очага в кровяное или лимфатическое русло ведет к диссеминации и развитию *милиарного туберкулеза*; для последнего характерно появление на рентгенограммах множества мелких узелков, равномерно распределенных в паренхиме легких.

Жалобы и физикальные признаки первичного туберкулеза у детей намного скуднее, чем рентгенологические. Более чем у 50% детей с умеренно тяжелым и тяжелым туберкулезом легких (по данным рентгенографии) физикальные нарушения отсутствуют; их обследуют на туберкулез как контактных лиц. У детей грудного возраста клинические признаки туберкулеза обнаруживаются чаще. Наиболее распространенные симптомы — непродуктивный кашель и легкая одышка. Реже отмечаются общие симптомы: лихорадка, ночная потливость, отсутствие аппетита и сниженная активность. У ряда грудных детей снижается прирост массы тела или развивается задержка развития, которая уменьшается лишь после нескольких месяцев адекватного лечения. Нарушения со стороны легких встречаются еще реже. У некоторых детей младшего возраста с обструкцией бронха на ограниченном участке выслушиваются хрипы или ослабленное дыхание; эти признаки могут сочетаться с тахипноэ или, реже, дыхательной недостаточностью. В ряде случаев при указанных нарушения ослабляются под влиянием антибиотикотерапии, что указывает на роль бактериальной суперинфекции.

Наиболее специфичный метод диагностики туберкулеза легких — это выделение *M. tuberculosis*. Мокроту можно собрать у детей старшего возраста и подростков. У детей младшего возраста лучший материал для посева — это аспират из желудка, полученный ранним утром до того, как ребенок встанет и перистальтика опорожнит желудок от проглоченного за ночь секрета. Однако даже в идеальных условиях при посевах трех последовательно собранных аспиратов из желудка положительные результаты удается получить менее чем в 50% случаев. Высеваемость микобактерий из материала, полученного во время бронхоскопии, еще ниже, однако бронхоскопия позволяет обнаружить туберкулез бронхов и свищи. Отрицательные результаты посевов не позволяют исключить туберкулез у ребенка. У детей диагноз туберкулеза, как

правило, можно считать доказанным, если проба Манту положительная, изменения на рентгенограммах легких не противоречат диагнозу туберкулеза, кроме того, в анамнезе имеется контакт с взрослым, больным туберкулезом. Чтобы выбрать оптимальный режим лечения, можно опираться на результаты исследования чувствительности микобактерий туберкулеза у взрослого — предположительного источника инфекции. Если же источник инфекции неизвестен либо предполагается, что возбудитель устойчив к противотуберкулезным средствам, у ребенка необходимо взять материал на посев.

Прогрессирующий туберкулез легких. Редкое, но серьезное осложнение туберкулеза у детей — увеличение первичного аффекта с образованием крупного участка казеозного некроза в центре. Расплавление казеозных масс может привести к образованию первичной каверны, в которой содержится множество микобактерий туберкулеза. Прорыв казеозных масс в бронх ведет к эндобронхиальной диссеминации. Прогрессирующий туберкулез легких у детей обычно сопровождается высокой лихорадкой, выраженным кашлем с мокротой, похудением и ночной потливостью. При физикальном обследовании обнаруживают ослабление дыхания, хрипы, притупление перкуторного звука, а над каверной — усиление бронхофонии. При адекватном лечении прогноз благоприятный: выздоровление полное, но медленное.

Реактивация туберкулеза. Туберкулез легких у взрослых, как правило, представляет собой реактивацию персистирующей туберкулезной инфекции. Данная разновидность туберкулеза нехарактерна для детей, но может встречаться у подростков. Тем не менее у детей с зажившим первичным очагом изредка может развиться реактивация туберкулеза легких (это чаще встречается при первичном инфицировании после 7 лет, чем до 2 лет). Чаще всего поражаются область первичного аффекта, лимфатические узлы или верхушки легких (очаги Симона — реактивация гематогенных отсевов, возникших во время первичной туберкулезной инфекции). В большинстве случаев при реактивации туберкулеза процесс не выходит за пределы легких, так как этому препятствует иммунный ответ. К наиболее распространенным рентгенологическим проявлениям этой формы туберкулеза относятся обширные инфильтраты и полости с толстыми стенками в верхних долях легких.

У детей старшего возраста и подростков при реактивации туберкулеза чаще, чем при первичном туберкулезе, встречаются такие проявления, как лихорадка, потеря аппетита, недомогание, потеря массы тела, ночная потливость, кашель с мокротой, кровохарканье и боль в груди. При этом физикальные данные скудные или отсутствуют, даже при наличии каверн или крупных инфильтратов. Большинство симптомов ослабевает через несколько недель от начала адекватного лечения, однако кашель может сохраняться месяцами. Если реактивация туберкулеза сопровождается выраженным образованием мокроты и кашлем, такой больной высококонтагиозен. При адекватном лечении прогноз благоприятный (полное выздоровление).

Туберкулезный плеврит. Выпот при туберкулезном плеврите может быть локализованным или диффузным. Микобактерии туберкулеза проникают в плевральную полость из субплевральных очагов или лимфатических узлов, подвергшихся казеозному некрозу. При первичном туберкулезе бессимптомный локализованный плеврит встречается столь часто, что его можно отнести к компонентам первичного туберкулезного комплекса. Более массивные, клинически значимые плевриты развиваются в течение нескольких месяцев или лет от первичного инфицирования. Туберкулезный плеврит нечасто обнаруживается у детей до 6 лет и очень редок у детей до 2 лет. Как правило, поражение одностороннее. Плеврит практически не встречается при туберкулезе сегмента легкого и редко сопровождает диссеминированный туберкулез. Обычно изменения на рентгенограммах намного более выраженные, чем можно было бы предполагать по физикальным данным и симптомам (рис. 265.4).

Клиническое начало туберкулезного плеврита обычно резкое: лихорадка, одышка, боль в груди при глубоком вдохе и ослабленное дыхание. Порой противотуберкулезное лечение назначают лишь спустя несколько недель. Положительная реакция на туберкулин имеется только у 70–80% больных. Прогноз благоприятный, но рентгенологические нарушения часто сохраняются несколько месяцев. В отдельных случаях длительно текущий туберкулезный плеврит может осложниться сколиозом.

Чтобы поставить диагноз туберкулезного плеврита, необходимо исследовать плевральную жидкость и плевру. Плевральная жидкость желтая, изредка слегка кровянистая. В большинстве случаев



Рис. 265.4. Туберкулезный плеврит у девушки 16 лет

ее плотность 1,012–1,025 г/см^3, содержание белка 2–4 г/дл, содержание глюкозы — на нижней границе нормы (20–40 мг/дл), но может быть и более низким. Обычно в 1 мм^3 содержится от нескольких сотен до нескольких тысяч лейкоцитов, причем на ранних стадиях преобладают нейтрофилы, а позднее — лимфоциты. *M. tuberculosis* при микроскопии окрашенных на кислотоустойчивые бактерии мазков плевральной жидкости обнаруживается редко. Посевы положительны менее чем в 30% случаев. В биоптатах плевры кислотоустойчивые бактерии выявляются чаще, обычно удается обнаружить гранулематозное воспаление. При посевах биоптатов положительный результат тоже удается получить чаще.

Туберкулезный перикардит. Это самая частая форма поражения сердца при туберкулезе. В целом туберкулезный перикардит — редкое осложнение, которое встречается лишь у 0,5–4% детей с туберкулезом. Как правило, причиной перикардита становится контактное распространение микобактерий или лимфогенная диссеминация из субкардиальных лимфатических узлов. Симптомы туберкулезного перикардита неспецифичны: субфебрильная температура тела, недомогание и потеря массы тела. Боль в груди у детей почти не встречается. Могут выявляться шум трения перикарда либо глухие тоны сердца и парадоксальный пульс. Перикардиальная жидкость серозно-фибринозная или геморрагическая. При окраске жидкости на кислотоустойчивые бактерии возбудитель обнаруживается редко, посев положителен в 30–70% случаев. Лучшие результаты дает посев биоптата. Гистологический признак туберкулезного перикардита — образование гранулем. При констриктивном перикардите показана перикардиотомия или перикардиэктомия.

Лимфогематогенная диссеминация. При всех формах туберкулеза микобактерии могут заноситься в различные органы, включая печень, селезенку, кожу и верхушки легких. Клиническая картина определяется количеством бактерий, высвободившихся из первичного очага, и иммунным ответом. Лимфогематогенная диссеминация обычно бессимптомна. Изредка гематогенная диссеминация может быть длительной; это происходит, когда по мере расплавления сосудистых стенок казеозными массами в кровь поступают все новые и новые порции микобактерий. Клинические проявления могут возникнуть остро, но гораздо чаще они развиваются постепенно и существуют длительно. Так, характерны повторные подъемы температуры тела в ответ на поступление в кровоток микобактерий. Обычно вовлекаются многие органы, что проявляется гепатомегалией, спленомегалией, лимфаденитом поверхностных и глубоких лимфатических узлов, а также папулонекротическими высыпаниями на коже. Могут поражаться кости, суставы и почки. Менингит — это всегда позднее осложнение. Поражение легких на ранних стадиях выражено слабо, но позднее становится явным диффузное вовлечение паренхимы легких.

Наиболее клинически значимым вариантом диссеминированного туберкулеза является милиарный туберкулез, который возникает при массивном проникновении микобактерий в кровоток. При милиарном туберкулезе поражается не менее двух органов. В большинстве случаев это осложнение первичного туберкулеза, которое развивается через 2–6 мес. после заражения. Заболевание более свойственно детям раннего возраста, однако может наблюдаться у подростков и пожилых (в последних случаях диссеминация происходит из зажившего первичного очага). Клинические проявления милиарного туберкулеза вариабельны и зависят от того, сколько бактерий попало в кровоток и в каких органах они осели. Нередко наиболее крупные

и многочисленные милиарные очаги образуются в легких, селезенке, печени и костном мозге. Поскольку милиарный туберкулез в основном поражает грудных детей, а также истощенных и больных с нарушениями иммунитета, по всей видимости, в патогенезе также играют роль нарушения иммунитета.

Иногда начало милиарного туберкулеза бурное, и в течение нескольких дней состояние больного становится тяжелым. Однако чаще начало постепенное, с общих симптомов (потеря аппетита, похудение и субфебрильная температура). На этой стадии физикальных изменений обычно нет. В течение нескольких недель примерно у 50% больных появляется генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Подъем температуры тела может стать более выраженным и постоянным. Симптомы поражения органов дыхания отсутствуют или незначительны. На рентгенограммах грудной клетки патологии не обнаруживается. Однако через несколько недель в легких появляются множественные милиарные очаги, возникают одышка, кашель, хрипы или свистящее дыхание. Первые различимые на рентгенограммах грудной клетки очаги при милиарном туберкулезе обычно имеют диаметр менее 2–3 мм (рис. 265.5). Мелкие очаги сливаются с формированием более крупных, иногда образуются массивные инфильтраты. Поскольку поражение легких прогрессирует, может развиться выраженная дыхательная недостаточность, гипоксия, пневмоторакс или пневмомедиастинум. При далеко зашедшем милиарном туберкулезе у 20–40% больных обнаруживаются признаки менингита или перитонита. Хроническая или рецидивирующая головная боль при милиарном туберкулезе обычно указывает на менингит, а боль в животе или болезненность при его пальпации — на туберкулезный перитонит. Поражение кожи включает папулонекротическую сыпь, узелки и пурпуру. У 13–87% больных выявляются бугорки на сосудистой оболочке глаза — высокоспецифичный признак милиарного туберкулеза. К сожалению, у 40% больных диссеминированным туберкулезом туберкулиновые пробы отрицательны.

Диагностика диссеминированного туберкулеза сложна, поэтому врачи должны быть хорошо осведомлены об этой патологии. Нередко больные поступают с лихорадкой неясного происхождения. Посев мокроты или аспирата из желудка на ранних стадиях имеет низкую чувствительность. Во многих случаях на ранних стадиях диссеминированного туберкулеза более информативны посев и гистологическое исследование биоптата печени или костного мозга. Самым важным ключом к диагнозу нередко оказывается контакт с взрослым больным туберкулезом в анамнезе.

Обратное развитие патологических изменений при милиарном туберкулезе происходит медленно, даже при адекватном лечении. Обычно температура тела снижается в пределах 2–3 нед. от начала лечения, однако рентгенологические признаки патологии могут сохраняться многие месяцы. В отдель-

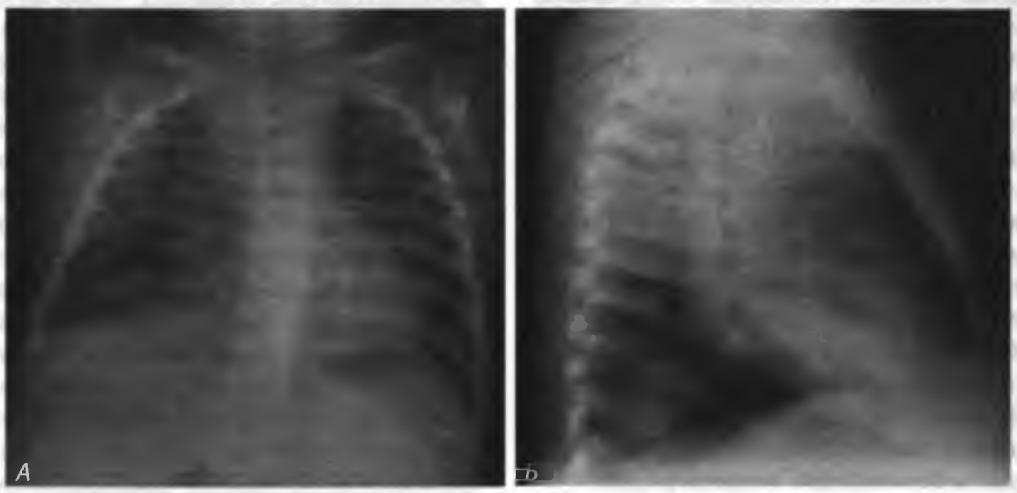


Рис. 265.5. Рентгенограмма в прямой (*А*) и боковой (*Б*) проекциях грудной клетки ребенка 3 лет с милиарным туберкулезом. За время, прошедшее с момента его рождения, мать дважды лечилась от туберкулеза легких и оба раза самостоятельно прекращала принимать препараты

ных случаях, чтобы быстрее ослабить симптомы заболевания, назначают кортикостероиды (в первую очередь, при дыхательной недостаточности, перитоните и менингите). При ранней диагностике и адекватном лечении прогноз благоприятный.

Туберкулез верхних дыхательных путей. Эта форма туберкулеза в развитых странах стала крайней редкостью, но все еще встречается в развивающихся странах. Детей с туберкулезом гортани беспокоит лающий кашель, боль в горле, охриплость и дисфагия. У большинства детей имеются обширное поражение верхних долей легких, но возможен и первичный туберкулез гортани (без патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки). Туберкулез среднего уха возникает вследствие попадания в него загрязненного микобактериями секрета дыхательных путей, а у более старших детей — вследствие гематогенной диссеминации. Характерные симптомы включают безболезненные выделения из одного уха, шум в ушах, снижение слуха, паралич лицевого нерва и перфорацию барабанной перепонки. Возможно увеличение околоушных, а также передних шейных лимфатических узлов. Диагностика трудна, поскольку микроскопия и посев отделяемого из уха обычно отрицательны, а при гистологическом исследовании обнаруживается неспецифическое острое или хроническое воспаление без формирования гранулем.

Туберкулезный лимфаденит. Поражение поверхностных лимфатических узлов — это самая частая форма внелегочного туберкулеза у детей. Когда-то основной причиной туберкулезного лимфаденита было употребление непастеризованного коровьего молока, загрязненного *M. bovis*. В настоящее время туберкулезный лимфаденит в большинстве случаев развивается через 6–9 мес. после первичного инфицирования *M. tuberculosis*, реже — через несколько лет. Первичный аффект локализуется в верхних отделах легких или в брюшной полости, вторично поражаются заглоточные, передние шейные, поднижнечелюстные и надключичные лимфатические узлы. Паховые, локтевые или подмышечные лимфатические узлы вовлекаются в результате регионарного лимфаденита при туберкулезе кожи или костей и суставов. На ранних стадиях поражаются отдельные лимфатические узлы. Они постепенно увеличиваются, оставаясь безболезненными, становятся плотными, но не твердыми, нередко спаиваются с окружающими тканями. Туберкулезный лимфаденит в большинстве случаев односторонний; возможно двустороннее вовлечение лимфатических узлов грудной клетки и нижней части из-за того, что пути лимфооттока от данных областей перекрещиваются. Прогрессирование лимфаденита ведет к множественному поражению лимфатических узлов, в результате чего образуются их конгломераты. Из системных проявлений обычно имеется лишь субфебрильная температура тела. Реакция на туберкулин, как правило, положительная. Изменения на рентгенограммах грудной клетки в 70% случаев отсутствуют. Изредка туберкулезный лимфаденит имеет острое начало с лихорадкой, быстрым увеличением лимфатических узлов, их болезненностью и флюктуацией. Еще реже начальным проявлением заболевания становится флюктуирующая масса, подкожная клетчатка над которой воспалена, а кожа синюшная.

Без лечения туберкулезный лимфаденит может подвергаться обратному развитию, но чаще он прогрессирует с формированием казеозного некроза. При расплавлении капсулы лимфатического узла инфекция распространяется на окружающие лимфатические узлы. Вскрытие лимфатического узла обычно приводит к образованию свища, для закрытия которого требуется операция. Как правило, туберкулезный лимфаденит хорошо поддается специфическому лечению, однако лимфатические узлы могут оставаться увеличенными в течение месяцев или лет. Удаление лимфатических узлов (как самостоятельный метод лечения) неоправданно, поскольку туберкулезный лимфаденит — только часть системной инфекции.

Окончательный диагноз ставят после гистологического или бактериологического подтверждения, для чего пораженный лимфатический узел удаляют целиком. Посев ткани лимфатического узла положителен приблизительно в 50% случаев. За туберкулезный лимфаденит можно принять лимфаденит, вызванный атипичными микобактериями; фелиноз (возбудитель — *Bartonella henselae*), туляремию, бруцеллез, токсоплазмоз, опухоли, бранхиогенную кисту, лимфогенную кисту шеи и гнойную инфекцию. Наиболее частая проблема при диагностике — это разграничение лимфаденитов, вызванных *M. tuberculosis* и атипичными микобактериями в районах с высокой распространенностью атипичных микобактерий. В обоих случаях обычно результаты рентгенографии грудной

клетки в пределах нормы, а туберкулиновые пробы положительны. Важный ключ для диагностики туберкулезного лимфаденита — контакт с больным туберкулезом. Тем не менее в областях с высокой распространенностью атипичных микобактерий единственным методом, позволяющим поставить окончательный диагноз, нередко служит посев ткани лимфатических узлов.

Туберкулез ЦНС. Это наиболее серьезное осложнение первичного туберкулеза у детей. Без адекватного лечения туберкулез ЦНС приводит к смерти. Туберкулезный менингит возникает в результате лимфогематогенной диссеминации первичного туберкулеза, при которой в коре головного мозга или мозговых оболочках возникает метастатический казеозный очаг. Данный очаг увеличивается, и из него выделяется небольшое количество туберкулезных микобактерий в субарахноидальное пространство. Образуется студенистый экссудат, который пропитывает стенки кровеносных сосудов коры головного мозга и мозговых оболочек; в результате развиваются воспаление, обструкция данных сосудов и инфаркты коры головного мозга. Часто в наибольшей степени страдает ствол мозга — этим объясняется высокая частота поражения III, VI и VII черепных нервов. Экссудат также нарушает нормальный ток СМЖ на уровне цистерн основания мозга, что ведет к сообщающейся гидроцефалии. Сочетание васкулита, инфарктов, отека головного мозга и гидроцефалии влечет за собой тяжелые неврологические расстройства, которые могут развиваться постепенно или остро. В патогенезе туберкулезного менингита также участвуют глубокие нарушения электролитного обмена из-за сольтеряющего синдрома или синдрома неадекватной секреции АДГ.

Нелеченный туберкулез у детей осложняется туберкулезным менингитом примерно в 0,3% случаев. Как правило, менингит развивается у детей от 6 мес. до 4 лет. Изредка туберкулезный менингит развивается через много лет после первичной инфекции в результате разрыва субэпендимального бугорка и выделения микобактерий в субарахноидальное пространство. В одних случаях туберкулезный менингит прогрессирует быстро, в других — медленно. Быстрое прогрессирование более типично для детей младшего возраста, у которых острая гидроцефалия, судороги и отек мозга могут возникнуть спустя лишь несколько дней от появления первых симптомов. Тем не менее чаще туберкулезный менингит развивается медленно, в течение нескольких недель. При этом в его течении можно выделить три стадии. Первая стадия (типичная продолжительность 1–2 нед.) характеризуется неспецифическими симптомами, такими как лихорадка, головная боль, раздражительность, сонливость и недомогание. Очаговых неврологических симптомов нет, однако у грудных детей может замедляться психомоторное развитие. Вторая стадия обычно начинается более остро; типичны спутанность сознания, ригидность затылочных мышц, судороги, положительные симптомы Кернига или Брудзинского, мышечный гипертонус, рвота, парезы черепных нервов и другие очаговые неврологические симптомы. Ускоренное прогрессирование туберкулезного менингита, как правило, соответствует развитию васкулита, гидроцефалии, а также повышению ВЧД. У некоторых детей симптомы раздражения мозговых оболочек отсутствуют, но имеются признаки энцефалита, например дезориентация, двигательные нарушения или расстройства речи. Третья стадия характеризуется комой, геми- или параплегией, гипертонией, децеребрационной ригидностью, ухудшением основных физиологических показателей; в конце концов наступает смерть. Прогноз при туберкулезном менингите, в первую очередь, соответствует стадии, на которой начато лечение. На первой стадии в большинстве случаев прогноз благоприятный. Если же лечение начато на третьей стадии, у большинства выживших остаются нарушения в виде слепоты, глухоты, параплегии, несахарного диабета или умственной отсталости. Прогноз для детей первых месяцев жизни в целом хуже, чем у более старших детей. Поэтому всем детям с признаками базилярного менингита и гидроцефалии, инсульта, а также с парезами черепных нервов показано противотуберкулезное лечение, если только нет указаний на иную этиологию перечисленных расстройств. Нередко ключом к правильному диагнозу служат анамнестические сведения о контакте с взрослым, больным туберкулезом. Тем не менее поскольку инкубационный период при туберкулезном менингите короткий, больной взрослый во многих случаях остается невыявленным.

Диагностика ранних стадий туберкулезного менингита сложна и требует высокой настороженности врача. До 50% больных могут иметь отрицательные туберкулезные пробы. У 20–50% детей изменения на рентгенограммах грудной клетки от-

сутствуют. Наибольшее значение для диагностики туберкулезного менингита имеет исследование СМЖ. Число лейкоцитов в 1 мм^3 СМЖ обычно составляет от 10 до 500; вначале большинство из них составляют нейтрофилы, однако вскоре начинают преобладать лимфоциты. Содержание глюкозы в СМЖ обычно менее 40 мг/дл, но редко опускается ниже 20 мг/дл. Содержание белка повышено, причем при гидроцефалии и блокаде субарахноидального пространства — значительно (400–5000 мг/дл). Хотя параметры СМЖ, полученной при люмбальной пункции, резко изменены, химический состав и содержание клеток в СМЖ при пункции желудочков мозга могут быть нормальными (в последнем случае берут жидкость проксимальнее места воспаления и обструкции). Вероятность обнаружить микобактерии в СМЖ методами микроскопии и посева прямо пропорциональна объему образца СМЖ. Если при люмбальной пункции получено 5–10 мл СМЖ, то при микроскопии микобактерии обнаруживаются в 30% случаев, а при посеве — в 50–70%. Диагностике также помогает посев прочих жидкостей, например аспирата из желудка или мочи. Определенную информацию при туберкулезном менингите дают лучевые методы исследования. На ранних стадиях менингита КТ и МРТ головного мозга не обнаруживают изменений, но позднее появляются признаки увеличения цистерн основания мозга и сообщающейся гидроцефалии, а также отека мозга и очаговой ишемии. У отдельных детей младшего возраста с туберкулезным менингитом имеются бессимптомные туберкуломы (одна или несколько), которые чаще всего располагаются в коре головного мозга или в таламусе.

Туберкулома — еще одно проявление туберкулеза ЦНС. Клинически она проявляется так же, как опухоль головного мозга. Туберкуломы в некоторых странах мира составляют до 40% объемных образований головного мозга, но в Северной Америке они редки. У взрослых туберкуломы часто локализуются супратенториально, а у детей, напротив, инфратенториально (на основании мозга вблизи мозжечка). Туберкуломы, как правило, одиночные, но могут быть множественными. Основные симптомы включают головную боль, лихорадку и эпилептические припадки. Туберкулиновые пробы обычно положительны, но при рентгенографии грудной клетки патологии не обнаруживают. Нередко, чтобы отличить туберкулому от иного объемного образования мозга, требуется ее удаление. Тем не менее операция не показана, поскольку большинство туберкулом рассасывается при консервативном лечении. Как правило, в первые несколько недель лечения, а также в послеоперационный период назначают глюкокортикоиды, чтобы уменьшить отек мозга. При КТ и МРТ головного мозга туберкуломы обычно выглядят как изолированные образования, окруженные выраженным отеком. Накопление контраста интенсивное, порой в виде кольца. С введением в практику КТ было зарегистрировано парадоксальное образование туберкулом у больных туберкулезным менингитом, которым проводилось эффективное лечение. Этиология и природа данных туберкулом изучены плохо, однако они не связаны с лекарственной устойчивостью. Образование туберкулом следует предполагать у всех детей с туберкулезным менингитом, у которых на фоне лечения состояние ухудшается или появляются очаговые неврологические симптомы. Хороший симптоматический эффект оказывают глюкокортикоиды. Подобные туберкуломы могут сохраняться месяцами и даже годами.

Туберкулез кожи. В США данная форма туберкулеза встречается редко, но в остальном мире она составляет 1–2% всех форм туберкулеза (см. гл. 375).

Туберкулез костей и суставов. При данной форме чаще всего поражаются позвонки. Классическое проявление туберкулезного спондилита (болезни Потта) — это разрушение тел позвонков, которое ведет к образованию горба (см. т. 1, п. 79.4). Туберкулез костей и суставов — позднее осложнение. Хотя после распространения противотуберкулезных средств он стал редкостью, но чаще поражает детей, чем взрослых. Туберкулез костей напоминает гнойную или грибковую инфекцию либо опухоли костей. Возможно множественное поражение костей. Основную роль в диагностике играет биопсия кости.

Туберкулез ЖКТ и органов брюшной полости. Туберкулез полости рта и глотки — чрезвычайная редкость. Чаще всего данная форма туберкулеза проявляется безболезненной язвой слизистой оболочки, нёба или миндалины, а также регионарным лимфаденитом. Изредка в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом регистрируется туберкулез околоушной слюнной железы. Туберкулез пищевода у детей встречается редко (он может быть связан с образованием трахеопи-

щеводного свища у грудных детей). Перечисленные формы туберкулеза обычно возникают на фоне распространенного туберкулеза легких и обусловлены проглатыванием инфицированного секрета дыхательных путей. Тем не менее данные формы туберкулеза могут возникать и без поражения легких, вероятно, путем распространения инфекции из средостенных или забрюшинных лимфатических узлов.

Туберкулезный перитонит в основном встречается у молодых мужчин, у детей и подростков он редок. Разлитой перитонит возникает вследствие бессимптомной гематогенной диссеминации или милиарного туберкулеза. Местный перитонит вызывается распространением инфекции из лимфатических узлов брюшной полости, кишечника, мочевых или половых органов. Изредка лимфатические узлы, сальник и брюшина спаиваются, образуют безболезненную массу неправильных очертаний и тестоватой консистенции. Типичные проявления туберкулезного перитонита включают боль в животе, болезненность при пальпации, асцит, потерю аппетита и субфебрильную температуру тела. Туберкулиновые пробы, как правило, положительны. Для подтверждения диагноза проводят лапароцентез, полученную жидкость направляют на посев, а также делают из нее мазки, которые окрашивают по методике для кислотоустойчивых бактерий. Лапароцентез следует выполнять осторожно, чтобы не повредить спаянные с сальником кишечные петли.

Причиной туберкулезного энтерита служит гематогенная диссеминация либо попадание в ЖКТ большого количества микобактерий с секретом дыхательных путей. Чаще всего поражаются тощая и подвздошная кишка вблизи пейеровых бляшек. Для туберкулезного энтерита типичны образование неглубокой язвы, которая вызывает боль, диарея или запор, похудение и субфебрильная температура тела. Обычно туберкулезный энтерит осложняется мезаденитом. Увеличенные лимфатические узлы могут вызвать кишечную непроходимость. При расплавлении лимфатических узлов и прорыве казеозных масс сквозь сальник развивается разлитой перитонит. Клинические проявления туберкулезного энтерита неспецифичны и напоминают прочие болезни и состояния, которые сопровождаются диареей. Туберкулезный энтерит следует подозревать у всех детей с длительными желудочно-кишечными нарушениями и положительными туберкулиновыми пробами. Для подтверждения диагноза обычно требуется биопсия с окрашиванием материала на кислотоустойчивые бактерии и посевом.

Туберкулез половых и мочевых органов. Инкубационный период при туберкулезе почек составляет несколько лет, поэтому он редко встречается у детей. Микобактерии туберкулеза обычно попадают в почки при лимфогематогенной диссеминации. Возбудитель высевается из мочи при милиарном туберкулезе и у отдельных больных с туберкулезом легких, у которых почечная паренхима не поражена. При туберкулезе почек в паренхиме возникают мелкие казеозные очаги, из которых *M. tuberculosis* попадает в канальцы. Из крупных очагов вблизи коркового вещества возбудитель через свищ может проникать в почечную лоханку, затем инфекция распространяется на мочеточники, предстательную железу и придатки яичек. Начальные стадии туберкулеза почек протекают бессимптомно (единственными проявлениями служат «стерильная» пиурия и микрогематурия). Прогрессирование туберкулеза почек сопровождается дизурией, болью в животе или пояснице и макрогематурией. Суперинфекция, вызванная другими бактериями, часто вызывает более острые симптомы; туберкулез в таких случаях нередко диагностируется поздно. Туберкулез почек может осложняться гидронефрозом или стриктурой мочеточников. Высеваемость *M. tuberculosis* из мочи достигает 80–90%, а микроскопия мазков, приготовленных из больших объемов мочи и окрашенных на кислотоустойчивые бактерии, позволяет выявить возбудителя в 50–70% случаев. Туберкулиновые пробы отрицательны у 20% больных. При экскреторной урографии обнаруживают крупные очаги, расширение проксимальной части мочеточников, множественные мелкие дефекты наполнения, а при стриктуре мочеточника — гидронефроз. В подавляющем большинстве случаев туберкулез поражает только одну почку.

Туберкулез половых органов у мальчиков и девочек, не достигших половой зрелости, очень редок. Эта форма туберкулеза возникает вследствие лимфогематогенной диссеминации, иногда — вследствие непосредственного перехода инфекции с кишечника или костей. У девушек-подростков туберкулез половых органов может быть первичным. Чаще всего поражаются маточные трубы (90–100% случаев), эндометрий (50%), яичники (25%) и шейка матки (5%). Наиболее распространенные симптомы туберкулеза половых органов —

боль внизу живота и альгоменорея или аменорея. В большинстве случаев системных проявлений не наблюдается, а на рентгенограммах грудной клетки патология отсутствует. Туберкулиновые пробы, как правило, положительны. У юношей туберкулез половых органов протекает в виде эпидидимита или орхита. Обычно у данных больных возникает одностороннее безболезненное увеличение мошонки. Головка полового члена вовлекается крайне редко. Заподозрить туберкулез половых органов у подростков (юношей и девушек) позволяет патология половых органов в сочетании с положительными туберкулиновыми пробами.

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей. Большинство случаев туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей описано в развивающихся странах. В США заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-инфицированных детей в 30 раз выше, чем у неинфицированных. Диагностика туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции трудна, поскольку его клинические проявления сходны с таковыми других инфекций и состояний у ВИЧ-инфицированных, туберкулиновые пробы нередко отрицательны, а высеять возбудитель нелегко. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей часто протекает более тяжело, склонен к прогрессированию и распространению за пределы легких. Рентгенологическая картина схожа с проявлениями туберкулеза у детей с нормальным иммунитетом, но чаще встречается лобарная пневмония и образование каверн. Из клинических проявлений обычно имеются неспецифические симптомы поражения органов дыхания, лихорадка и похудение. У взрослых ВИЧ-инфицированных чаще встречаются устойчивые штаммы *M. tuberculosis*; по всей видимости, у детей картина такая же. Летальность при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции высока, особенно у детей со сниженным числом CD4-лимфоцитов. У взрослых иммунный ответ на *M. tuberculosis* усиливает репликацию ВИЧ и усугубляет вызванную последним иммуносупрессию. Высокая летальность обусловлена в основном прогрессированием ВИЧ-инфекции, а не туберкулеза. Таким образом, ВИЧ-инфицированных детей, которые контактировали с больными туберкулезом или заразились этой болезнью, необходимо немедленно обследовать и назначить им противотуберкулезные средства. И наоборот, всех больных туберкулезом детей следует обследовать на ВИЧ, поскольку ранняя диагностика и лечение ВИЧ-инфекции наиболее результативны, кроме того, лечение туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции обычно более длительное.

Туберкулез новорожденных. Симптомы туберкулеза могут присутствовать уже при рождении, но гораздо чаще они появляются на 2-й или 3-й неделе жизни. К основным проявлениям туберкулеза новорожденных относят дистресс-синдром, увеличение печени или селезенки, плохое сосание, сонливость или раздражительность, лимфаденопатию, вздутие живота, задержку развития, выделения из уха и поражение кожи. Клиническая картина зависит от локализации и размеров казеозных очагов. У многих новорожденных при рентгенографии грудной клетки обнаруживается патология, чаще всего милиарные очаги. У некоторых детей вначале изменения легких отсутствуют, но позднее развивается выраженные рентгенологические и клинические нарушения. Характерно увеличение прикорневых и лимфатических узлов средостения, а также инфильтраты в легких. У 30–50% больных возникает генерализованная лимфаденопатия и менингит.

Клинические проявления туберкулеза новорожденных сходны с таковыми бактериального сепсиса и врожденных инфекций, таких как сифилис, токсоплазмоз и ЦМВ-инфекция. Таким образом, туберкулез следует предполагать у грудного ребенка с симптомами бактериальной или врожденной инфекции, которые плохо поддаются антибиотикотерапии и симптоматическому лечению, а обследование на нетуберкулезные инфекции не дает результатов. Важнейшее значение для диагностики имеет наличие туберкулеза у матери или у членов семьи. Тем не менее часто туберкулез матери часто обнаруживается лишь после того, как будет заподозрен туберкулез новорожденного. У новорожденных туберкулиновые пробы отрицательны, но они могут стать положительными через 1–3 мес. Обнаружение кислотоустойчивых бактерий при окраске аспирата из желудка, взятого ранним утром, обычно указывает на туберкулез. Информативна также окраска на кислотоустойчивые бактерии отделяемого из уха, костного мозга, аспирата из трахеи и биоптатов, особенно печени. Кроме того, показаны исследование и посев СМЖ, хотя высеваемость *M. tuberculosis* в этом случае низкая. Летальность при врожденном туберкулезе остается очень высокой из-за поздней диагностики. При своевременной диагностике и адекватном лечении возможно полное выздоровление.

Лечение

M. tuberculosis чувствительна к противотуберкулезным средствам лишь во время деления. В крупных скоплениях *M. tuberculosis* присутствуют микобактерии с природной устойчивостью к отдельным противотуберкулезным средствам. Все известные гены, кодирующие лекарственную устойчивость, находятся на хромосоме *M. tuberculosis*; передача их между бактериями не описана. Распространенность микобактерий с природной устойчивостью составляет около 10^{-6} и зависит от лекарственного средства; так, для стрептомицина она достигает 10^{-5}, изониазида — 10^{-6}, рифампицина — 10^{-8}. Следовательно, в каверне, содержащей 10^9 микобактерий, присутствуют тысячи устойчивых микроорганизмов, а в инкапсулированном казеозном очаге, в котором число микобактерий намного меньше, устойчивых микроорганизмов нет или они единичные. К счастью, естественная устойчивость к одному противотуберкулезному средству независима от устойчивости к другим. Таким образом, вероятность того, что микобактерия одновременно устойчива к изониазиду и рифампицину, составляет порядка 10^{-14}. Поскольку в организме человека не может находиться 10^{14} микобактерий, естественная устойчивость к двум противотуберкулезным средствам практически не встречается.

Основным биологическим показателем успешности противотуберкулезной химиотерапии служит число микобактерий в организме больного. Так, у больных с большим числом *M. tuberculosis* (например, у взрослых с кавернами или массивными инфильтратами) имеется множество микобактерий с естественной устойчивостью, поэтому для излечения требуется не менее двух противотуберкулезных средств. Напротив, при вираже туберкулиновых проб без других признаков туберкулеза число микобактерий невелико, устойчивых микобактерий мало или совсем нет, поэтому можно назначить только одно противотуберкулезное средство. У детей с туберкулезом легких и у большинства больных с внелегочным туберкулезом число микобактерий находится между вышеописанными, поэтому число устойчивых возбудителей может быть как небольшим, так и значительным. Следовательно, больным следует назначать не менее двух противотуберкулезных средств. Плохое выполнение назначений врача и неадекватный режим лечения могут привести к тому, что туберкулез становится устойчивым к лечению — это объясняется новыми мутациями и ростом числа устойчивых микобактерий. Так, если больному с распространенным туберкулезом легких назначать одно противотуберкулезное средство, субпопуляция чувствительных к нему микобактерий будет уничтожена, но у субпопуляции устойчивых микобактерий появится шанс размножиться и стать доминирующей. Состояние больного улучшится, но неминуем рецидив, причем данное противотуберкулезное средство будет уже неэффективным. Если назначить два противотуберкулезных средства, к которым чувствителен данный штамм *M. tuberculosis*, то средство X уничтожит субпопуляцию, устойчивую к средству Y, а средство Y — субпопуляцию, устойчивую к средству X. Если изначально микроорганизм устойчив к определенному средству (это называется первичной устойчивостью) и больной получает данное средство в комбинации с другим, то только второе средство будет действовать на микобактерии и в конце концов наступит рецидив туберкулеза, устойчивого к обоим средствам.

Основное место и механизм действия различных противотуберкулезных средств (табл. 265.2) неодинаковы. Изониазид и рифампицин обладают выраженной бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*. Стрептомицин и прочие аминогликозиды тоже действуют бактерицидно, но только на внеклеточные микобактерии, причем в макрофаги данные средства проникают плохо. Пиразинамид *in vitro* не обладает бактерицидным свойством, но значительно усиливает уничтожение *M. tuberculosis in vivo*. Этамбутол в низких дозах (15 мг/кг/сут), этионамид и циклосерин действуют бактериостатически, поэтому их включают в схемы лечения в основном для того, чтобы предотвратить возникновение устойчивых штаммов. Этамбутол в дозе 25 мг/кг/сут проявляет некоторую бактерицидную активность, что может быть важно при лечении туберкулеза, вызванного резистентными к другим средствам штаммами. Изониазид, рифампицин и этамбутол также предупреждают возникновение устойчивости к другим средствам, но пиразинамид лишен данного свойства.

Изониазид. Данный препарат недорог, проникает во все ткани и жидкости и очень редко вызывает побочные эффекты у детей. Изониазид можно назначать как внутрь, так и внутримышечно. При суточной дозе 10 мг/кг сывороточная концентра-

Таблица 265.2

Наиболее распространенные противотуберкулезные препараты

Препарат	Суточная доза (мг/кг)	Разовая доза при назначении дважды в неделю (мг/кг)	Максимальная доза
Изониазид*	10–15	20–30	Суточная 300 мг, разовая при назначении дважды в неделю 900 мг
Рифампицин*	10–20	10–20	600 мг
Пиразинамид*	20–40	40–60	2 г
Стрептомицин (в/м)	20–40	20–40	1 г
Этамбутол	15–25	25–30	2,5 г
Этионамид	15–20 (в 1–3 приема)	—	1 г
Циклосерин	10–20 (в 1–2 приема)	—	1 г
Канамицин или капреомицин (в/м)	15–30	15–30	1 г
Амикацин (в/в)	15–30	15–30	1 г

* Существует комбинированный препарат рифамат, содержащий 150 мг изониазида и 300 мг рифампицина. Другой комбинированный препарат, рифатер, содержит 50 мг изониазида, 120 мг рифампицина и 300 мг пиразинамида.

ция намного превышает МПК для *M. tuberculosis*. Пиковая концентрация в крови, мокроте и СМЖ достигается за несколько часов и сохраняется 6–8 ч. Изониазид метаболизируется путем ацетилирования в печени. Быстрое ацетилирование чаще встречается у чернокожих и азиатов, чем у белых. Связь между скоростью ацетилирования и эффективностью или частотой побочных эффектов у детей отсутствует.

Основных побочных эффектов у изониазида два, и оба они редко встречаются у детей. Периферический неврит возникает вследствие конкурентного ингибирования изониазидом использования пиридоксина. У детей, принимающих изониазид, уровень пиридоксина падает, но это редко проявляется клинически, поэтому назначать пиридоксин следует лишь по особым показаниям (подросткам, которые неадекватно питаются; детям, которые употребляют мало молока и мяса; больным ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями; детям на грудном вскармливании). К типичным проявлениям неврита относится чувство онемения и покалывания в кистях и стопах. Токсическое действие изониазида на ЦНС обычно проявляется лишь при выраженной передозировке. Второй основной побочный эффект изониазида — гепатотоксичность. Так, активность АсАТ и АлАТ временно повышается у 3–10% детей. Клинически значимая гепатотоксичность встречается нечасто и более характерна для подростков и детей с тяжелыми формами туберкулеза или с сопутствующими заболеваниями печени. Таким образом, в обязательном мониторинге биохимических показателей нет нужды; гепатотоксичность оценивают по клиническим проявлениям. К ранним симптомам гепатотоксичности относят тошноту, рвоту, боль в животе и желтушность. После отмены изониазида активность АсАТ и АлАТ, как правило, нормализуется. Аллергические реакции на изониазид встречаются редко. Изониазид блокирует метаболизм фенитоина, поэтому уровень последнего может повыситься до токсического. Изониазид также взаимодействует с теофиллином, поэтому порой дозы теофиллина приходится корректировать. Редкие побочные эффекты изониазида включают пеллагру, гемолитическую анемию (у больных с дефицитом Г-6-ФДГ) и волчаночный синдром с сыпью и артритом.

Рифампицин. При приеме натощак рифампицин хорошо всасывается, пиковая концентрация в крови достигается в течение 2 ч. Выпускаются также формы для внутривенного введения. Подобно изониазиду, рифампицин хорошо проникает в ткани и биологические жидкости, в том числе в СМЖ, и метаболизируется в печени. Рифампицин экскретируется главным образом с желчью, но в почках и моче тоже создаются высокие концентрации. Побочные эффекты встречаются чаще, чем при использовании изониазида, и включают оранжевое окрашивание мочи и слез (контактные линзы необратимо меняют цвет), желудочно-кишечные расстройства и гепатотоксичность (обычно бессимптомное повышение активности АлАТ и АсАТ в крови). При сочетанном применении изониазида и рифампицина возрастает риск гепато-

токсичности, чтобы его снизить, дозу изониазида уменьшают до 10 мг/кг/сут. У взрослых при лечении комбинацией рифампицина и пиразинамида встречается тяжелая гепатотоксичность (у детей подобное не описано). Рифампицин способен вызывать тромбоцитопению и гриппоподобный синдром. Рифампицин взаимодействует со многими лекарственными средствами: оральные контрацептивы (ослабляет их действие), хинидин, циклоспорин, варфарин, ингибиторы протеаз, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и глюкокортикоиды. Основная форма выпуска — капсулы по 150 и 300 мг, которые не подходят детям из-за слишком малой массы тела последних. Можно приготовить суспензию, однако при этом нельзя использовать пищевые продукты из-за ухудшения всасывания. Выпускается комбинированный препарат — рифамат, который содержит 150 мг изониазида и 300 мг рифампицина. Назначение рифамата помогает избежать формирования устойчивости к каждому средству в отдельности.

Пиразинамид. У взрослых, принимающих 30 мг/кг пиразинамида однократно в сутки, концентрация его в крови составляет 20 мкг/мл; гепатотоксичность при этом незначительная. Оптимальная доза пиразинамида для детей не определена, однако вышеупомянутая доза создает высокую концентрацию препарата в СМЖ, хорошо переносится и улучшает клинические показатели, что зафиксировано в исследованиях. Широкомасштабное применение пиразинамида у детей подтвердило его безопасность. Что касается взрослых, то примерно у 10% из них на фоне лечения пиразинамидом развиваются артралгия, артриты или подагра (вследствие гиперурикемии). У детей уровень мочевой кислоты слегка возрастает, но клинические проявления этого наблюдаются крайне редко. Аллергия на пиразинамид для детей нехарактерна. Единственная форма выпуска пиразинамида — довольно большие таблетки по 500 мг, которые трудно принимать детям, особенно грудным. Таблетку можно истолочь и смешать с пищей (как это делается с изониазидом), однако о строгих исследованиях фармакокинетики при этом способе приема не сообщалось. Выпускается также комбинированный препарат рифатер, содержащий 50 мг изониазида, 120 мг рифампицина и 300 мг пиразинамида.

Стрептомицин. Данный препарат в лечении детей стал использоваться реже, однако он остается важным средством борьбы с устойчивыми штаммами микобактерий. Стрептомицин вводят внутримышечно или внутривенно; при этом в месте внутримышечных инъекций часто возникает боль и инфильтрация. Стрептомицин очень хорошо проникает сквозь воспаленные мозговые оболочки, однако невоспаленные оболочки для него непроницаемы. В настоящее время стрептомицин у детей в основном применяется при подозрении на первичную устойчивость к изониазиду, а также в лечении угрожающих жизни форм туберкулеза. Основной побочный эффект стрептомицина — дозозависимое поражение вестибулярной и слуховой порций VIII черепного нерва; намного реже встречается нефротоксичность. При беременности стрептомицин противопоказан, поскольку до 30% детей, внутриутробно подвергавшихся его воздействию, страдают от тяжелых нарушений слуха.

Этамбутол. Препарат играет незначительную роль в лечении детей из-за своего токсического действия на орган зрения. В дозе 15 мг/кг/сут этамбутол оказывает в основном бактериостатическое действие; в прошлом он применялся, чтобы предотвратить развитие устойчивости к другим средствам. Бактерицидное действие проявляется в дозе 25 мг/кг/сут, которую можно использовать в лечении устойчивых форм туберкулеза. Этамбутол принимается внутрь 1–2 раза в сутки и хорошо переносится как взрослыми, так и детьми. Основные побочные эффекты: неврит зрительного нерва и цветовая слепота (больной не воспринимает красный и зеленый цвет). О расстройствах зрения у детей не сообщалось, однако этамбутол редко применяется у детей, поскольку у них обычно не проверяют поля и остроту зрения. Применение этамбутола оправданно, если туберкулез вызван устойчивым штаммом, а прочие противотуберкулезные средства недоступны или противопоказаны.

Этионамид. Это бактериостатический препарат, который главным образом применяется для лечения туберкулеза, вызванного устойчивыми штаммами микобактерий. Поскольку этионамид легко проникает в СМЖ, он особенно показан при туберкулезном менингите. У детей суточную дозу этионамида обычно делят на 2–3 приема, чтобы избежать желудочно-кишечных расстройств; при соблюдении этого условия переносимость хорошая. По строению этионамид сходен с изониазидом и способен вызывать тяжелый гепатит.

Прочие противотуберкулезные средства. Редкое использование данных средств объясняется их меньшей эффективностью или большей токсичностью. Некоторые аминогликозиды, в первую очередь канамицин и амикацин, высокоактивны против *M. tuberculosis* и применяются при устойчивости к стрептомицину. У взрослых довольно широко используется очень близкий к ним препарат — капреомицин. Данные средства вводятся внутримышечно или внутривенно, обладают бактерицидным свойством; перекрестной устойчивости со стрептомицином обычно не возникает. Циклосерин — эффективный препарат, но его назначают почти исключительно взрослым, поскольку он нарушает когнитивные функции, может вызывать депрессию и другие психические расстройства. Суточную дозу дают в 1–2 приема. Большинство специалистов рекомендуют мониторировать сывороточный уровень циклосерина в процессе лечения. Циклосерин назначают вместе с пиридоксином. Выраженным противотуберкулезным свойством обладают фторхинолоны; так, ципрофлоксацин и офлоксацин широко используются у взрослых при туберкулезе, вызванном устойчивыми микобактериями. Детям фторхинолоны в целом противопоказаны, поскольку они разрушают растущий хрящ. Тем не менее, если возбудитель имеет множественную лекарственную устойчивость, а другие эффективные средства недоступны, у детей с успехом можно применить фторхинолоны.

Режимы терапии. Основные принципы лечения туберкулеза у детей и подростков такие же, как и у взрослых. Используется несколько лекарственных средств, чтобы добиться скорейшего излечения и предупредить возникновение вторичной лекарственной устойчивости. Выбор режима терапии зависит от распространенности туберкулеза, особенностей организма больного и вероятности лекарственной устойчивости. При туберкулезе легких и/или внутригрудных лимфатических узлов Центр по контролю заболеваемости и ААП рекомендуют следующий режим: прием в течение 6 мес. изониазида и рифампицина, причем в первые 2 мес. к ним добавляют пиразинамид. По данным нескольких клинических исследований, частота излечения при использовании данного режима приближается к 100%, а частота клинически значимых побочных эффектов не достигает 2%. Прием изониазида и рифампицина в течение 9 мес. тоже высокоэффективен при туберкулезе, вызванном чувствительными к ним штаммами, но данный режим требует большего времени, четкого выполнения назначений врача и почти не защищает от первичной устойчивости. Большинство специалистов рекомендуют, чтобы больной принимал лекарственные средства только в присутствии медицинского работника. При этом условии после 2 нед. ежедневного приема можно перейти на прием 2 раза в неделю и придерживаться его до конца лечения. В местностях, где распространенность устойчивых к изониазиду штаммов превышает 5–10%, а также высок риск, что туберкулез у взрослого (источника инфекции) вызван устойчивым штаммом, большинство специалистов рекомендуют добавить к начальной схеме лечения четвертый препарат, обычно стрептомицин, этамбутол или этионамид. Причина введения четвертого препарата заключается в том, что пиразинамид не предупреждает развития устойчивости к рифампицину у штаммов, устойчивых к изониазиду.

Контролируемых исследований лечения различных форм внелегочного туберкулеза практически не проводилось. Внелегочный туберкулез обычно вызывается небольшим числом микобактерий. В целом лечение большинства форм внелегочного туберкулеза у детей, в том числе шейного лимфаденита, такое же, как при туберкулезе легких. Исключение составляет туберкулез костей и суставов, туберкулез ЦНС и диссеминированный туберкулез, при которых продолжительность лечения увеличивается до 9–12 мес.; 6-месячный курс не рекомендуется. При туберкулезе костей и суставов часто требуется иссечение нежизнеспособных тканей, а при туберкулезе ЦНС — вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Оптимальный режим лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей не определен. У взрослых ВИЧ-инфицированных с успехом применяют стандартный режим, включающий назначение изониазида, рифампицина и пиразинамида. Лечение продолжается 6–9 мес. или 6 мес. после того, как микобактерии перестанут высеваться из мокроты (выбирают наибольшую продолжительность). Сообщения о лечении детей относятся к отдельным случаям или небольшим группам. Большинство специалистов полагают, что ВИЧ-инфицированные дети с туберкулезом, вызванным чувствительными штаммами, должны получать не менее трех противотуберкулезных средств, например изониазид, рифампицин и пиразинамид, в течение 2 мес.,

а затем изониазид и рифампицин еще 7 мес. При диссеминированном туберкулезе и подозрении на лекарственную устойчивость добавляют четвертый препарат — этионамид или стрептомицин. Среди ВИЧ-инфицированных повышена распространенность микобактерий, устойчивых к рифампицину. У них также чаще возникают побочные реакции на противотуберкулезные средства, поэтому за ними необходимо более тщательно наблюдать в процессе лечения. Одновременный прием некоторых антиретровирусных средств и рифампицина приводит к тому, что сывороточная концентрация ингибиторов протеазы и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы падает ниже терапевтической, а концентрация рифампицина, наоборот, становится токсической. Поэтому сочетать данные средства не следует. Противотуберкулезное лечение у ВИЧ-инфицированных нередко подбирают эмпирически, опираясь на эпидемиологические и рентгенологические данные. Следует помнить, что рентгенологическая картина таких осложнений ВИЧ-инфекции, как лимфоидная интерстициальная и бактериальная пневмония, могут напоминать туберкулез. Тем не менее противотуберкулезные препараты назначают во всех случаях, когда туберкулез исключить нельзя.

Лекарственная устойчивость микобактерий

Распространенность туберкулеза, вызванного устойчивыми штаммами, возрастает во многих регионах мира, в том числе в Северной Америке. Существует два типа устойчивости. О первичной устойчивости говорят, когда заражение вызвано *M. tuberculosis*, резистентной к определенному противотуберкулезному средству. О вторичной устойчивости говорят, если она возникает в процессе лечения. Основные причины возникновения вторичной устойчивости — нерегулярный прием препаратов больным и выбор неадекватного режима лечения. Отказ от приема одного противотуберкулезного средства скорее вызовет развитие вторичной устойчивости, чем отказ от лечения вообще. Вторичная устойчивость у детей встречается редко, поскольку у них число микобактерий невелико. Следовательно, устойчивость у детей в основном первичная и отражает устойчивость у взрослых больных в данной группе населения. Основные факторы, позволяющие прогнозировать устойчивость у взрослых, — это предшествующее противотуберкулезное лечение, сопутствующая ВИЧ-инфекция и контакт с другим взрослым, туберкулез у которого вызван устойчивым штаммом.

Лечение туберкулеза, вызванного устойчивым штаммом, успешно только, если применяется не менее двух противотуберкулезных препаратов, ко всем из которых данный штамм чувствителен. Если предполагается, что туберкулез у ребенка вызван устойчивым штаммом, начинают с назначения не менее трех (обычно четыре или пять) противотуберкулезных средств. Прием их продолжают до тех пор, пока не будет определена чувствительность *M. tuberculosis* и не будет выбран более специфичный режим. План лечения должен быть индивидуализирован с учетом результатов исследования чувствительности штамма, выделенного от ребенка или взрослого — источника инфекции. При туберкулезе у детей, вызванном устойчивыми к изониазиду штаммами, обычно достаточно приема в течение 9 мес. рифампицина, пиразинамида и этамбутола. При устойчивости к изониазиду и рифампицину общая продолжительность лечения часто возрастает до 12–18 мес., при этом препараты обязательно принимаются ежедневно. Если лекарственная устойчивость выявлена рано, назначено лечение эффективными средствами, прием препаратов происходит в присутствии медицинского работника, побочные реакции не возникли, ребенок и семья получают поддержку, то прогноз даже при множественной лекарственной устойчивости благоприятен. Туберкулез, вызванный устойчивыми штаммами, всегда должен лечить опытный врач-фтизиатр.

Глюкокортикоиды. Эти средства могут быть полезны в некоторых случаях, главным образом при выраженной воспалительной реакции, которая сопровождается обширным повреждением тканей или ухудшением функции органа. Существуют убедительные доказательства того, что при туберкулезном менингите глюкокортикоиды снижают летальность и частоту отдаленных неврологических осложнений. Это происходит потому, что эти препараты подавляют воспаление, в том числе васкулит, а значит, снижают ВЧД. Со снижением ВЧД уменьшается повреждение тканей, улучшается доставка с кровью противотуберкулезных средств к головному мозгу и мозговым оболочкам. Непродолжительный прием глюкокортикоидов также

эффективен при туберкулезе бронхов, который сопровождается дыхательной недостаточностью, локальной эмфиземой или поражением сегмента легкого. Несколько рандомизированных клинических исследований показало, что глюкокортикоиды облегчают симптомы острого туберкулезного перикардита, в том числе нарушение наполнения желудочков из-за неподатливости перикарда. Глюкокортикоиды могут значительно улучшить состояние у больных туберкулезным плевритом со смещением средостения; тем не менее течение туберкулеза в отдаленные сроки, по-видимому, не меняется. Препараты улучшают состояние также у некоторых детей с милиарным туберкулезом, у которых воспаление столь выражено, что нарушается диффузия кислорода из альвеол в капилляры. Преимущество одних глюкокортикоидов над другими не доказано. Чаще всего назначают преднизон в дозе 1–2 мг/кг/сут в 1–2 приема внутрь на 4–6 нед., после чего дозу постепенно снижают.

Вспомогательные мероприятия. За детьми в процессе лечения необходимо внимательно наблюдать, чтобы убедиться в том, что они принимают препараты и лечение эффективно, а также оценить побочные эффекты. Большое значение имеет правильное питание. Больных осматривают ежемесячно и дают им такое количество препаратов, которого хватит только до следующего посещения. Крайне важно убедить детей в необходимости приема лекарств. Врач должен предвидеть те трудности, которые возникают у семьи, которая пытается заставить ребенка младшего возраста принимать несколько новых препаратов в неудобной форме. О всех предполагаемых случаях туберкулеза у детей сообщают в местные органы здравоохранения — это помогает семье и ребенку получить соответствующую помощь и обследование.

Главная проблема в лечении туберкулеза — несоблюдение предписаний врача. Больному и семье дают четкие инструкции (устные и письменные) на их родном языке. По меньшей мере, 30–50% больных серьезно нарушают режим приема препаратов, причем степень этих нарушений нельзя определить заблаговременно. Таким образом, предпочтительно, чтобы больной принимал препараты в присутствии медицинского работника.

Лечение латентной туберкулезной инфекции. Лечение детей с виражом туберкулиновых проб, нормальными результатами рентгенографии грудной клетки и физикального обследования является общепринятым; цель лечения — не допустить прогрессирования. Лечение этих детей проводится, по меньшей мере, последние 30 лет, его эффективность близка к 100%. Всем детям в подобных случаях назначают изониазид. Рекомендуется ежедневный прием на протяжении 9 мес. Если ребенку трудно соблюдать этот режим, изониазид можно принимать 2 раза в неделю под надзором медицинского работника. Изониазид также рекомендуется назначать детям до 6 лет с отрицательными туберкулиновыми пробами, которые контактировали с взрослым, больным активной формой туберкулеза (сюда также относятся дети, рожденные от больных матерей). Такие дети могут быть инфицированы *M. tuberculosis*, но гиперчувствительность замедленного типа у них еще не успела развиться. У детей младшего возраста серьезные туберкулезные поражения могут возникнуть одновременно с виражом туберкулиновых проб, иногда туберкулинодиагностика запаздывает. Через 3 мес. после того как контакт ребенка с больным прекратится, туберкулиновые пробы повторяют. Если и эта проба окажется отрицательной, изониазид можно отменить. Если возник инфильтрат диаметром более 5 мм — ребенок инфицирован туберкулезом и ему показан полный курс лечения изониазидом. У детей с ВИЧ-инфекцией, а также иммуносупрессией другой этиологии прием изониазида должен продолжаться 12 мес.

Оптимальный режим лечения латентной туберкулезной инфекции, вызванной устойчивыми штаммами, не разработан. Если *M. tuberculosis* устойчива только к изониазиду, большинство специалистов рекомендуют прием рифампицина в течение 6–9 мес.; данных клинических исследований, которые подтверждали бы это мнение, не существует. Данные по лечению латентной туберкулезной инфекции, возбудитель которой устойчив к изониазиду и рифампицину, также отсутствуют. Некоторые врачи в таких случаях рекомендуют принимать комбинацию фторхинолона с пиразинамидом в течение 6–9 мес. Возможен также прием высоких доз этамбутола и пиразинамида той же длительности. При множественной лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* обычно назначают два средства, к которым она чувствительна. Эффективность и безопасность перечисленных режимов у детей не определена, поэтому перед лечением туберкулезной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью,

необходимо проконсультироваться с квалифицированным детским фтизиатром.

Профилактика

Все программы борьбы с туберкулезом отдают преимущество выявлению и лечению новых случаев, которые прерывают передачу инфекции лицам, состоящим в тесном контакте. Всех детей и взрослых с заболеваниями, похожими на туберкулез, а также всех лиц, тесно контактировавших с взрослым, предположительно больным туберкулезом, обследуют как можно скорее (в том числе проводят им туберкулиновые пробы). В среднем туберкулиновые пробы положительны у 30–50% домашних больного активными формами туберкулеза, а у 1% из них имеется явная клиническая картина туберкулеза. Следовательно, требуется эффективная и адекватная реакция органов здравоохранения, а также наличие соответствующих ресурсов. В первую очередь обследуют детей первых месяцев жизни, поскольку у них высок риск возникновения и быстрого прогрессирования туберкулеза.

Массовые обследования детей неэффективны. Это обусловлено тем, что когда обследуются крупные группы детей с низким риском туберкулеза, подавляющее большинство положительных туберкулиновых проб дает ложноположительные результаты (в основе этого лежит биологическая вариабельность либо перекрестная сенсибилизация к атипичным микобактериям). Обследование же детей или подростков из групп высокого риска, напротив, должно поощряться, поскольку большинство лиц из этих групп с положительными туберкулиновыми пробами заражены туберкулезом. Массовые обследования целесообразны лишь в том случае, когда имеются возможности для адекватного обследования и лечения лиц с положительными результатами данных проб.

Вакцина БЦЖ. Единственная доступная в настоящее время вакцина против туберкулеза — это БЦЖ (бацилла Кальметта–Герена), названная так в честь разработавших ее двух французских ученых. Оригинальный вакцинный штамм представлял собой *M. bovis*, аттенуированную за счет пересевов каждые 3 нед. в течение 13 лет. Данный микроорганизм был предоставлен десяткам лабораторий, в которых его продолжали пересевать на различные питательные среды и в различных условиях. В результате возникло множество разновидностей БЦЖ, которые значительно отличались по морфологии, параметрам роста, способности вызывать иммунный ответ и вирулентности для животных. Эффективность вакцинации БЦЖ сильно зависит от пути и схемы введения. Предпочтительнее всего вводить БЦЖ внутрикожно с помощью шприца, поскольку это единственный метод, обеспечивающий точную дозировку. Вакцинация БЦЖ лиц с нормальным иммунитетом совершенно безопасна: так, язва на месте введения и регионарный лимфаденит возникают лишь у 0,1–1% привитых. Развитие данных осложнений не свидетельствует об иммунных нарушениях и не влияет на степень защищенности от туберкулеза, обеспечиваемого вакциной. Поствакцинальные реакции, как правило, слабо выражены и проходят самостоятельно, лишь в единичных случаях требуется противотуберкулезная химиотерапия. В хирургическом вскрытии нагноившихся лимфатических узлов обычно нет необходимости, и его следует по возможности избегать. Очень редкое осложнение — остит; его развитие связывали с определенными штаммами БЦЖ, которые были изъяты из обращения. Крайне редко также встречаются системные нарушения: лихорадка, судороги, потеря аппетита и раздражительность. Необходимо помнить, что при выраженной иммуносупрессии вакцинация БЦЖ может привести к диссеминированной инфекции. Частота местных побочных реакций у детей с ВИЧ-инфекцией сравнима с таковой у детей с нормальным иммунитетом. Тем не менее частота возникновения у ВИЧ-инфицированных детей диссеминированной инфекции БЦЖ спустя месяцы или годы после вакцинации не изучена.

Схемы введения БЦЖ в разных странах значительно отличаются. ВОЗ рекомендует однократное введение в грудном возрасте, в том числе детям с бессимптомной ВИЧ-инфекцией (в группах населения с высокой заболеваемостью туберкулезом). В одних странах БЦЖ всегда вводится неоднократно, в других — на основании туберкулиновых проб или отсутствия рубца на месте предыдущего введения. Оптимальный возраст и схема вакцинации неизвестны, поскольку сравнительные исследования не проводились.

Хотя были проведены десятки испытаний БЦЖ на разных группах населения, наиболее информативными оказались лишь несколько контролируемых исследований, причем в них были получены противоположные результаты. Так, одни работы

показали высокую защитную роль вакцин БЦЖ, в других — БЦЖ оказалась совершенно бесполезной. Тем не менее, по результатам последнего метаанализа, вакцинация БЦЖ предотвращает 50% случаев туберкулеза легких у детей и взрослых. При диссеминированном туберкулезе и туберкулезном менингите эффективность БЦЖ еще выше и достигает 50–80%. Чтобы объяснить различный ответ на БЦЖ, было выдвинуто несколько предположений: методологические и статистические отклонения в ходе исследований, взаимодействие с атипичными микобактериями (они могут как усиливать, так и ослаблять защитную роль БЦЖ), неодинаковая действенность различных штаммов БЦЖ и генетические различия в изучаемых группах населения. Вакцинация БЦЖ грудных детей слабо влияет на заболеваемость взрослых, следовательно, воздействие данной вакцины длится определенный период времени.

Подводя итог, можно сказать, что вакцинация БЦЖ высокоэффективная в одних случаях, и малозффективна в других. Безусловно, вакцинация БЦЖ не позволяет искоренить туберкулез: в мире было введено свыше 5 млрд доз, но в ряде стран туберкулез остается широко распространенным. Вакцинация слабо влияет на передачу туберкулеза, поскольку те случаи активного туберкулеза легких у взрослых, которые могут быть предотвращены благодаря вакцинации БЦЖ, составляют лишь незначительную часть всех случаев туберкулеза среди населения. Таким образом, главная роль БЦЖ заключается в предотвращении угрожающих жизни форм туберкулеза у детей младшего возраста.

Вакцинация БЦЖ никогда не рассматривалась как часть программ по борьбе с туберкулезом в США. Широкомасштабная вакцинация делает туберкулиновые пробы менее информативными. Тем не менее вакцинация БЦЖ может служить для борьбы с туберкулезом в определенных группах населения. Так, БЦЖ рекомендуется вводить детям с отрицательными туберкулиновыми пробами в следующих случаях: 1) высокая вероятность тесного и длительного контакта с нелеченным или неадекватно леченным взрослым с активным туберкулезом легких; при этом ребенка невозможно удалить из данного окружения или провести ему длительную химиопрофилактику; 2) непрерывный контакт с больным, туберкулез у которого вызван штаммами, устойчивыми к изониазиду и рифампицину. Вакцинировать БЦЖ можно только ребенка с отрицательными туберкулиновыми пробами. После вакцинации ребенок должен быть изолирован от возможных источников туберкулеза до тех пор, пока у него не появится иммунитет (обычно в течение 1–3 мес., что определяется по туберкулиновым пробам). В отдельных случаях БЦЖ вводят повторно, например, если у ребенка после первой вакцинации туберкулиновые пробы остаются отрицательными. БЦЖ в США противопоказана детям с первичными и вторичными иммунодефицитами.

Благодаря активным исследованиям были созданы и прошли предварительные испытания другие вакцины против туберкулеза, основанные на аттенуированных штаммах микобактерий, субъединичных белках или ДНК. Геном *M. tuberculosis* расшифрован, что позволило лучше понять патогенез и иммунный ответ при туберкулезе.

Перинатальный туберкулез. Наиболее эффективный путь профилактики туберкулеза у новорожденных и грудных детей — обследование и лечение матери, а также других родственников. Беременным из группы риска проводят туберкулиновые пробы, а при их положительном результате — рентгенографию грудной клетки с экранированием живота и таза. Если при рентгенографии патологии не обнаружено и женщина чувствует себя хорошо, изолировать от нее ребенка после родов не стоит. Если у ребенка нет симптомов туберкулеза, обследование на эту инфекцию и лечение не показаны. Другим родственникам, проживающим с ними под одной крышей, проводят туберкулиновые пробы, а при наличии показаний — лечение.

Если подозрение на туберкулез возникло у роженицы, то родившегося ребенка изолируют от нее до тех пор, пока ей не будет выполнена рентгенография грудной клетки. Если обнаружены рентгенологические признаки туберкулеза, изоляцию продолжают, пока не будет проведено развернутое обследование, включающее исследование мокроты. Если по анамнестическим, физикальным, рентгенологическим данным и результатам исследования мокроты признаков активного туберкулеза не выявлено, риск заражения новорожденного невелик. Матери назначают противотуберкулезные средства, она и ребенок должны находиться под внимательным наблюдением. Кроме того, всех проживающих вместе с ними обследуют на туберкулез.

Если на рентгенограммах грудной клетки обнаружены признаки активного туберкулеза либо

в мокроте выявлены кислотоустойчивые палочки, необходимо предпринять ряд дополнительных мер для защиты новорожденного. Лечение новорожденного изониазидом столь эффективно, что изоляция его от матери более не считается обязательной. Тем не менее в следующих случаях изоляция показана: туберкулез у матери столь тяжел, что требуется госпитализация; в прошлом она не выполняла рекомендаций врача или имеется подозрение, что она не будет принимать противотуберкулезные препараты; высока вероятность того, что туберкулез вызван устойчивым штаммом микобактерий. Ребенок должен получать изониазид до тех пор, пока результаты посева мокроты у его матери не будут оставаться отрицательными в течение минимум 3 мес. В это время ребенку проводят пробу Манту. Если проба положительна, прием изониазида продолжают до общей продолжительности 9–12 мес.; если проба отрицательна, изониазид отменяют. Поскольку устойчивость к изониазиду в США встречается все чаще, лечение данным препаратом новорожденных не всегда эффективно. Если подозревается, что микобактерии устойчивы к изониазиду либо мать вряд ли будет принимать противотуберкулезные средства, ее необходимо изолировать от ребенка. Изоляция продолжается, по меньшей мере, до тех пор, пока не будет ясно, что мать незаразна. Если ребенок первых месяцев жизни, по-видимому, контактировал с взрослым, туберкулез у которого вызван устойчивым к изониазиду штаммом *M. tuberculosis*, необходимо проконсультироваться с высококвалифицированным специалистом.

Хотя считается, что изониазид не обладает тератогенностью, лечение беременных с виражом туберкулиновых проб без других признаков туберкулеза обычно не начинают до разрешения беременности. Если же имеются симптомы или рентгенологические признаки туберкулеза, необходимо углубленное обследование беременной. Поскольку туберкулез легких представляет угрозу и для матери, и для плода, и, особенно, для новорожденного, лечение беременной следует начинать во всех случаях. При туберкулезе, вызванном чувствительными штаммами, чаще всего назначают комбинацию изониазида, рифампицина и этамбутола. Аминогликозиды и этионамид противопоказаны из-за тератогенного эффекта. Безопасность пиразинамида у беременных не изучалась.

Литература

Al-Dossary F. S., Ong L. T., Correa A. G. et al. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 91–7.

American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1376–95.

American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359–74.

Centers for Disease Control and Prevention. Reported Tuberculosis in the United States, 2001. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD and TB Prevention. See http://www.cdc.gov/nchstp/tb/surv/surv.htm.

Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. JAMA 1993; 270: 694–8.

Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44(RR–11): 19–34.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47(RR–20): 1–58.

Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49(RR–6): 1–51.

Colditz G. A., Brewer T. F., Berkey C. S. et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271: 698–702.

Espinal M. A., Laszlo A., Simonsen L. et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. N Engl J Med 2001; 344: 1294–303.

Hsu K. H. Thirty years after isoniazid: Its impact on tuberculosis in children and adolescents. JAMA 1984; 251: 1283–5.

Hussey G., Chisholm T., Kibel M. Miliary tuberculosis in children: A review of 94 cases. Pediatr Infect Dis J 1991;10: 832–6.

Lee E., Holzman R. S. Evolution and current use of the tuberculin skin test. J Clin Infect Dis 2002; 34: 365–70.

Lobato M. N., Mohle-Boetani J. C., Royce S. E. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. Pediatrics 2000; 106; E75.

McMaster P., Isaacs D. Critical review of evidence for short course therapy for tuberculous adenitis in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 401–4.

Mukadi Yu., Wiktor S. Z., Coulibaly I. M. et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. AIDS 1997; 11: 1151–8.

O'Brien R., Long M., Cross F. et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. Pediatrics 1983; 72: 491–9.

Salazar G. E., Schmitz T. L., Cama R. et al. Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. Pediatrics 2001; 108: 448–53.

Starke J. R., Correa A. G. Management of mycobacterial infection and disease in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 455–69.

Starke J. R. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to and from children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis 2001; 12: 115–23.

Te Water Naude J. M., Donald P. R., Hussey G. D. et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 405–10.

Ussery X. T., Valway S. E., McKenna M. et al. Epidemiology of tuberculosis among children in the United States, 1985 to 1994. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 697–704.

World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO Report 2002, Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2001.287. See http://www.who. int/gtb/pub-lications/globrep02index.html.

Yaramis A., Gurkan F., Elevli M. et al. Central nervous system tuberculosis in children: A review of 214 cases. Pediatrics 1998; 102: E49.

Глава 266
Проказа

Дуайт А. Пауэлл (Dwight A. Powell)

Проказа (лепра) — это хроническая инфекция, возбудителем которой служит *Mycobacterium leprae*, поздно вызывающая иммунный ответ. Чаще всего при лепре поражается слизистая оболочка дыхательных путей, кожа и периферическая нервная система; описано также вовлечение яичек и глаз. Долго единственным хозяином *M. leprae* считался человек, однако потом были описано заражение естественным путем среди броненосцев в юго-восточных штатах США; экспериментально удается заразить приматов, бестимусных мышей и броненосцев.

Лепра сопровождается хроническим поражением кожи, выпадением ресниц, невропатией — сенсорной (может приводить к ампутации пальцев или конечностей) и двигательной (парезы). Резко выраженные внешние проявления лепры привели к историческому социальному клеймению «прокаженных». Психологические и социальные последствия этого могут столь же ослаблять силы больного, как и сама лепра; кроме того, боязнь оказаться прокаженным затрудняет обращение к врачу. Чтобы побороть данное предубеждение, термин «прокаженный» был заменен на *«лепрозный больной»*. Во многих странах употребительным стало название *болезнь Гансена*, в честь А. Гансена — норвежского врача, в 1873 г. описавшего *M. leprae* как возбудителя лепры.

Этиология. *M. leprae* — облигатный внутриклеточный микроорганизм, который обладает кислотоустойчивостью и относится к семейству *Mycobacteriaceae*. Время удвоения популяции *M. leprae* составляет 14 сут, скорость роста наиболее высока при температуре 27–30 °С. *M. leprae* не растет *in vitro*. Инкубационный период лепры у людей колеблется от 3 мес. до 20 лет (в среднем 3–5 лет). Описаны также случаи заболевания детей до 3 мес. жизни, что говорит либо о внутриутробном заражении, либо о том, что при некоторых обстоятельствах инкубационный период лепры может оказаться очень коротким.

Эпидемиология. После того как в 1982 г. ВОЗ ввела комбинированную противолепрозную терапию, распространенность этой инфекции значительно снизилась. В мире на 10 000 населения в 1985 г. регистрировалось более 20 случаев лепры, а в 2000 г. — 1,25 случая. За последние 15 лет были излечены примерно 11 млн больных проказой. Тем не менее количество новых случаев лепры остается относительно постоянным (в 2000 г. было зарегистрировано 750 000 случаев). ВОЗ подсчитала, что с 2000 по 2005 г. будет выявлено еще 2,5 млн случаев заболевания. Поставлена цель снизить распространенность лепры в мире ниже 1 случая на 10 000 населения. В настоящее время более 90% больных проживает в 10 странах Африки, Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, причем 70% больных — в Индии. В США ежегодно регистрируется около 100 больных лепрой, 85% из которых иммигранты, остальные — жители штатов Техас, Гавайи и Луизиана.

В подавляющем большинстве случаев человек заражается лепрой от другого человека, обычно от члена семьи или другого человека, с которым он тесно контактирует. Лепра может развиться

в любом возрасте, однако грудные дети заболевают крайне редко. В районах с высокой распространенностью лепры заболеваемость наиболее высока среди детей и молодежи. В этих районах повышенной заболеваемости ВИЧ-инфицированных не зарегистрировано.

Патогенез. Проникновение *M. leprae* в организм человека изучено мало. Предполагается, что заражение происходит при контакте со слущенным эпидермисом больного, при укусах москитов и других насекомых-переносчиков, у детей — при грудном вскармливании. Тем не менее в настоящее время основная часть людей заражается от нелеченных больных при длительном контакте с носовой слизью, содержащей множество микобактерий лепры. О начальном иммунном ответе известно мало, однако кожные пробы и серологические исследования свидетельствуют, что у 80–90% инфицированных развивается иммунитет, а клинические проявления никогда не возникают. В странах с высокой заболеваемостью лепрой были проведены исследования с использованием ПЦР, которые продемонстрировали высокую частоту обнаружения *M. leprae* в носовой слизи у внешне здоровых людей.

По-видимому, из слизистой оболочки носа *M. leprae* гематогенно переносится в кожу и периферические нервы. На моделях лепроматозного неврита у броненосцев было показано, что *M. leprae* колонизирует перineврий, а затем проникает в интерстиций эндоневрия. Здесь микобактерии фагоцитируются шванновскими клетками, окружающими аксоны, а также макрофагами интерстиция. После этого *M. leprae* размножаются внутриклеточно, причем скорость размножения определяется клеточным иммунитетом. Показано, что прикрепление *M. leprae* к шванновским клеткам и поступление их внутрь клеток зависит от рецепторов к ламину-2 (гликопротеид базальной мембраны) и α-дистрогликанового комплекса базальной мембраны шванновских клеток. Данный процесс опосредован лигандом — фенольным гликолипидом-1 *M. leprae*. Благодаря недавней расшифровке генома *M. leprae* стало известно больше о процессе связывания.

Как только *M. leprae* колонизирует нервы и проникнет в шванновские клетки и макрофаги, вступает в действие несколько механизмов повреждения кожи и нервов, выраженность которых зависит от клеточного иммунитета. На одном конце спектра клинических проявлений находится ***туберкулоидная форма лепры***, при которой возникает выраженный специфический клеточный иммунитет к антигенам *M. leprae*. В биоптатах тканей обнаруживаются тесно расположенные гранулемы, которые построены из эпителиоидных клеток и лимфоцитов; микобактерии лепры в них немногочисленны или отсутствуют. Макрофаги если и присутствуют, не содержат микобактерий. Казеозный некроз возникает редко. В дерме имеется выраженная клеточная инфильтрация с разрушением кожных нервных волокон.

На другом конце спектра клинических проявлений находится ***лепроматозная форма лепры***, которая характеризуется тотальной анергией к *M. leprae*, что доказывается как кожными пробами, так и исследованием клеточного иммунитета *in vitro*. В крови и тканях имеется большое количество антител к микобактериям, но они не выполняют защитной функции. В коже, слизистой оболочке носа и периферических нервах присутствует огромное количество микобактерий. Лепроматозная форма лепры также характеризуется постоянной бактериемией, инвазией микобактерий во все органы, за исключением ЦНС. Формирование гранулем слабо выражено, и они построены, главным образом, из рыхлых скоплений пенистых гистиоцитов. Часто обнаруживаются макрофаги, набитые фагоцитированными микобактериями. Поражение периферических нервов массивное и симметричное, однако кожные нервные окончания обычно не страдают.

В кровотоке больных с лепроматозной формой выявлена популяция Т-супрессоров, специфичных в отношении *M. leprae*, а в кожных гранулемах увеличено содержание Т-супрессоров. Т-лимфоциты у больных лепроматозной формой лепры после стимуляции антигенами *M. leprae* выделяют меньше ИЛ-2 и ИФН-γ, чем Т-лимфоциты у больных туберкулоидной формой или здоровых.

Между туберкулоидной и лепроматозной формой лежит ***пограничная (диморфная) форма***, которую подразделяют на три подкласса.

Клинические проявления

Недифференцированная форма лепры. Эта форма наиболее проста для диагностики. Хотя недифференцированная форма наблюдается лишь у 10–20% больных, через эту стадию проходят большинство больных с далеко зашедшей лепрой. Обычно проявлением недифференцированной формы служит единичное гипопигментированное

пятно диаметром 2–4 см с нечеткими границами; эритема или уплотнения отсутствуют. Гипестезия выражена незначительно или отсутствует, особенно если пятно находится на лице. В биоптатах могут иметься гранулемы, но микобактерии выявляются редко. Гистологическая картина не имеет характерных особенностей, и диагноз обычно ставится путем исключения других кожных болезней у лиц (в первую очередь, детей), контактировавших с больным лепрой. У 5,0–7,5% больных недифференцированной лепрой очаг поражения заживает самостоятельно, у остальных — болезнь прогрессирует в одну из классических форм.

Туберкулоидная лепра. У больных появляется крупное (нередко более 10 см в диаметре) пятно, как правило, единичное. Изредка число пятен увеличивается до четырех. Границы пятна четкие, выглядят как приподнятый гиперемированный ободок. Внутренняя часть пятна атрофическая, гипопигментированная, изредка покрыта чешуйками; кожный рисунок сглажен; характерна анестезия. Ближайшие к участку поражения кожные нервы обычно значительно утолщаются. Чаще всего вовлекаются лучевой, задний большеберцовый и большой ушной нервы, поэтому периодическое обследование больных и контактировавших лиц должно включать пальпацию данных нервов. Без лечения участки поражения кожи медленно увеличиваются, однако зафиксировано также их спонтанное исчезновение. Под влиянием лечения гиперемия по периферии пятен постепенно бледнеет, а уплотнения рассасывается; в конце концов образуется гипопигментированное пятно со сглаженным кожным рисунком, вокруг которого находится ободок поствоспалительной гиперпигментации. Утраченные волосяные фолликулы, потовые железы, кожные нервные окончания и чувствительность в центре пятна не восстанавливаются. Значительное улучшение наступает через 1–2 мес. от начала лечения, но для полного прекращения воспаления может потребоваться 8–12 мес. Существует также чисто невральная разновидность туберкулоидной лепры, которая проявляется либо только сенсорной, либо комбинированной сенсорной и моторной невропатией; при этом утолщение нервов резко выражено, а поражение кожи отсутствует. Для постановки данного диагноза обязательно требуется биопсия. Размер нервных стволов значительно варьирует, и неопытные врачи неоправданно часто диагностируют утолщение нервов. Узловатое или веретеновидное утолщение нерва имеет гораздо большее диагностическое значение, чем пальпируемые гладкие симметричные нервы.

Пограничная лепра. Клинические и гистологические критерии для трех подвидов пограничной лепры менее четкие, чем для туберкулоидной и лепроматозной форм. В отличие от последних двух, характеристики пограничной формы непостоянны. Так, факторы макро- и микроорганизма могут привести к ослаблению иммунного ответа, в результате чего клинические проявления утяжеляются и приближаются к лепроматозной форме, либо к усилению иммунного ответа и сдвигу клинической картины по направлению к туберкулоидной форме. Чаще всего причиной улучшения клинической картины становится лечение, а причиной утяжеления — состояния, которые ослабляют иммунитет, например беременность. Клинические характеристики трех общепринятых подвидов пограничной лепры приведены ниже.

При *погранично-туберкулоидной лепре* число очагов поражения больше, но их размер меньше и границы менее четкие, чем при туберкулоидной лепре. Вокруг более старых очагов могут образовываться мелкие сателлитные очажки. Как правило, утолщены один или два поверхностных нерва.

При *пограничной лепре* количество очагов больше и вид их более гетерогенен (иногда они сливаются, могут образовываться бляшки). Границы нечетки, гиперемированный ободок постепенно переходит в нормальную кожу. Чаще встречается гипестезия, чем анестезия. Утолщение нервов умеренное или небольшое. Выраженная атрофия мышц и тяжелая невропатия нехарактерны.

При *погранично-лепроматозной лепре* возникает множество асимметрично расположенных полиморфных очагов (одновременно наблюдаются пятна, папулы, бляшки и узелки). Размер каждого очага невелик, за исключением сливных. Анестезия выражена слабо, поверхностные нервы тонкие. Начальный ответ на лечение резко выражен: узелки и бляшки уплощаются в течение 2–3 мес., затем превращаются в пятна и, наконец, становятся почти незаметными.

Лепроматозная лепра. Число очагов поражения очень велико, они часто сливаются. Расположение их симметричное. Поначалу могут возникнуть лишь неотчетливые пятна или однообразная диффузная инфильтрация кожи без видимых очагов. С прогрессированием заболевания все больше

очагов приобретает вид папулы или узелка. При сочетании этого с диффузным утолщением и инфильтрацией кожи, выпадением бровей, а также искажением мочек ушей возникает характерное «львиное лицо». Анестезия выражена не столь сильно, как при туберкулоидной форме. На поздних стадиях обычно развивается симметричная периферическая сенсорная невропатия. Инфильтрация яичек ведет к азооспермии и бесплодию. У взрослых (но не у детей) часто развивается гинекомастия. В большинстве внутренних органов (за исключением ЦНС) можно обнаружить микобактерии, однако повреждение тканей или нарушение функции органа встречается нечасто. Возникновение гломерулонефрита связывают с отложением иммунных комплексов, а не с инфекцией самой по себе. Начальный ответ на лечение может быть выраженным, но затем обычно наступает период очень медленного улучшения длительностью 2–5 лет. При истинной лепроматозной лепре анергия к *M. leprae* сохраняется, несмотря на лечение, так что если к концу лечения в организме сохранится хотя бы одна жизнеспособная микобактерия, теоретически возможен рецидив.

Реактивные состояния. При лепре состояние больных часто резко ухудшается. Полагают, что это связано с изменения в иммунном равновесии между возбудителем и хозяином. Безусловно, реактивные состояния возможны и у нелеченных больных, но чаще всего они развиваются в течение первых лет лечения. Эффективная химиотерапия осложняется реактивными состояниями примерно в 30% случаев, без соответствующего лечения они могут привести к инвалидизации. Выделяют два основных варианта реактивных состояний.

Реактивные состояния типа 1 (*восходящая и нисходящая реакции трансформации*) преимущественно наблюдаются при пограничной лепре. В их основе лежит внезапное повышение эффективности клеточного иммунитета в ответ на антигены *M. leprae*, которые находятся в дерме и шванновских клетках. В местах поражения кожи и нервов остро возникает болезненность и отек, появляются новые очаги. Существующие и вновь образовавшиеся очаги нередко изъязвляются; после заживления остаются обезображивающие рубцы. Лихорадка и симптомы интоксикации нехарактерны. Возможен острый неврит, в одних случаях он проявляется внезапной болью, в других развивается постепенно и не сопровождается болью. Без лечения острый неврит может привести к необратимому повреждению нервов: анестезии, параличу мимических мышц, симптому когтистой лапы, свисанию стопы. Реакции трансформации — это единственные связанные с лепрой *per se* состояния, которые требуют неотложной медицинской помощи. Больным объясняют, что при появлении первых признаков этих реакций они должны сразу же связаться со своим врачом.

Реактивные состояния типа 2 (*лепрозная узловатая эритема*) возникают на фоне лепроматозной и погранично-лепроматозной форм лепры. Лепрозная узловатая эритема представляет собой системный воспалительный ответ на экстраваскулярное отложение в тканях иммунных комплексов, состоящих из антитела и антигена *M. leprae*. Основное клиническое проявление — болезненные красные папулы или узелки, напоминающие обычную узловатую эритему, которые возникают в течение нескольких часов и исчезают через несколько дней. Высыпания могут сопровождаться подъемом температуры тела до высоких цифр, мигрирующими полиартралгиями, болезненным увеличением лимфатических узлов или селезенки, орхитом, иридоциклитом, редко — нефритом. Возможны лейкоцитоз и альбуминурия. В крови и тканях часто обнаруживаются иммунные комплексы, что может объяснять сходство лепрозной узловатой эритемы с другими иммунокомплексными заболеваниями, однако лежащий в ее основе механизм, по всей видимости, включает активацию Т-хелперов. Лепрозная узловатая эритема склонна к рецидивам (наблюдаются у 45% больных). При неадекватном лечении она может осложниться амилоидозом и почечной недостаточностью.

Диагностика. В районах с высокой заболеваемостью лепрой данная инфекция должна всегда учитываться при дифференциальной диагностике любых поражений кожи. Для лепры патогномонично отсутствие чувствительности в пределах очага поражения, а также сочетание поражения кожи с утолщением нервов. Наиболее информативна биопсия кожи с захватом подкожной клетчатки, фасций и мышечной ткани в области активного очага. Биопсия позволяет не только поставить диагноз, но и точно определить форму заболевания. Биоптат окрашивают как по стандартной гистологической методике, так и по методике для кислотоустойчивых бактерий, например по Фите–Фаракo. Кислотоустойчивые палочки при недифференци-

рованной и туберкулоидной формах лепры выявляются редко, в этих случаях для подтверждения диагноза достаточно наличия гранулем, а также инфильтрации лимфоцитами нервов в области кожного очага, сопровождающейся анестезией. Чтобы выбрать адекватную схему лечения, необходимо исследовать соскобы из очага поражения. При этом определяют, относится ли лепра к олигомикобактериальной (не более 5 кожных очагов поражения, в соскобах кожи микобактерии не выявляются) или к полимикобактериальной (7 кожных очагов поражения и более, наличие микобактерий в соскобах кожи). Кроме того, подсчитывают бактериальный индекс, который может варьировать от 0 (отсутствие микобактерий в 100 полях зрения при объективе с масляной иммерсией) до 6+ (более 1000 микобактерий в каждом поле зрения). Другие обычные клинические, микробиологические и лучевые исследования не имеют значения для диагностики лепры, однако они помогают исключить другие заболевания. Созданы разнообразные методы определения антител против уникальных антигенов *M. leprae*, однако все из них при активной лепре недостаточно чувствительны и специфичны, чтобы применяться на практике. *M. leprae* можно выявить также с помощью ПЦР, но этот метод применяется лишь в том случае, когда в биоптате обнаружены кислотоустойчивые палочки.

Дифференциальная диагностика. Внешние проявления лепры могут имитироваться многими заболеваниями, широко распространенными в развивающихся странах. Сюда входят вторичный сифилис, кожный лейшманиоз, фрамбезия и поверхностные микозы. Тем не менее ни при одном из них не возникают парестезии или анестезия, ограниченные кожными поражениями, а также утолщение нервов. Наличие утолщения нервов и поражения кожи также позволяет отличить лепру от первично неврологических расстройств. При недифференцированной лепре нервы утолщаются не всегда, анестезия может быть слабо выраженной, а гистологическая картина — сомнительной и напоминать поверхностные микозы, особенно отрубевидный лишай. В связи с этим диагноз недифференцированной лепры ставят методом исключения. При отсутствии в анамнезе тесного контакта с больным недифференцированная лепра диагностируется крайне редко.

Лечение. Американским врачам, которые подозревают лепру или собираются ее лечить, настойчиво рекомендуется проконсультироваться со специалистами из национальных программ по борьбе с болезнью Гансена (http://bphc.hrsa.gov/nhdp/default.htm).

Лишь три антимикобактериальных средства оказались постоянно эффективными при лепре. С начала 1940-х годов основой лечения служит дапсон, поскольку он дешев, дает минимум побочных эффектов и широко доступен. Однако при монотерапии дапсоном возможно развитие вторичной устойчивости. Из побочных эффектов, как правило, отмечается дерматит, гепатит и метгемоглобинемия. Гранулоцитопения развивается редко, но может привести к смерти. У больных с дефицитом Г-6-ФДГ, дефицитом метгемоглобинредуктазы, а также с гемоглобинопатиями М дапсон вызывает дозозависимую гемолитическую анемию. Тератогенностью дапсон не обладает.

Рифампицин уничтожает *M. leprae* быстрее, чем другие препараты. Он очень хорошо проникает внутрь клеток, где и находится большинство микобактерий лепры. Монотерапия рифампицином тоже чревата развитием устойчивости. Широкому применению рифампицина препятствует его цена, в меньше мере — побочные эффекты. Самый частый побочный эффект — гепатит, рифампицин при этом необходимо отменить.

Клофазимин, феназиновый краситель, обладает как антимикобактериальным, так и противовоспалительным свойством; к его преимуществам относится то, что он снижает частоту реактивных состояний. Фармакокинетика клофазимина изучена плохо, однако известно, что период его полувыведения составляет несколько суток. Клофазимин активно захватывается эпителиальными клетками, что усиливает его действие, но одновременно ответственно за такие побочные реакции, как гиперпигментация и сухость кожи, ихтиоз и энтерит. Красновато-коричневое окрашивание кожи часто приводит к тому, что больные прекращают принимать клофазимин.

Обнадеживающие результаты получены при лабораторных исследованиях миноциклина, некоторых фторхинолонов II поколения и ряда новых макролидов (например, кларитромицина), однако данные об их применении у людей пока ограничены.

Введенная в 1982 г. ВОЗ комбинированная противолепрозная терапия очень эффективна: значительно повышает число излеченных, а частота

рецидивов после полного курса лечения составляет около 1% в год. Взрослым с полимикобактериальной лепрой (т. е. всем больным с погранично-лепроматозной и лепроматозной формами) назначают рифампицин (600 мг внутрь 1 раз в месяц, прием в присутствии медработника), дапсон (100 мг внутрь 1 раз в сутки) и клофазимин (300 мг внутрь 1 раз в месяц, прием в присутствии медработника; и 50 мг 1 раз в сутки больной принимает самостоятельно). Прием этих препаратов рекомендуется продолжать 12–24 мес. Лечение взрослых с олигомикобактериальной лепрой (всем больным с недифференцированной, туберкулоидной и большинству больных с погранично-туберкулоидной формами) включает рифампицин (600 мг внутрь 1 раз в месяц, прием в присутствии медработника) и дапсон (100 мг внутрь 1 раз в сутки больной принимает самостоятельно); курс лечения 6 мес. При развитии рецидива повторно используют ту же самую схему. До настоящего времени применение рекомендованной ВОЗ комбинированной противолепрозной терапии не сопровождалось развитием вторичной устойчивости к рифампицину (в отличие от монотерапии рифампицином или схем комбинированной терапии, не рекомендованных ВОЗ). Устойчивость микобактерий выявить трудно — для этого требуется проба с заражением мышей в подушечки лап, которая длится 12 мес. Поэтому недавно были созданы молекулярно-генетические методы обнаружения мутаций гена *rpoB*, придающих *M. leprae* лекарственную устойчивость, которые намного быстрее и очень точны.

Больным в США могут назначаться схемы лечения, отличные от рекомендованных ВОЗ. Так, у взрослых с олигомикобактериальной лепрой может применяться комбинация дапсона (100 мг внутрь 1 раз в сутки) с рифампицином (600 мг внутрь 1 раз в сутки), которую принимают в течение 12 мес. При полимикобактериальной лепре назначают дапсон (100 мг внутрь 1 раз в сутки), рифампицин (600 мг внутрь 1 раз в сутки) и клофазимин (50 мг внутрь 1 раз в сутки) на 24 мес. Суточные дозы для детей следующие: дапсон — 1 мг/кг, рифампицин — 10 мг/кг, клофазимин — 1 мг/кг (суточные дозы не должны превышать дозы, рекомендованные для взрослых).

Лечение реактивных состояний — трудная задача, которая обычно требует консультации высококвалифицированного специалиста. Прием антимикобактериальных средств продолжают; кроме того, требуется действенное и пролонгированное противовоспалительное лечение, а в активную фазу неврита — также аналгезия и физическая поддержка. При легкой лепрозной узловатой эритеме может быть достаточно НПВС; в более тяжелых случаях обычно требуются глюкокортикоиды (преднизолон 12 мг/кг/сут), однако при их отмене узловатая эритема нередко рецидивирует. Клинической ремиссии при острой лепрозной узловатой эритеме, а также подавления хронической лепрозной узловатой эритемы можно достичь с помощью талидомида. Прием 100 мг талидомида 4 раза в сутки обычно позволяет устранить лепрозную узловатую эритему в течение 48 ч. После этого дозу препарата постепенно снижают до поддерживающей (примерно 100 мг/сут); затем каждые несколько месяцев талидомид пытаются отменить. *Талидомид категорически противопоказан женщинам детородного возраста*; в остальных случаях длительный прием препарата намного более безопасен, чем глюкокортикоидов. Основной побочный эффект талидомида — утомляемость. Дозы для детей не определены. При хронической лепрозной узловатой эритеме также с успехом используют клофазимин в дозе 300 мг/сут (в течение 12 мес. дозу снижают до 100 мг/сут и менее). Лучший метод лечения восходящей и нисходящей реакций трансформации — прием высоких доз глюкокортикоидов (взрослым назначают 20–40 мг/сут преднизолона внутрь, детям — 1 мг/кг/сут), которые затем снижают в течение нескольких месяцев. Больным с частыми рецидивами, которым требуется длительный прием глюкортикоидов, лучше принимать удвоенную дозу через день.

Прогноз. Прогрессирование поражения тканей и нервов, как правило, удается остановить, но чувствительность и двигательные функции восстанавливаются в различной степени и обычно неполно. Гипер- и гипопигментация, утрата волосяных фолликулов и сальных желез необратимы. Реактивные состояния, нерегулярный прием препаратов и возникновение лекарственной устойчивости приводят к ухудшениям или к рецидивам; за больным в этих случаях требуется тщательное наблюдение. Как правило, инвалидизация связана с повторными травмами пальцев и конечностей, утративших чувствительность. Большое значение для благоприятного исхода имеет подробное инструктирование пациента, а также консультации со специалистами по физиотерапии и трудотерапии.

Профилактика. Для того чтобы предупредить передачу лепры в районах с высокой заболеваемостью, предложено два подхода. Первый подход направлен на то, чтобы снизить риск заражения среди лиц, проживающих совместно с больным, особенно полимикобактериальной лепрой. Данный подход основывается на регулярных обследованиях контактирующих лиц и начале лечения при первых симптомах. Второй подход использует вакцинацию БЦЖ. Введение одной дозы БЦЖ снижает риск заболевания лепрой примерно на 50%. Вторая доза вакцины усиливает защитное действие.

Исторически сложилось, что больных лепрой насильно помещали в лепрозории. В наши дни от этой практики, к счастью, отказались. Эксперименты на мышах, зараженных в подушечки лап, показали, что жизнеспособность *M. leprae* в биоптатах кожи резко снижается в течение 3 нед. от начала лечения дапсоном и рифампицином. Следовательно, больной после начала лечения быстро становится незаразным; кроме того, высока вероятность того, что члены семьи уже длительно контактировали с возбудителем до того, как больной был выявлен, — все это делает изоляцию больных лепрой неоправданной.

Литература

Cambau E., Bonnafous P., Perani E. et al. Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. Clin Infect Dis 2002; 34: 39–45.

Cole S. T., Eiglmeier K., Parkhill J. et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature 2001; 409: 1007–11.

Haimanot R. T., Melaku Z. Leprosy. Curr Opin Neurol 2000; 13: 317–22.

Jacobson R. R., Krahenbuhl J. L. Leprosy. Lancet 1999; 353: 655–60.

Marlowe S. N., Lockwood D. N. Update on leprosy. Hosp Med 2001; 62: 471–6.

Naafs B. Current views on reactions in leprosy. Indian J Leprosy 2000; 72: 97–122.

Ooi W. W., Moschella S. L. Update on leprosy in immigrants in the United States: Status in the year 2000. Clin Infect Dis 2001; 32: 930–7.

Rambukkana A. Molecular basis for the peripheral nerve predilection of Mycobacterium leprae. Curr Opin Microbiol 2001; 4: 21–7.

Scollard D. M. Endothelial cells and the pathogenesis of lepromatous neuritis: Insights from the armadillo model. Microbes Infect 2000; 2: 1835–43.

World Health Organization, Leprosy Elimination Project. Remaining challenges toward the elimination of leprosy. Indian J Lepr 2000; 72: 33–45.

Глава 267
Атипичные микобактерии

Дуайт А. Пауэлл (Dwight A. Powell)

Атипичные (нетуберкулезные, нелепрозные) микобактерии относятся к семейству *Mycobacteriaceae* и отличаются от *M. tuberculosis* по потребности в питательных веществах, способности образовывать пигменты, ферментной активности и чувствительности к противотуберкулезным средствам. Кроме того, *M. tuberculosis*, как правило, распространяется от человека к человеку, а заражение атипичными микобактериями происходит при контакте с окружающей средой.

Этиология. Инфекции у человека способны вызывать 14 видов атипичных микобактерий. Раньон в 1959 г. предложил разделить атипичных микобактерий на 4 группы по окраске колоний и морфологии на плотных питательных средах (табл. 267.1).

Таблица 267.1

Классификация атипичных микобактерий, разработанная Раньоном

Группа	Микобактерий
I. Медленнорастущие фотохромогенные	*M. kansasii* *M. marinum* *M. simiae*
II. Медленнорастущие скотохромогенные	*M. scrofulaceum* *M. xenopi* *M. szulgai*
III. Медленнорастущие нехромогенные	*M. avium* *M. intracellulare* *M. malmoense* *M. haemophilum* *M. ulcerans*
IV. Быстрорастущие	*M. chelonae* *M. fortuitum* *M. abscessus*

Микобактерии групп I, II и III растут медленно (рост становится заметным позже 7-х суток), а группы IV — быстро (рост заметен ранее 7-х суток). Фотохромогенные микобактерии образуют пигмент на свету, скотохромогенные продуцируют пигмент в темноте, а нехромогенные пигмент не синтезируют. Виды и серовары атипичных микобактерий в настоящее время определяют по биохимическим характеристикам, а также с помощью специфичных антител, меченных радиоактивны-



Рис. 195.1. Острая РТПХ с вовлечением кожи ушей, плеч, предплечий и туловища. (Фото любезно предоставлено Evan Farmer, MD.)

Рис. 195.2. Хроническая РТПХ со склеродермоподобными изменениями кожи. (Фото любезно предоставлено Evan Farmer, MD.)



Рис. 211.1. Гиперемированные узлы и бляшки на обеих голенях. Кожа над ними красная, гладкая и блестящая. Узлы обычно болезненны. Узловатая эритема, считающаяся аллергической реакцией, может развиваться при различных болезнях, включая саркоидоз, инфекцию стрептококками группы А, туберкулез, кокцидиомикоз и неспецифический язвенный колит. (Clinical Slide Collection on Rheumatic Diseases; Copyright 1991, 1995, 1997; печатается с разрешения American College of Rheumatology)



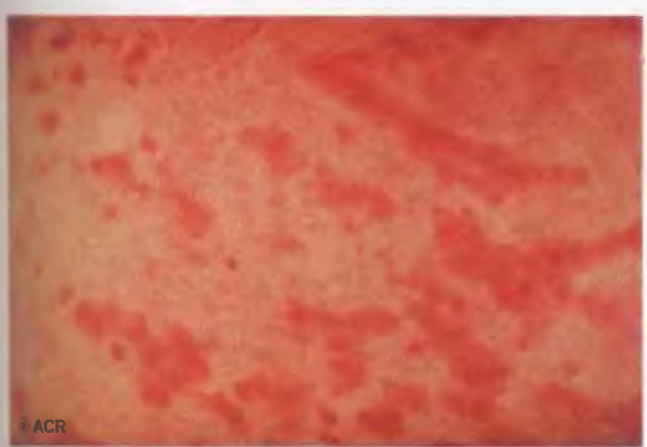


Рис. 213.8. Сыпь при синдроме Стилла. Пятна имеют розовато-оранжевый цвет и не зудят. Группы пятен появляются на туловище и конечностях и быстро исчезают. (Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases; Copyright 1991, 1995, 1997; печатается с разрешения American College of Rheumatology)





Рис. 216.1. Сыпь типа бабочки при СКВ. Проявления колеблются от гиперемии (*А*) до утолщения эпидермиса и шелушащихся пятен (*Б*)



Рис. 216.4



Рис. 217.1



Рис. 217.2

Рис. 216.4. Болезненный аллергический васкулит кожи на правой стопе у 12-летней девочки с СКВ и антифосфолипидным синдромом. Вследствие тромбоза артерии, доказанного ангиографически, развился цианоз большого пальца. Лечение гепарином и кортикостероидами привело к исчезновению симптомов

Рис. 217.1. Сыпь на лице при ювенильном дерматомиозите. Покраснение спинки носа и скул с фиолетовым окрашиванием верхних век

Рис. 217.2. Сыпь при ювенильном дерматомиозите. Кожа над пястьем и проксимальными суставами фаланг гипертрофирована и окрашена в бледно-розовый цвет (папулы Готтрона)



Рис. 225.2. Геморрагический васкулит (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, 3rd ed. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1982)



Рис. 243.1. Множественные пустулы на тыльной стороне правой ступни у девочки 2 лет, вызванные *Nocardia brasiliensis*. (Фото любезно предоставлено J. E. Fergie, MD.)



Рис. 273.1. Изменения губ при синдроме Стивенса–Джонсона в результате инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*

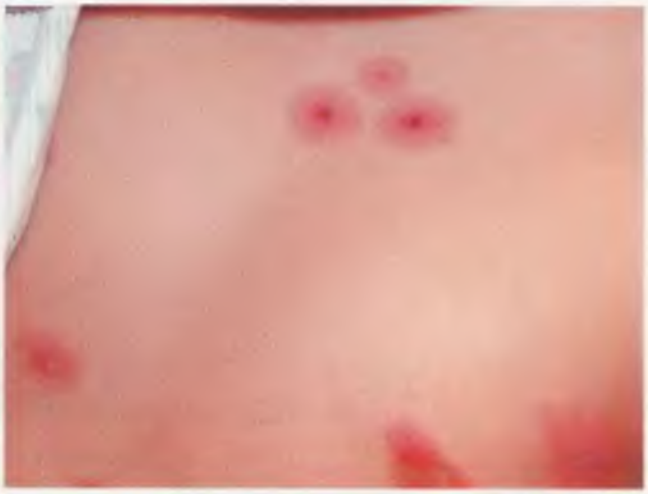


Рис. 273.2. Классическая полиморфная экссудативная эритема при синдроме Стивенса–Джонсона в результате инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*

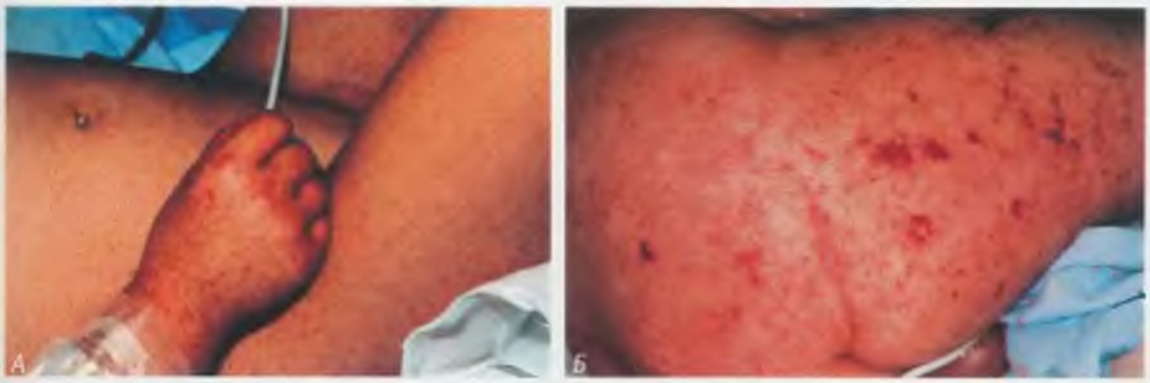


Рис. 278.1. Больной с пятнистой лихорадкой Скалистых гор. (Фото любезно предоставлено Debra Karp Skopicki, MD.)

А — на ранней стадии заболевания сыпь локализуется в основном на конечностях; *Б* — позднее сыпь может стать геморрагической, в том числе приобрести характер пурпуры

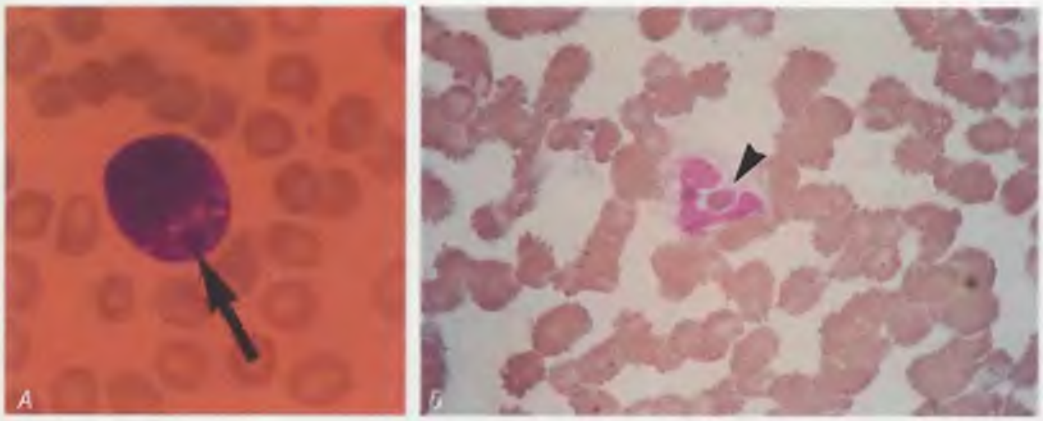


Рис. 281.1. Мазки крови больных моноцитарным и гранулоцитарным эрлихиозом. Морфология *Ehrlichia chaffeensis* и *Anaplasma phagocytophilum* сходна, однако эти возбудители отличаются серологически и генетически. Окраска по Райту, ×1200:

А — моноцит с морулой (*длинная стрелка*), в которой содержится *Ehrlichia chaffeensis*; *Б* — нейтрофил с морулой (*короткая стрелка*), в которой содержится *Anaplasma phagocytophilum*

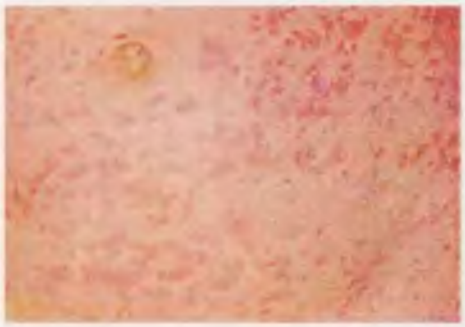


Рис. 293.2



Рис. 294.1



Рис. 299.4

Рис. 293.2. Пятнисто-папулезная сыпь при кори (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, 3rd ed. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1982)

Рис. 294.1. Сыпь при краснухе (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, 3rd ed. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1982)

Рис. 299.4. Везикулы и пустулы на лице новорожденного с герпесом (*Kohl S.* Neonatal herpes simplex virus infection. Clin Perinatol 1997; 24: 129–50)



Рис. 300.1

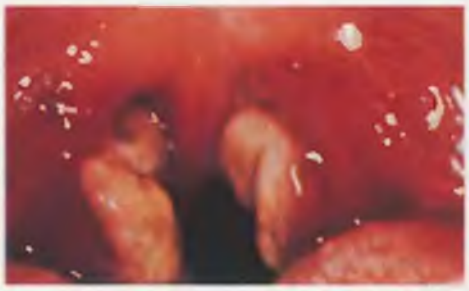


Рис. 301.1

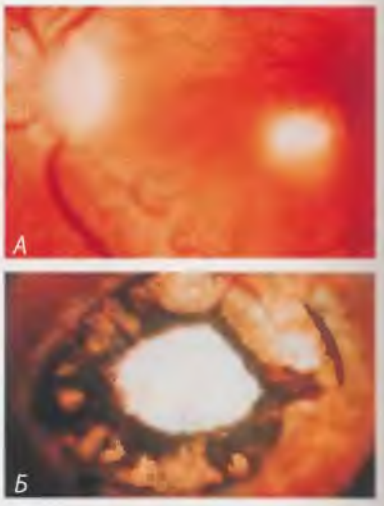


Рис. 334.2

Рис. 300.1. Кожная сыпь при ветряной оспе. Одновременное присутствие элементов — пятна, папулы и везикулы — на разных стадиях развития. (Фото любезно предоставлено P. F. Lucchesi.)

Рис. 301.1. Тонзиллит с образованием мембраны при инфекционном мононуклеозе. (Фото любезно предоставлено Alex J. Steigman, MD.)

Рис. 334.2. Токсоплазмозный хориоретинит:

А — вид активного острого очага при непрямой офтальмоскопии; *Б* — зажившие очаги токсоплазмозного хориоретинита напоминают дефект при колобоме (макулярная псевдоколобома) (*Desmonts G., Remington J.* Congenital toxoplasmosis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 5th ed. / J. S. Remington, J. O. Klein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001)



Рис. 337.2. Извитые высыпания при кожной форме синдрома larva migrans (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1969)



Рис. 340.1. Личинка *Strongyloides stercoralis*



Рис. 357.1. Токсическая эритема на туловище у новорожденного



Рис. 365.3. Гипопигментированная бляшка с расплывчатыми краями, характерная для белого лишая



Рис. 360.4. Мраморный рисунок на коже правой ноги при врожденной генерализованной флебэктазии



Рис. 370.1. Подкожный жировой некроз — багрово-красный узел на спине



Рис. 375.2. Синдром ошпаренной кожи у грудного ребенка



Рис. 376.5. Сливные эритематозные бляшки с сателлитными пустулами при локализованном кожном кандидозе

ми изотопами ДНК-зондов, анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК или определения последовательности рибосомной РНК. Биохимически и иммунологически близкие виды, которые трудно различить в клинических лабораториях, объединяют в комплексы, например *комплекс M. fortuitum* (*M. fortuitum* и *M. chelonae*), *комплекс M. avium* (*M. avium* и *M. intracellulare*).

Эпидемиология. Атипичные микобактерии распространены повсеместно и служат сапрофитными обитателями почвы и воды, возбудителями инфекций у свиней, птиц и крупного рогатого скота, кроме того, микобактерии могут входить в состав нормальной микрофлоры глотки человека. У некоторых атипичных микобактерий есть четкие экологические ниши, которые помогают объяснить особенности их передачи. Так, естественным резервуаром для *M. marinum* служат рыбы и прочие холоднокровные животные, а инфекция развивается после травм, произошедших в воде. *M. fortuitum* и *M. chelonae* — повсеместно распространенные представители больничной микрофлоры, поэтому они вызывают больничные вспышки раневой инфекции либо инфекции, связанной с венозными катетерами. *M. ulcerans* выделяется исключительно из воды и почвы джунглей; она служит возбудителем хронических инфекций кожи в тропиках. Микобактерии комплекса *M. avium* в изобилии обнаруживаются в воде, почве и аэрозолях, образующихся из кислой коричневой воды болот на юго-востоке США. В сельской местности этого региона бессимптомные инфекции, вызванные комплексом *M. avium*, к моменту вступления во взрослую жизнь переносят около 70% людей.

У детей атипичные микобактерии редко становятся возбудителями инфекций (исключение — шейный лимфаденит). Инфекции, вызванные атипичными микобактериями (особенно комплексом *M. avium*), — наиболее частые инфекции, возникающие в терминальный период СПИДа.

Патогенез. Гистологически очаги инфекции, вызванной *M. tuberculosis* и атипичными микобактериями, часто неразличимы. Классическим морфологическим проявлением в обоих случаях служит гранулема с казеозным некрозом. Тем не менее для атипичных микобактерий более характерны гранулемы без казеозного некроза, плохо отграниченные (без палисадообразных структур), неправильной формы или ползучие. Гранулемы могут отсутствовать, тогда обнаруживаются лишь хронические воспалительные изменения. У больных СПИДом с диссеминированной инфекцией, вызванной атипичными микобактериями, воспалительная реакция обычно слабо выражена, а в тканях имеется большое количество гистиоцитов, заполненных кислотоустойчивыми палочками.

Клинические проявления. У детей самым частым проявлением инфекций, вызванных атипичными микобактериями, служит лимфаденит передних шейных или поднижнечелюстных лимфатических узлов; изредка вовлекаются околоушные, задние шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Лимфаденит в основном наблюдается у детей 1–5 лет, которые имеют привычку класть в рот предметы, загрязненные почвой, пылью или непроточной водой. Причиной обращения к врачу служит увеличение (сравнительно быстрое или медленное) лимфатического узла или группы тесно расположенных лимфатических узлов с одной стороны; системные проявления обычно отсутствуют. Пораженные лимфатические узлы более 1,5 см в диаметре, плотные, безболезненные, подвижные, кожа над ними не гиперемирована (рис. 267.1). Без лечения лимфатические узлы в некоторых случаях могут вернуться к исходным размерам, однако чаще всего через несколько недель они нагнаиваются. В центре лимфатического узла появляется флюктуация, а кожа над ним становится гиперемированной и истончается. Вскоре лимфатический узел вскрывается и образуется кожный свищ, не заживающий месяцами или даже годами, — картина на этой стадии напоминает классический туберкулезный лимфаденит (рис. 267.2). В США возбудителем приблизительно 80% лимфаденитов у детей, вызванных атипичными микобактериями, является комплекс *M. avium*. Большинство остальных случаев вызвано *M. scrofulaceum* и *M. kansasii*, особенно в юго-восточной части США. К редким возбудителям относятся *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. haemophilum* и *M. szulgai*.

Кожные инфекции, вызванные атипичными микобактериями, у детей встречаются редко. Обычно инфекция развивается вслед за попаданием в кожную рану (мелкая ссадина на локте, колене или ступне у пловцов; ссадины на кистях рук — ***гранулема аквариумистов***) воды, загрязненной *M. marinum*. В течение нескольких недель на месте травмы возникает одиночный узелок — ***гранулема купальщиков***. Обычно узелок безболезненный, увеличивается и через 3–5 нед. превраща-



Рис. 267.1. Увеличение шейных лимфатических узлов при инфекции, вызванной атипичными микобактериями. Лимфатические узлы плотные, безболезненные, подвижные, кожа над ними не гиперемирована



Рис. 267.2. Вскрывшиеся шейные лимфатические узлы при инфекции, вызванной атипичными микобактериями. Картина напоминает классический туберкулезный лимфаденит

ется в бляшку с изъязвленной или бородавчатой поверхностью (сходная картина наблюдается при туберкулезе кожи). Иногда картина напоминает споротрихоз: вблизи первичного узелка возникают сателлитные, которые располагаются по ходу поверхностных лимфатических сосудов. Лимфаденопатия, как правило, отсутствует. Хотя в большинстве случаев инфекция ограничивается кожей, внедрение *M. marinum* в более глубокие ткани может привести к тендовагиниту, бурситу, остеомиелиту или артриту.

M. ulcerans тоже вызывает инфекции кожи у детей, живущих в тропиках (Африка, Австралия, Азия и Южная Америка). Инфекция возникает после внедрения возбудителя в кожу и проявляется безболезненным гиперемированным узелком (чаще всего на ногах), в центре которого возникает некроз, а затем и язва. Заболевание называется ***язвой Бурули*** (по названию региона в Уганде, где регистрируется большинство случаев). Язва характеризуется подрытыми краями, медленным увеличением и может привести к обширному разрушению мягких тканей и осложниться вторичной бактериальной инфекцией. В течение 6–9 мес. язва может зажить или продолжать увеличиваться, что сопровождается деформациями и контрактурами.

M. fortuitum, *M. chelonae* и *M. abscessus* редко вызывают инфекции у детей. Местом внедрения возбудителя обычно служат колотые раны или мелкие ссадины. Клинические проявления (локализованная флегмона, болезненные узелки или абсцесс со свищевым ходом), как правило, возникают через 4–6 нед. Описан единственный случай мастита, вызванного *M. abscessus*, обусловленного пирсингом соска молочной железы. *M. haemophilum* служит причиной болезненных подкожных узелков у больных с иммуносупрессией (особенно после трансплантации почки); эти узелки часто изъязвляются и нагнаиваются.

Среди возбудителей инфекций, связанных с венозными катетерами, доля атипичных микобактерий невелика, однако она растет. Такие инфекции представляют собой бактериемию или нагноение по ходу установки катетера; основную роль в них играют *M. fortuitum*, *M. chelonae* и *M. abscessus*.

У взрослых атипичные микобактерии чаще всего поражают органы дыхания, однако для детей это нетипично. Тем не менее у детей с нормальным иммунитетом описаны вызванные комплексом *M. avium* острые пневмонии, длительный кашель или свистящее дыхание вследствие сдавления дыхательных путей увеличенными паратрахеальными или парабронхиальными лимфатических узлами. Описаны также единичные случаи прогрессирования инфекции с гранулематозным воспалением бронхов. У больных старшего возраста с муковисцидозом возбудителями хронических инфекций могут быть микобактерии комплекса *M. avium* и комплекса *M. fortuitum*. У взрослых с хроническими заболеваниями легких инфекции вызывают *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. szulgai*; у детей

эти возбудители нетипичны. Заболевание начинается постепенно с субфебрильной температуры тела, кашля, ночной потливости и общего недомогания. Характерно формирование тонкостенных каверн, инфильтрация паренхимы вокруг которых выражена минимально; иногда рентгенологическая картина напоминает туберкулез.

Изредка, обычно у больных с операционными или колотыми ранами, атипичные микобактерии могут вызывать инфекции костей и суставов, неотличимые от обусловленных *M. tuberculosis* и другими бактериями. У больных с колотыми ранами стоп *M. fortuitum* вызывает инфекции, напоминающие вызванные *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphylococcus aureus*.

Атипичные микобактерии, обычно относящиеся к комплексу *M. avium*, изредка вызывают диссеминированную инфекцию у детей без видимых признаков иммунодефицита. У большинства детей обнаруживаются мутации генов, которые кодируют рецепторы ИФН-γ или ИЛ-12, либо образование ИЛ-12. При отсутствии рецепторов к ИФН-γ развивается тяжелая инфекция, которую трудно лечить. Инфекции у детей с дефицитом рецепторов к ИФН-γ или мутациями генов, которые участвуют в синтезе ИЛ-12, протекают легче и поддаются лечению интерфероном и антимикобактериальными средствами. Частота многоочагового остеомиелита наиболее высока у детей с мутацией рецептора-1 ИФН-γ 818del4. Имеются многочисленные описания рецидивов, возникающих через годы после лечения.

Диссеминированная инфекция, вызванная комплексом *M. avium*, одна из самых частых оппортунистических инфекций у больных СПИДом, особенно на поздних стадиях, когда число CD4-лимфоцитов падает ниже 100/мм^3. Диссеминированной инфекции, по всей видимости, предшествует колонизация дыхательных путей или ЖКТ комплексом *M. avium*. Тем не менее исследование секрета дыхательных путей или кала на данный возбудитель не позволяет предсказать возможность диссеминации. Для диссеминированной инфекции типичны длительная бактериемия с высоким содержанием возбудителей в крови и поражение множества органов, в первую очередь лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга и ЖКТ. Также могут вовлекаться щитовидная и поджелудочная железы, надпочечники, почки, мышцы и головной мозг. Самыми частыми симптомами диссеминированной инфекции у больных СПИДом, вызванной комплексом *M. avium*, служат лихорадка с ознобами, ночная потливость, потеря аппетита, выраженное похудение, слабость, генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Возможны также желтуха, повышение активности щелочной фосфатазы, анемия и нейтропения. Лучевые исследования обычно демонстрируют выраженное увеличение лимфатических узлов корней легких, средостения, брыжейки и забрюшинных лимфатических узлов. Средняя продолжительность жизни у больных СПИДом детей после высевания комплекса *M. avium* из крови или тканей составляет 5–9 мес.

Диагностика. Дифференциальная диагностика лимфаденита, вызванного атипичными микобактериями, включает острый бактериальный лимфаденит, туберкулезный лимфаденит, фелиноз (возбудитель — *Bartonella henselae*), мононуклеоз, токсоплазмоз, бруцеллез, туляремию и злокачественные опухоли, в первую очередь лимфомы. Проба Манту с 5 туберкулиновыми единицами обычно слабо положительна (инфильтрат диаметром 5–15 мм). В Центре по контролю заболеваемости были созданы антигены для кожных проб, которые позволяют различить микобактерии, относящиеся к разным группам по Раньону, однако эти антигены более не выпускаются. Инфекции, вызванные атипичными микобактериями, бывает трудно отличить от туберкулеза. Тем не менее у детей с лимфаденитом, вызванным атипичными микобактериями, диаметр инфильтрата при пробе Манту обычно не достигает 15 мм, увеличиваются передние шейные лимфатические узлы с одной стороны, рентгенограммы грудной клетки в норме, контакт с взрослым больным туберкулезом отсутствует. При туберкулезном лимфадените, как правило, имеется двустороннее увеличение задних шейных лимфатических узлов, диаметр инфильтрата при пробе Манту превышает 15 мм, при рентгенографии грудной клетки обнаруживается патология, а также удается выявить контакт с взрослым больным туберкулезом. Окончательный диагноз ставят после удаления пораженных лимфатических узлов и посева.

Диагностика кожных микобактериальных инфекций основана на посеве биоптата из очага поражения. Диагностика инфекции органов дыхания, вызванных атипичными микобактериями, затруднена, поскольку многие из атипичных микобактерий, включая комплекс *M. avium*, могут высеваться

из секрета полости рта и желудка у здоровых детей. Для окончательной диагностики требуются инвазивные исследования, например бронхоскопия с биопсией бронха или легкого. Миколевые кислоты и другие липиды, содержащиеся в клеточной стенке микобактерий, придают им кислотоустойчивость при окраске по Цилю–Нельсену или Киньуну. Микобактерии также можно выявить путем окраски флюоресцентными красителями, такими как аурамин и родамин. Чувствительность окраски атипичных микобактерий в тканях ниже, чем при обнаружении *M. tuberculosis*.

Чувствительность посева крови у больных СПИДом с диссеминированной инфекцией, вызванной атипичными микобактериями, достигает 90–95%. Посев крови на специальные среды, в которых используется радиометрический метод, позволяет в течение 7 сут обнаружить комплекс *M. avium* практически у всех больных. Выпускаются также ДНК-зонды, с помощью которых удается различить атипичные микобактерии и *M. tuberculosis*. Быстрый метод предварительной диагностики диссеминированной микобактериальной инфекции — это обнаружение в костном мозге и биоптатах других тканей гистиоцитов, содержащих множество кислотоустойчивых палочек.

Лечение. При инфекциях, вызванных атипичными микобактериями, используется как консервативное, так хирургическое лечение, а также их комбинация. Лучше всего, если удается выделить возбудитель и определить его чувствительность, потому что последняя варьирует. *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. ulcerans* и *M. malmoense* обычно чувствительны к стандартным противотуберкулезным средствам. *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum* и комплекс *M. avium* к противотуберкулезным средствам в большинстве случаев устойчивы; чувствительность их к новым антибактериальным средствам, таким как фторхинолоны и макролиды, непостоянна. Чтобы избежать развития устойчивости, необходимо назначать несколько антибактериальных средств одновременно.

Предпочтительный метод лечения лимфаденита, вызванного атипичными микобактериями, — полное иссечение пораженных лимфатических узлов. Лимфатические узлы удаляют, пока они еще плотные и капсула их цела. Развитие обширного казеозного некроза с переходом на окружающие ткани затрудняет иссечение, а также повышает вероятность осложнений (повреждение лицевого нерва, рецидив инфекции). Не следует удалять только часть лимфатических узлов, так как в этом случае может возникнуть длительно незаживающий свищ. Стандартные противотуберкулезные средства при лимфадените, вызванном атипичными микобактериями, малоэффективны, а полное иссечение лимфатических узлов делает их ненужными. Если же туберкулез исключить нельзя, назначают изониазид, рифампицин и пиразинамид до получения результатов посева. Если по тем или иным причинам иссечь пораженные лимфатические узлы невозможно, либо их иссечение было неполным, либо возник рецидив или свищ, рекомендуется медикаментозное лечение продолжительностью 4–6 мес. Хотя нет опубликованных данных контролируемых исследований, ряд наблюдений и мелкие исследования свидетельствуют об успешном применение только медикаментозного лечения или его комбинации с удалением лимфатических узлов. Согласно большинству сообщений, использовался кларитромицин или азитромицин в сочетании с рифабутином или этамбутолом.

Инфекции кожи, вызванные микобактериями, после дренирования обычно заживают самостоятельно. *M. marinum* чувствительна к рифампицину, амикацину, этамбутолу, сульфаниламидам, триметоприм/сульфаметоксазолу и тетрациклину. Комбинацию перечисленных препаратов назначают на 3–4 мес. Инъекции глюкокортикоидов противопоказаны. Поверхностные инфекции, возбудителями которых служат *M. fortuitum* и *M. chelonae*, обычно заживают после открытого дренирования. При глубоких инфекциях, а также при инфекциях, связанных с венозными катетерами, необходимо удалить катетер и начать парентеральное введение амикацина и цефокситина или кларитромицина. При инфекциях органов дыхания до получения результатов исследования чувствительности назначают комбинацию изониазида, рифампицина и пиразинамида.

При диссеминированной инфекции, вызванной комплексом *M. avium*, больным с нарушениями синтеза ИЛ-12 или дефицитом рецепторов ИФН-γ показана комбинация кларитромицина либо азитромицина с одним или более из следующих препаратов: рифабутин, клофазимин, этамбутол и фторхинолоны. Лечение продолжают не менее 12 мес. Важное значение имеет определение чувствительности возбудителя *in vitro*. После окончания лечения рекомендуется пожизненная

профилактика рецидивов, для чего назначают ежедневный прием кларитромицина. Наличие специфических генетических дефектов служит показанием к назначению интерферона.

У взрослых больных СПИДом ежедневный профилактический прием азитромицина или его комбинации с рифабутином снижает частоту инфекций, вызванных комплексом *M. avium*, более чем на 50%. Хотя исследований у детей не проводились, Служба общественного здравоохранения США рекомендует назначать ВИЧ-инфицированным детям азитромицин (20 мг/кг, но не более 1200 мг внутрь 1 раз в неделю) либо кларитромицин (по 7,5 мг/кг, но не более 500 мг внутрь 2 раза в день). Эти препараты показаны при снижении числа CD4-лимфоцитов до следующих цифр: у детей старше 6 лет — ниже 50/мкл, у детей 2–6 лет — ниже 75/мкл, 1–2 лет — ниже 500/мкл, у детей до года — ниже 750/мкл.

Литература

Abrams E. J. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV diseases in children. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 79–108.

Centers for Disease Control and Prevention. 2002 USPHSHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 2002; 51 (RR–8): 1–60.

Hazra R., Robson C. D., Perez-Atayde A. R. et al. Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: Presentation and response to therapy. Clin Infect Dis 1999; 28: 123–9.

Holland S. M. Immunotherapy of mycobacterial infections. Semin Respir Infect 2001; 16: 47–59.

Holland S. M. Nontuberculous mycobacteria. Am J Med Sci 2001; 321: 49–55.

Litman D. A., Shah U. K., Pawel B. R. Isolated endobronchial atypical mycobacterium in a child: A case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000; 55: 65–8.

Palenque E. Skin disease and nontuberculous atypical mycobacteria. Int J Dermatol 2000; 39: 659–66.

Pursner M., Haller J. O., Berdon W. E. Imaging features of *Mycobacterium aviumintracellulare* complex (MAC) in children. Pediatr Radiol 2000; 30: 426–9.

Starke J. R. Management of nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J2000; 19: 674–675.

Swanson D. S. Central venous catheter-related infections due to nontuberculous *Mycobacterium* species. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1163–4.

Раздел 6
Инфекции, вызываемые спирохетами

Глава 268
Сифилис

Парвин Азими (Parvin Azimi)

Этиология. Сифилис — это системная инфекция, возбудителем которой служит *Treponema pallidum* — длинная, тонкая, подвижная, закрученная в тугую спираль спирохета с заостренными концами. *T. pallidum* относится к семейству *Spirochaetaceae*. Род *Treponema* включает и другие патогенные для человека виды: *T. pertenue* (возбудитель фрамбезии), *T. pallidum* подвид *endemicum* (возбудитель беджеля), *T. carateum* (возбудитель пинты). Поскольку данные микроорганизмы окрашиваются плохо, для диагностики используется микроскопия в темном поле или РИФ. *T. pallidum* не растет *in vitro*, для накопления культуры заражают кролика в яичко.

Эпидемиология. У детей встречаются две формы сифилиса. Заражение приобретенным сифилисом практически всегда происходит при половых сношениях, очень редко — при переливаниях инфицированной крови или контакте с инфицированными тканями. С 1980-х годов сифилис в США вновь приобрел масштабы эпидемии; заболевае-

мость достигла максимума в 1989 г., затем снизилась и в 1997 г. оказалась самой низкой с 1941 г. Благодаря усилиям, которые предпринимали органы здравоохранения США в отношении расовых и этнических меньшинств с высоким риском инфицирования, заболеваемость в 2000 г. была еще ниже. Частота сифилиса на юге США выше (3,8 случая на 100 000), чем на Среднем Западе (2), северо-востоке (0,7) и западе (1). По-прежнему распространенность первичного и вторичного сифилиса существенно выше среди чернокожих (12,8 случаев на 100 000 населения), чем среди небелых испаноязычных американцев (1,8) и неиспаноязычных белых (0,6).

Врожденный сифилис возникает в результате трансплацентарного проникновения спирохет. Вероятность передачи инфекции плоду выше при первичном или вторичном сифилисе и спирохетемии, чем при латентном сифилисе. Заражение плода может произойти в любом триместре. Частота врожденного сифилиса самая высокая у детей от женщин с первичным сифилисом, которые заразились не более 4 лет назад, а также у женщин с вторичным или ранним латентным сифилисом. Большинство специалистов считают факторами риска врожденного сифилиса отсутствие дородового наблюдения и употребление кокаина. Эти факторы связаны с проституцией (в том числе, чтобы заработать дозу наркотика), отказом от барьерных методов контрацепции и недостаточной заботой о себе беременных наркоманок.

Клинические проявления. Первичный сифилис характеризуется образованием твердого шанкра и регионарным лимфаденитом. На месте внедрения *T. pallidum* через 2–6 нед. образуется безболезненная папула, которая вскоре превращается в чистую безболезненную язву с приподнятыми краями (твердый шанкр). Шанкр обычно локализуется на половых органах, реже — экстрагенитально (все зависит от места внедрения возбудителя). Шанкр содержит множество жизнеспособных трепонем, а потому высококонтагиозен. Как правило, регионарные лимфатические узлы увеличиваются. В течение 4–6 нед. шанкр заживает самостоятельно, оставляя нежный рубчик.

У нелеченных больных через 2–10 нед. от заживления шанкра развивается *вторичный сифилис*. Проявления вторичного сифилиса связаны со спирохетемией. Характерна незудящая пятнисто-папулезная сыпь, которая может покрывать все тело, включая подошвы и ладони; некоторые элементы могут представлять собой пустулы. Вокруг ануса и влагалища, где влажность высока, возникают *широкие кондиломы* (бляшки с бородавчатой поверхностью, цвет их может меняться от серовато-белого до красного). На слизистых оболочках могут образовываться беловатые бляшки. Вторичный сифилис часто сопровождается гриппоподобными проявлениями: субфебрильная температура тела, головная боль, недомогание, потеря аппетита, похудение, боль в горле, миалгия и артралгия, а также генерализованной лимфаденопатией. Возможно поражение почек, печени и глаз. Примерно у 30% больных вторичным сифилисом развивается менингит, который проявляется плеоцитозом и повышением концентрации белка в СМЖ; неврологические расстройства возникают не всегда. В течение 1–2 мес. от появления сыпи все симптомы исчезают — возникает *латентный* сифилис. На протяжении первого года латентного сифилиса могут возникать рецидивы с повторным появлением симптомов вторичного сифилиса. Этот период называется *ранним латентным*. Позднее рецидивов уже не наблюдается; течение может быть как бессимптомным (*поздний латентный* сифилис), так и с клиническими проявлениями (*третичный* сифилис). При третичном сифилисе поражается нервная и сердечно-сосудистая система, возникают гуммы. Гуммы представляют собой гранулемы, которые образуются в коже, мышцах и костях как проявление гиперчувствительности замедленного типа.

Врожденный сифилис. Вероятность передачи сифилиса плоду приближается к 100%. Заражение плода в 40% случаев ведет к внутриутробной или перинатальной гибели. Врожденный сифилис у выживших традиционно делят на ранний и поздний. *Ранний* врожденный сифилис проявляется в первые два года жизни, а *поздний* — постепенно в течение первых 20 лет. Ранние проявления обусловлены спирохетемией у плода и служат аналогом вторичного приобретенного сифилиса. Примерно у $^2/_3$ детей в первые дни жизни симптомы отсутствуют и заболевание выявляется лишь благодаря массовой пренатальной диагностике. Без лечения у таких детей врожденный сифилис проявляется в течение нескольких недель или месяцев.

Ранние проявления врожденного сифилиса непостоянны и могут захватывать множество органов. Чаще других симптомов отмечается гепатоспленo-

мегалия, желтуха и повышенная активность печеночных ферментов. При гистологическом исследовании ткани печени обнаруживаются расширение желчных капилляров, фиброз и признаки экстрамедуллярного гемопоэза. Лимфаденопатия чаще диффузная и проходит самостоятельно; увеличение отдельных лимфатических узлов может быть постоянным. Характерна гемолитическая анемия с отрицательными пробами Кумбса. Причиной тромбоцитопении обычно служит секвестрация тромбоцитов в селезенке. Часто встречается остеохондрит и периостит (рис. 268.1), а также пятнисто-папулезная сыпь (рис. 268.2), элементы которой представляют собой гиперемированные пятна, папулы или буллы, локализующиеся на кистях и стопах; разрешение сыпи сопровождается шелушением. Очень характерно для врожденного сифилиса поражение слизистых оболочек в виде бляшек или образований, напоминающих бородавки, а также ринита, который проявляется *сопением*. Часто вовлекается скелет. Рентгенологические признаки включают множественные очаги остеохондрита (в области запястий, локтей, лодыжек и коленей)



Рис. 268.1. Остеохондрит и периостит у новорожденного с врожденным сифилисом



Рис. 268.2. Высыпания на коже и слизистых оболочках при врожденном сифилисе. См. также цветную вкладку

и периостит длинных костей, реже черепа. Остеохондрит сопровождается выраженной болезненностью, в результате чего ребенок или становится чрезмерно беспокойным, или старается не шевелить пораженной конечностью (*псевдопаралич Парро*). Встречаются также пороки ЦНС, задержка развития, хориоретинит, нефрит и нефротический синдром. Поражение почек проявляется артериальной гипертонией, гематурией, протеинурией, гипопротеинемией, гиперхолестеринемией и гипокомплементемией. Вероятно, многие из этих симптомов обусловлены отложением в клубочках почек иммунных комплексов. К нечастым признакам раннего врожденного сифилиса относятся гастроэнтерит, перитонит, панкреатит, пневмония, поражение глаз (глаукома и хориоретинит), неиммунная водянка плода и объемные образования яичек.

Поздние симптомы возникают, в основном, из-за хронического воспаления костей, зубов и ЦНС. Постоянный или рецидивирующий периостит и вызванное им утолщение костей проявляются выпуклостью лба (*«олимпийский лоб»*), одно- или двусторонним утолщением грудинного конца ключицы (*симптом Игуменакиса*), изгибом средней части большеберцовых костей вперед (*саблевидные голени*), а также выпуклостью срединного края лопаток (ладьевидные лопатки). Аномалии зубов встречаются часто и включают следующие: 1) *зубы Гетчинсона* (рис. 268.3) — бочковидная форма центральных верхних резцов, которые прорезываются на шестом году жизни; 2) дефекты эмали, в результате которых жевательная поверхность становится зазубренной. Кроме того, из-за патологии эмали развивается рецидивирующий кариес и, в конце



Рис. 268.3. Зубы Гетчинсона — позднее проявление врожденного сифилиса

концов, зубы разрушаются; 3) первые нижние моляры (прорезаются на шестом году жизни) в виде *тутовой ягоды*: с уменьшенной жевательной поверхностью и чрезмерным количеством бугорков.

Седловидный нос (рис. 268.4) — западение корня носа — возникает вследствие сифилитического ринита, который ведет к разрушению прилежащих костей и хрящей. Седловидный нос может сочетаться с перфорацией перегородки носа. Вокруг складок слизистой оболочки и кожи вблизи рта, заднего прохода и половых органов могут образовываться *радиально расходящиеся* линейные рубцы. *Ювенильный прогрессивный паралич* — редкая форма латентного сифилиса, при которой поражаются оболочки и сосуды мозга. Как правило, данная форма проявляется у подростков расстройствами поведения, парциальными эпилептическими припадками или деменцией. *Ювенильная спинная сухотка* с поражением спинного мозга и сердечно-сосудистой системы наблюдается исключительно редко.



Рис. 268.4. Седловидный нос у новорожденного с врожденным сифилисом

В основе некоторых проявлений позднего врожденного сифилиса может лежать гиперчувствительность. Сюда относится одно- и двусторонний интерстициальный кератит, который проявляется резкой светобоязнью и слезотечением; затем, в течение нескольких недель или месяцев роговица мутнеет и наступает слепота. Более редкие формы поражения глаз включают хориоидит, ретинит, окклюзию сосудов и атрофию зрительного нерва. Глухота, обусловленная поражением VIII нерва может быть как одно-, так и двусторонней; это осложнение может развиться в любом возрасте. Вначале отмечается головокружение и снижением слуха на звуки высокой частоты, позднее наступает полная глухота. *Сустав Клаттона* — это одно- или двусторонний синовит суставов нижних конечностей (обычно коленных). Пораженные суставы опухают, но болезненности не наблюдается; в посевах синовиальной жидкости роста нет. Характерны спонтанные ремиссии, которые наступают через несколько недель. К редким проявлениям относятся гуммы мягких тканей (идентичные наблюдаемым при третичном приобретенном сифилисе) и пароксизмальная холодовая гемоглобинурия.

Диагностика. Диагноз первичного сифилиса несомненен, если удается увидеть *T. pallidum* при микроскопии в темном поле или выявить ее в биоптатах кожи, плаценты или пуповины с помощью РИФ. Тем не менее в большинстве случаев диагноз устанавливают серологически.

В нетрепонемных реакциях (*реакции преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном, реакции преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном*) определяются антитела против комплекса кардиолипин–холестерин–лецитин; данные реакции неспецифичны для сифилиса. Тем не менее данные реакции часто используются для массовых обследований, кроме того, их результаты коррелируют с активностью болезни: титры возрастают, когда сифилис активен (в том числе при безуспешности лечения и реинфекции), и снижаются при адекватном лечении. Обычно нетрепонемные реакции становятся отрицательными в пределах 1 года после адекватного лечения

первичного сифилиса (для вторичного сифилиса этот срок 2 года, для врожденного — несколько месяцев). Ложноотрицательные результаты реакции преципитации инактивированной сыворотки (но не СМЖ) с кардиолипиновым антигеном наблюдаются при аутоиммунных болезнях; ложноположительные реакции с началом использования очищенного кардиолипин–холестерин–лецитинового комплекса стали очень редкими. Беременность не может служить причиной ложноположительных реакций, поэтому положительные результаты серологических реакций у беременной, независимо от титра, — повод для тщательного обследования.

В трепонемных реакциях определяют специфичные для *T. pallidum* антитела. К числу таких реакций относят реакцию иммобилизации трепонем, реакцию иммунофлюоресценции-абсорбции и реакцию непрямой гемагглютинации. Обычно трепонемные реакции используются для подтверждения положительных нетрепонемных реакций. Частота ложноположительных результатов для реакции непрямой гемагглютинации составляет менее 1%, и именно ее используют в большинстве клинических лабораторий. Антитела к трепонемам начинают обнаруживаться вскоре после первичной инфекции и обычно сохраняются пожизненно, даже если лечение было адекватным. Титр данных антител не коррелирует с активностью сифилиса и количественно не оценивается. Титр антител к трепонемам важен в диагностике первого эпизода сифилиса и исключении ложноположительных результатов нетрепонемных реакций, однако для оценки реакции на лечение и выявления реинфекции он бесполезен.

Существует ограниченная перекрестная реактивность антител к *T. pallidum* с *Borrelia burgdorferi* (возбудитель болезни Лайма), *T. pallidum* подвида *pertenue* (возбудитель фрамбезии), *T. pallidum* подвида *endemicum* (возбудитель беджеля), *T. carateum* (возбудитель пинты). В США из данных заболеваний присутствует лишь болезнь Лайма и сифилис. Нетрепонемные реакции при болезни Лайма всегда отрицательны.

Разработаны методы определения антител класса IgM, в том числе реакция иммунофлюоресценции-абсорбции 19S-IgM, ловушечный ИФА и иммуноблоттинг, однако данные исследования относительно малочувствительны и малодоступны. Созданы также наборы для определения *T. pallidum* с использованием ПЦР.

Интерпретацию нетрепонемных и трепонемных реакций у новорожденных затрудняют материнские антитела класса IgG, прошедшие через плаценту. О пассивной иммунизации новорожденного свидетельствует титр антител, по меньшей мере вчетверо более низкий, чем у матери. Дополнительным подтверждением становится постепенное снижение титра антител у ребенка; приблизительно к возрасту 3–6 мес. они перестают определяться.

Диагностика нейросифилиса у лиц с приобретенным сифилисом основана на обнаружении плеоцитоза и повышенной концентрации белка в СМЖ, положительной реакции преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном и наличии неврологических расстройств. Реакции преципитации инактивированной СМЖ с кардиолипиновым антигеном при нейросифилисе очень специфична, но малочувствительна (22–69%).

Микроскопия в темном поле соскобов из очагов при первичном, вторичном и врожденном сифилисе нередко позволяет выявить *T. pallidum* еще до того, как серологические реакции станут положительными, однако данный метод исследования малодоступен. Малодоступен и метод заражения кроликов, который применяется для оценки чувствительности экспериментальных методов диагностики (например, ПЦР или иммуноблоттинг). Информацию, ценную для диагностики врожденного сифилиса, получают при макро- и микроскопическом исследовании плаценты. Характерна непропорционально крупная плацента, в которой при гистологическом исследовании выявляется локальная пролиферация и воспаление ворсин, эндоваскулярные и периваскулярные признаки артериита, а также локальная или диффузная незрелость ворсин.

Врожденный сифилис. Детям с клиническими проявлениями сифилиса показано тщательное обследование и лечение. Детей без симптомов заболевания, у матерей которых были положительными нетрепонемные и трепонемные реакции на сифилис, обследуют в следующих случаях: 1) лечение матери было неадекватным, сведения о нем отсутствуют или нет письменного подтверждения; 2) лечение матери было начато менее чем за 30 сут до родов; 3) мать получала эритромицин или другое антибактериальное средство, не относящееся к пенициллинам; 4) титр в нетрепонемных реакциях у матери снизился недостаточно, чтобы констати-

ровать выздоровление (т. е. менее чем в 4 раза). Если лечение матери было адекватным и закончилось более чем за месяц до родов, положительные результаты нетрепонемных реакций у новорожденного расценивают как следствие пассивной иммунизации; лечение вскоре после родов не показано, однако необходимы повторные серологические исследования. Если завершить обследование матери невозможно, то считают, что ребенок болен и начинают лечение.

Диагностика нейросифилиса у новорожденного трудна, поскольку чувствительность VDRL при исследовании СМЖ в этом возрасте низка, а патология СМЖ отсутствует. В целом при положительных результатах VDRL с СМЖ необходимо начать лечение нейросифилиса, даже если не исключено проникновение в СМЖ антител, полученных от матери. Более того, было признано, что всем грудным детям с предположительным диагнозом врожденного сифилиса показаны режимы лечения, эффективные в отношении нейросифилиса, поскольку его невозможно определенно исключить.

Центр по контролю заболеваемости рекомендует лечение грудных детей в следующих случаях:

1) рожденных от матерей с нелеченным (до родов) сифилисом;
2) у матери имеются признаки рецидива сифилиса или реинфекции;
3) имеются физикальные признаки активного сифилиса;
4) имеются рентгенологические признаки сифилиса;
5) VDRL со СМЖ положительна либо у ребенка, рожденного от серопозитивной матери, в СМЖ повышены число лейкоцитов и концентрация белка;
6) титр сывороточных антител в нетрепонемных реакциях у ребенка, по меньшей мере, в 4 раза выше, чем у матери.

Лечение. *T. pallidum* чрезвычайно чувствительна к пенициллину; устойчивости к нему не зарегистрировано. Таким образом, пенициллин остается средством выбора для лечения сифилиса (табл. 268.1). Чтобы с уверенностью эрадикации *T. pallidum* в крови и СМЖ, необходимо создать концентрацию пенициллина 0,018 мкг/мл (0,03 ЕД/мл). Больным с аллергией на пенициллин наиболее целесообразна десенсибилизация к данному препарату, а потом провести стандартное лечение; существуют также режимы лечения, не включающие пенициллин. При лечении пенициллином у 15–20% больных с приобретенным и врожденным сифилисом остро

Таблица 268.1

Лечение сифилиса

Стадия	Препараты и дозы	Альтернативные схемы
Первичный, вторичный или ранний латентный (< 1 года)	Бензатинпенициллин 2,5 млн ЕД в/м однократно. Детям: бензатинпенициллин 50 000 ЕД/кг (максимальная доза равна взрослой) в/м однократно	Тетрациклин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 2 нед. Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 нед. Эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 2 нед.
Поздний латентный (> 1 года), латентный неизвестной продолжительности, третичный (образование гумм, сифилис сердечно-сосудистой системы)	Бензатинпенициллин 2,5 млн ЕД в/м 1 раз в неделю (3 дозы)	Тетрациклин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 4 нед. Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 4 нед.
Нейросифилис	Бензилпенициллин 12–24 млн ЕД/сут в/в (2,4 млн каждые 4 ч) в течение 10–14 сут Детям: бензилпенициллин по 200 000–300 000 ЕД/кг в/в каждые 4–6 ч в течение 10–14 сут	Бензилпенициллина новокаиновая соль 2,4 млн ЕД/сут в/м однократно в комбинации с пробенецидом по 500 мг внутрь 4 раза в сутки. Продолжительность приема обоих препаратов 10–14 сут
Врожденный сифилис	Бензилпенициллин 100 000–150 000 ЕД/кг в сутки в/в в течение 10–14 сут (в первые 7 сут по 50 000 ЕД/кг каждые 12 ч; начиная с 8-х суток — каждые 8 ч) или Бензилпенициллина новокаиновая соль 50 000 ЕД/кг в/м 1 раз в сутки в течение 10–14 сут	—

повышается температура тела и усиливается окраска высыпаний (реакция Яриша–Герксгеймера); данная реакция не служит показанием к отмене пенициллина.

Приобретенный сифилис. При первичном, вторичном и раннем латентном сифилисе однократно внутримышечно вводят бензатинбензилпенициллин в дозе 50 000 ЕД/кг (максимально 2,4 млн ЕД). Больным с аллергией на пенициллин и отсутствием нейросифилиса назначают доксициклин (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед.) либо тетрациклин (по 500 мг 4 раза в сутки в течение 2 нед.); беременным эти препараты противопоказаны.

ВИЧ-инфекция повышает риск неврологических осложнений сифилиса и делает лечение менее надежным. Центр по контролю заболеваемости рекомендует больным ВИЧ-инфекцией и сифилисом такое же лечение, как при первичном или вторичном сифилисе, однако некоторые специалисты советуют вводить бензатинбензилпенициллин 3 раза с недельным интервалом. У ВИЧ-инфицированных с поздним латентным сифилисом или латентным сифилисом неизвестной продолжительности перед началом лечения исследуют СМЖ, чтобы исключить нейросифилис.

Сифилис в инкубационный период можно с успехом лечить пенициллином в тех же режимах, которые рекомендуются при гонорее. Следует помнить, что всем больным гонореей необходимо серологическое исследование на сифилис (одновременно с лечением и через 6–8 нед. после него). Ампициллин, амоксициллин и цефтриаксон, по всей видимости, столь же эффективны. Спектиномицин не излечивает сифилис. Половым партнерам больного с активным сифилисом, контактировавшим с ним в последние 3 мес., показано профилактическое лечение, поскольку риск заражения у них очень велик. Лечение сифилиса должно обязательно включать: 1) серологический контроль излеченности; 2) выявление и лечение всех половых партнеров; 3) обследование всех пациентов и на другие ЗППП, включая ВИЧ-инфекцию.

Сифилис беременных. Лечение показано при серологических или клинических признаках активного сифилиса, а также если активный сифилис нельзя исключить. Назначают пенициллин; режим введения выбирают, исходя из стадии сифилиса. Женщинам, которые получили адекватное лечение в прошлом, пенициллин показан лишь в случае реинфекции (нарастание титра антител в 4 раза и более). Доксициклин и тетрациклин при беременности противопоказаны, а эритромицин не позволяет излечить сифилис плода.

Врожденный сифилис. Адекватное лечение беременных устраняет риск врожденного сифилиса. За всеми детьми больных сифилисом матерей наблюдают, пока нетрепонемные реакции у них не станут отрицательными. Если адекватность лечения матери сомнительна, ребенок должен получить лечение.

При врожденном сифилисе рекомендуется на 10 дней назначить внутривенно бензилпенициллин (100–150 000 ЕД/кг/сут в 2 приема на протяжении 1-й недели жизни и в 3 приема после этого) либо прокаинбензилпенициллин (50 000 ЕД/кг в/м 1 раз в сутки). При внутривенном введении бензилпенициллина в СМЖ создаются более высокие концентрации пенициллина, чем при внутримышечном введении прокаинбензилпенициллина. Общепризнано, что при врожденном сифилисе адекватны оба режима лечения. После лечения детям проводят нетрепонемные реакции, чтобы убедиться в снижении титра антител.

Профилактика. Обследование показано всем лицам с подозрительными высыпаниями, наличием недавнего полового сношения с больным сифилисом, а также всем больным прочими ЗППП, в том числе ВИЧ-инфекцией.

Врожденный сифилис. Всеобщее пренатальное обследование на сифилис законодательно закреплено во всех штатах и остается главным фактором выявления новорожденных с высоким риском врожденного сифилиса. У беременных, не получавших необходимого дородового наблюдения, серологические исследования на сифилис проводят сразу же после диагностики беременности. Кроме того, сифилис должен быть исключен у всех женщин, родивших мертвого ребенка позже 20 нед. беременности. Беременных из групп населения с высокой заболеваемостью сифилисом, а также из других групп риска дополнительно обследуют, по меньшей мере, дважды (на 28-й неделе и перед родами). В некоторых штатах законодательство обязывает проводить повторное исследование на сифилис перед родами у всех женщин. Женщин из групп риска сифилиса следует обследовать более часто (например, ежемесячно или при каждом обращении к врачу), поскольку они часто уклоняются от дородового наблюдения, а также могут

повторно заражаться сифилисом, в том числе на поздних строках беременности.

Нельзя выписывать из роддома ни одного новорожденного, мать которого не проходила серологического исследования на сифилис во время беременности хотя бы однократно. В штатах, где проводятся массовые обследования новорожденных на сифилис, перед выпиской необходимо получить результаты серологических исследований как матери, так и ребенка. Исследование материнской сыворотки предпочтительнее, чем исследовании пуповинной крови или сыворотки новорожденного, поскольку у новорожденного титр антител нередко более низок и может даже не определяться, если мать заразилась на поздних сроках беременности.

Литература

Augenbraun M. The diagnosis and management of syphilis in the HIV-infected patient. Curr Infect Dis Rep 2000; 2: 10–3.

Azimi P. H., Janner D., Berne P. et al. Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. J Pediatr 1994; 124: 649–53.

Beck-Sague C., Alexander E. R. Failure of benzathine penicillin G treatment in early congenital syphilis. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 1061–4.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR–6): 1–80.

Centers for Disease Control. Congenital Syphilis United States, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 573–7.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2000. — Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, September 2001.

Moyer V. A., Schneider V., Yetman R. et al. Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 353–7.

Musher D. M. Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. J Infect Dis 1991; 163: 1201–6.

Sison C. G., Ostrea E. M. Jr., Reyes M. P. et al. The resurgence of congenital syphilis. A cocaine-related problem. J Pediatr 1997; 130: 289–92.

Wicher K., Horowitz H. W., Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. Microbes Infect 1999; 1: 1035–49.

Zenker P. N., Berman S. M. Congenital syphilis. Trends and recommendations for evaluation and management. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 516–22.

Глава 269
Невенерические трепонематозы

Парвин Азими (Parvin Azimi)

Помимо сифилиса существует несколько эндемических трепонематозов: фрамбезия, беджель и пинта. Эти заболевания различаются своей географической распространенностью. Возбудители данных инфекций относятся к роду *Treponema*, морфологически и иммунологически они идентичны *T. pallidum* и тоже высокочувствительны к пенициллину. Фрамбезию, беджель и пинту различают, главным образом, по клинической картине. Фрамбезия — самый распространенный спирохетоз после сифилиса.

269.1. ФРАМБЕЗИЯ

Фрамбезия — это хроническая рецидивирующая инфекция, поражающая кожу и кости. Возбудитель *T. pertenue*, морфологически и серологически неотличим от *T. pallidum*. *T. pertenue* распространена в теплых и влажных местностях с тропическим климатом (Африка, Азия, Южная Америка и Океания). Фрамбезией болеют почти исключительно дети. В эндемичных районах инфицирована значительная доля населения.

T. pertenue не способна проникать сквозь неповрежденную кожу, передача происходит при непосредственном контакте заразных высыпаний с кожей, на которой имеются ссадины или трещины. Заражению способствует скученное проживание и несоблюдение личной гигиены. Через 2–8 нед. после заражения на коже появляется первичный элемент — фрамбезиома (папула, которая увеличивается и покрывается бородавчатыми разрастаниями, придающими ей вид ягоды малины). Обычно она сопровождается регионарным лимфаденитом. Фрамбезиома изъязвляется, а затем заживает, оставляя депигментированный рубчик. Вторичные элементы (фрамбезиды) могут возникать как до изъязвления фрамбезиомы, так и после ее заживления. Фрамбезиды могут локализоваться на любом участке кожи. Нередко в это время наблюдается лимфаденопатия, потеря аппетита и недомогание. Отделяемое из язв содержит трепонемы. Фрамбезиды заживают без рубцевания, однако в пределах

5 лет от возникновения фрамбезиомы они обычно появляются вновь.

Появление высыпаний и ухудшение состояния больных часто сопровождаются болью в костях. Боль обусловлена периоститом или остеомиелитом, которые чаще всего поражают кости пальцев, носа и большеберцовые кости. После завершения начального периода клинических проявлений наступает латентная фаза длительностью 5–10 лет. У некоторых больных в дальнейшем (обычно в период полового созревания) возникают третичные проявления фрамбезии. На этой стадии поражения, как правило, одиночные и сопровождаются деструкцией окружающих тканей. Возникают болезненные бородавчатые разрастания на кистях и стопах, гуммы кожи, которые изъязвляются, остит. В большинстве случаев кости разрушаются и деформируются, вокруг суставов появляются узелки, на ладонях и стопах возникают депигментация и болезненный гиперкератоз.

Предварительный *диагноз* ставят по клинической картине у лиц, проживающих в эндемичных районах. Для подтверждения диагноза используют микроскопию в темном поле отделяемого из язв, а также серологические реакции на сифилис (нетрепонемные и трепонемные).

Лечение больных и всех контактирующих лиц заключается в однократном внутримышечном введении 1,2 млн ЕД бензатинбензилпенциллина. Данный препарат излечивает высыпания при первичной фрамбезии, делает их незаразными и предупреждает рецидивы. Чтобы искоренить фрамбезию, необходимо всеобщее введение пенициллина населению в эндемичных районах. При аллергии к пенициллинам назначают эритромицин или тетрациклин.

269.2. БЕДЖЕЛЬ

Беджель (невенерический или эндемический сифилис) поражает детей, проживающих в Сахаре, а также на Ближнем Востоке. Возбудитель — *T. pallidum* подвид *endemicum* проникает через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Эксперименты показали, что первичный элемент образуется в месте внедрения возбудителя через 3 нед. У людей первичный элемент практически никогда не обнаруживается.

Клинические проявления вторичного беджеля ограничены кожей и слизистыми оболочками. На слизистой рта возникают мокнущие папулы, на влажной коже (в первую очередь, в подмышечных впадинах и вокруг заднего прохода) — очаги, которые напоминают широкие кондиломы. Такие больные очень заразны. Очаги на коже и слизистой оболочке через несколько месяцев заживают самостоятельно, однако обычно наступают рецидивы. Вслед за вторичными проявлениями наступает латентная стадия беджеля различной длительности, затем появляются третичные или поздние проявления. На этой стадии болезнь напоминает фрамбезию: на коже образуются гуммы, страдают также подкожная клетчатка и кости, в результате чего возникают болезненные язвы с деструкцией окружающих тканей, отек и деформация.

Предварительный *диагноз* ставят по эпидемиологическим и клиническим данным. Для подтверждения требуются либо микроскопия в темном поле соскобов из кожных очагов, либо серологические реакции на сифилис (как нетрепонемные, так и трепонемные — см. гл. 268).

В эндемичных районах различить беджель и сифилис крайне сложно. В пользу беджеля говорит отсутствие первичного поражения (твердого шанкра), а также поражений ЦНС и сердечно-сосудистой системы на поздней стадии.

Лечение на ранних стадиях состоит в однократном внутримышечном введении 1,2 млн ЕД бензатинбензилпенициллина, при позднем беджеле ту же дозу препарата вводят трехкратно с интервалом в 7 дней. При аллергии к пенициллину назначают эритромицин или тетрациклин.

269.3. ПИНТА

Пинта — это хроническая невенерическая инфекция, вызываемая *Treponema carateum*. Возбудитель представляет собой спирохету, морфологически и серологически неотличимую от других трепонем, которые могут инфицировать человека. Пинта встречается в Мексике, Центральной и Южной Америке, а также в Вест-Индии. Заражение происходит при контакте трепонем с пораженной кожей. Инкубационный период длится несколько дней, после чего в месте внедрения возбудителя возникает маленькая гиперемированная папула, напоминающая высыпания при псориазе или экземе; папула не вызывает каких-либо неприятных ощущений. Регионарные лимфатические узлы обычно увеличиваются. При микроскопии в темном поле

в соскобах кожи или в ткани лимфатических узлов удается увидеть спирохет. Папула сначала увеличивается, а затем претерпевает обратное развитие и первичные поражения исчезают. Вторичные поражения возникают в течение 6–8 мес. На лице, волосистой части головы и других открытых частях тела появляются мелкие пятна и папулы; зуд отсутствует. Элементы сыпи пигментированы, покрыты чешуйками и могут сливаться с образованием крупных бляшек, напоминающих псориатические. Позднее на кистях, запястьях, стопах и голове возникают участки депигментации и атрофии. Гиперкератоз ступней и ладоней наблюдается редко. *Диагноз* подтверждается микроскопией в темном поле материала из ранних поражений, а также положительными серологическими реакциями на сифилис. *Лечение* заключается в однократном внутримышечном введении 1,2 млн ЕД бензатинбензилпенициллина. При аллергии на пенициллины используют тетрациклин или эритромицин.

ЛИТЕРАТУРА

Antal G. M., Lukehart S. A., Meheus A. Z. The endemic treponematoses. Microbes Infect 2002; 4: 83–94.

Koff A. B., Rosen T. Nonvenereal treponematoses: Yaws, endemic syphilis, and pinta. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 519–35.

Глава 270
Лептоспироз

Парвин Азими (Parvin Azimi)

Этиология. Лептоспироз вызывается спирохетами, которые относятся к роду *Leptospira*. Лептоспироз — самый распространенный зооноз в мире. Возбудитель представляет собой аэробную бактерию длиной 6–20 мкм и шириной 0,1 мкм, один или оба конца которой загнуты в виде крючка. Лептоспир можно увидеть при микроскопии в темном поле, а также при обычной микроскопии после импрегнации серебром. Для выращивания лептоспир необходимы жидкие питательные среды. После первого посева они размножаются медленно, поэтому рост порой становится заметным лишь спустя 13 нед. Патогенные для человека лептоспиры относятся к одному виду — *Leptospira interrogans*, который включает свыше 200 сероваров, разделенных на 23 серогруппы (идентификация сероваров имеет колоссальное значение для эпидемиологических исследований). Непатогенных лептоспир выделяют в вид *L. biflexa*, в котором насчитывается более 60 сероваров. Каждый из них может вызывать ряд клинических синдромов, а каждый клинический синдром может быть вызван различными сероварами.

Эпидемиология. Лептоспироз — зооноз, распространенный по всему миру, однако большая часть заболеваний человека регистрируется в тропических и субтропических развивающихся странах. Лептоспиры вызывают инфекции у многих видов диких и домашних животных, в том числе у скота; кроме того, лептоспиры были выделены от птиц, рыб и рептилий. Главный источник заражения человека — крысы. Важное эпидемиологическое значение имеют также собаки, кошки, домашний скот и дикие животные. У животных лептоспироз протекает в разных формах — от бессимптомных до быстро приводящих к гибели. Инфицированное животное выделяет лептоспир с мочой длительное время. Выживаемость лептоспир, покинувших организм животного, зависит от влажности, температуры и pH почвы или воды. Во всех странах лептоспирозом в основном заболевают люди, по роду своей деятельности контактирующие с водой или почвой, которые загрязнены мочой крыс. Так, заболеваемость лептоспирозом высока у сельскохозяйственных рабочих, ветеринаров, работников скотобоен, лиц, проверяющих качество мяса, лиц, занимающихся дератизацией, сотрудников лабораторий, а также прочих рабочих, по роду деятельности соприкасающихся с животными. Основной резервуар лептоспироза в США — это собаки, а заражение часто происходит летом во время выезда на природу при контакте с загрязненной лептоспирами водой или почвой. Передача через загрязненную воду, укусы животных, а также при непосредственном контакте с больным возможна, однако происходит редко.

Патогенез. Лептоспиры проникают в организм человека через ссадины и порезы на коже, а также через слизистые оболочки. После проникновения лептоспиры попадают в кровоток и разносятся по всем органам. Основное повреждающее действие лептоспиры оказывают на эндотелий мелкий сосудов, что ведет к ишемии печени, почек, оболочек мозга и мышц.

Клинические проявления. Клиническая картина лептоспироза разнообразна — от бессимптомной инфекции до тяжелой полиорганной недостаточности с высокой летальностью. В течении лептоспироза выделяют две фазы. После инкубационного периода (7–12 дней) возникает острая или *лептоспиремическая фаза*, во время которой возбудитель высевается из крови, СМЖ и различных тканей. Данная фаза длится 2–7 дней, после чего наступает период хорошего самочувствия, а затем — *иммунная*, или лептоспирурическая, *фаза*. Иммунная фаза сопровождается появлением в крови антител, исчезновением лептоспир из крови и СМЖ, а также возникновением симптомов, обусловленных наличием лептоспир в тканях. Несмотря на присутствие антител в крови, лептоспиры могут по-прежнему обнаруживаться в почках, моче и водянистой влаге глаза. Иммунная фаза длится несколько недель.

В большинстве случаев лептоспироз у человека протекает бессимптомно или стерто, причем бессимптомная инфекция особенно характерна для групп риска, например фермеров и их семей. Лептоспироз с клиническими проявлениями может протекать как острое лихорадочное заболевание с неспецифическими симптомами (70%), асептический менингит (20%) или нарушение функции печени и почек (10%). Типично острое начало и двухфазное течение (рис. 270.1).

Безжелтушный лептоспироз. Лептоспиремическая фаза начинается остро, с лихорадки, потрясающего озноба, сонливости, резкой головной боли, недомогания, тошноты, рвоты и выраженной миалгии, из-за которой больной нередко передвигается с трудом. У некоторых больных возникает брадикардия и артериальная гипотония, однако коллапс наблюдается редко. При физикальном обследовании определяется резкая болезненность при пальпации мышц, особенно нижних конечностей, поясничного отдела позвоночника и крестца, а также живота. Может наблюдаться гиперемия конъюнктив со светобоязнью и болью в глазнице (при отсутствии хемоза и гнойного отделяемого), генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. В 10% случаев на туловище появляется сыпь, которая существует менее 24 ч. Элементы сыпи обычно представляют собой гиперемированные пятна и папулы, реже встречаются волдыри, петехии, пурпура шелушение. К нечастым проявлениям лептоспироза относят фарингит, пневмонию, артрит, кардит, холецистит и орхит. Лептоспирурическая (иммунная) фаза обычно развивается вслед

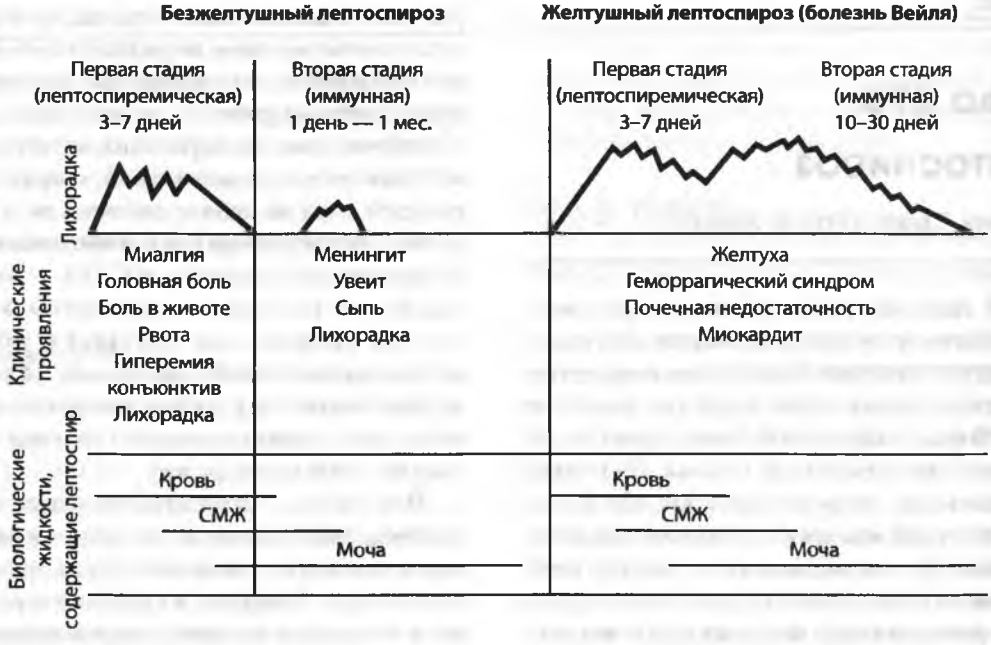


Рис. 270.1. Стадии желтушного и безжелтушного лептоспироза. Связь клинических проявлений и наличия лептоспир в биологических жидкостях (Воспроизведено с разрешения из: *Feigin R. D., Anderson D. C.* Human leptospirosis. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 1975; 5: 413–67. Copyright CRC Press, Inc., Boca Raton, FL)

за непродолжительным исчезновением всех симптомов заболевания. Данная фаза характеризуется лихорадкой и асептическим менингитом. Патологию СМЖ обнаруживают у 80% больных детей, однако симптомы раздражения мозговых оболочек имеются лишь у 50%. Давление СМЖ умеренно повышено. При исследовании СМЖ определяется плеоцитоз (вначале преобладают нейтрофилы, затем — лимфоциты и моноциты), который редко превышает 500 клеток в 1 мм^3; концентрация белка в норме или слегка увеличена; концентрация глюкозы в норме. Энцефалит, поражение черепных и периферических нервов, отек соска зрительного нерва и параличи встречаются очень редко. Во время лептоспирурической фазы может развиться одно- или двусторонний увеит, который обычно проходит самостоятельно, но в отдельных случаях приводит к необратимому снижению зрения. Симптомы поражения ЦНС исчезают самостоятельно в течение примерно недели и практически никогда не приводят к летальному исходу.

Желтушный лептоспироз (болезнь Вейля). Это тяжелая форма лептоспироза, которая наблюдается менее чем в 10% случаев. У детей желтушный лептоспироз редок и преимущественно встречается у лиц старше 30 лет. Начальные проявления такие же, как при безжелтушном лептоспирозе, однако иммунная фаза характеризуется клиническими и лабораторными признаками нарушения функции печени и почек. Молниеносный лептоспироз сопровождается геморрагическим синдромом и коллапсом. Поражение печени проявляется болью в правом верхнем квадранте живота, гепатомегалией, прямой и непрямой гипербилирубинемией, а также умеренным возрастанием активности печеночных ферментов в крови. Желтуха не связана с некрозом печени, и функция печени после выздоровления обычно нормализуется. У всех больных желтушной формой лептоспироза обнаруживается патология при анализе мочи: гематурия, протеинурия и цилиндры. Нередко также возникает олигурия или анурия с азотемией. В 16–40% случаев развивается ОПН, которая служит основной причиной смерти. Изменения ЭКГ имеются у 90% больных, однако сердечная недостаточность нетипична. Геморрагический синдром встречается нечасто; его проявления включают носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье, кровоизлияние в надпочечники. Более чем у 50% больных имеется тромбоцитопения, однако она преходяща и не приводит к ДВС-синдрому. Летальность 5–15%.

Диагностика. О лептоспирозе нельзя забывать при дифференциальной диагностике любых острых лихорадочных заболеваний, если в анамнезе есть контакт с животными, а также с водой или почвой, загрязненной мочой животных. Вероятность лептоспироза особенно велика, если заболевание началось остро с потрясающего озноба и лихорадки, сопровождалось выраженными миалгиями, гиперемией конъюнктив, головной болью, тошнотой и рвотой.

Диагноз обычно подтверждаются с помощью серологических исследований, реже — путем выделения культуры лептоспир. Серологические реакции разделяются на специфичные для рода *Leptospira* и специфичные для серогруппы. Стандартом является *реакция микроагглютинации* — исследование, в котором в качестве антигенов используются суспензии живых лептоспир различных серогрупп. Агглютинация определяют с помощью микроскопии в темном поле. В реакции микроагглютинации измеряют титр антител; диагностическим считается минимум 4-кратное повышение титра в парных сыворотках. Агглютинирующие антитела обычно появляются к 12-му дню болезни и достигают максимального титра к 3-й неделе. Низкие титры антител могут сохраняться годами. Примерно у 10% больных лептоспирозом антитела обнаружить не удается, по-видимому, из-за того, что доступные антисыворотки не позволяют идентифицировать все серотипы лептоспир. Существует реакция агглютинации с использованием антигенов убитых (например, формалином) лептоспир. Титры антител, определенные с помощью данного метода, несколько ниже; кроме того, чаще наблюдаются перекрестные реакции. Созданы также методы, основанные на ELISA, например определение специфического IgM с помощью ИФА на полимерных мембранах.

Для выявления лептоспир в биоптатах и биожидкостях используют метод серебрения по Уортину—Старри, РИФ, а также иммуногистохимические методики. Лептоспир также можно увидеть при фазово-контрастной микроскопии и микроскопии в темном поле, однако данные методики малочувствительны.

В отличие от других спирохет, лептоспиры хорошо растут на средах, содержащих кроличью

сыворотку или бычий сывороточный альбумин и длинноцепочечные жирные кислоты. Посев крови рекомендуется проводить на первой неделе заболевания неоднократно, при этом объем крови должен быть очень мал (одна капля на 5 мл среды), чтобы свести к минимуму количество факторов, замедляющих рост лептоспир. Лептоспир можно высеять из крови и спинномозговой жидкости в течение первых 10 дней заболевания, а также из мочи после 2-й недели. Количество лептоспир в биожидкостях мало, растут они очень медленно, поэтому увидеть лептоспир можно через несколько дней, а рост может быть заметен лишь через 2–4 мес. Засеянные среды необходимо инкубировать длительно.

Лечение. Пенициллин и тетрациклин активны против лептоспир *in vitro* и эффективно излечивают инфекцию у лабораторных животных, однако у людей результаты применения данных антибиотиков неоднозначны. По-видимому, назначение данных антибиотиков ранее 7-го дня болезни сокращает длительность клинических проявлений и тяжесть инфекции, поэтому сразу после постановки предварительного диагноза следует назначить пенициллин или тетрациклин (последний препарат можно применять лишь у детей не младше 9 лет). Препаратом выбора служит бензилпенициллин в дозе 6–8 млн ЕД/м^2/сут внутривенно в 6 приемов, в течение 7 дней. При аллергии на пенициллин применяют тетрациклин в дозе 10–20 мг/кг/сут внутрь или внутривенно в 4 приема, длительность лечения тоже 7 дней.

Профилактика. Снижению заболеваемости лептоспирозом способствует борьба с грызунами и предупреждение контакта с загрязненной почвой и водой. Для искоренения резервуара инфекции предлагалась иммунизация домашних животных и скота, однако успех ее оказался ограниченным. В Европе и Азии лиц, чья работа сопряжена с высоким риском заражения лептоспирозом, иммунизируют поливалентной вакциной, приготовленной из убитых формалином лептоспир. Клинических исследований ее эффективности не проводилось. Американским военнослужащим, дислоцированным в тропиках, с профилактической целью назначают доксициклин в дозе 200 мг внутрь 1 раз в неделю. Эта схема профилактики подходит и для туристов, находящихся в странах с высокой заболеваемостью лептоспирозом непродолжительное время.

Литература

Farr R. W. Leptospirosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 1–8

Heath C. W. Jr., Alexander A. D., Galton M. M. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949–1961. N Engl J Med 1965; 273: 857–64.

Jackson L. A., Kaufmann A. F., Adams W. G. et al. Outbreak of leptospirosis associated with swimming. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 48–54.

Levett P. N. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 296–326.

Takafuji E. T., Kirkpatrick J. W., Miller R. N. et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. N Engl J Med 1984; 310: 497–500.

Vinetz J. M., Glass G. E., Flexner C. E. et al. Sporadic urban leptospirosis. Ann Intern Med 1996; 125: 794–8.

Watt G., Alquiza L. M., Padre L. P. et al. The rapid diagnosis of leptospirosis. A prospective comparison of the dot enzyme-linked immunosorbent assay and the genus-specific microscopic agglutination test at different stages of illness. J Infect Dis 1988; 157: 840–2.

Wong M. L., Kaplan S., Dunkle L. M. et al. Leptospirosis: A childhood disease. J Pediatr 1977; 90: 532–7.

Глава 271
Возвратный тиф

Парвин Азими (Parvin Azimi)

Этиология. Возвратный тиф — группа редких инфекций, переносимых членистоногими, которые характеризуются повторными эпизодами лихорадки. Возбудитель относится к роду *Borrelia*, требователен к питательным средам, распространен повсеместно и переносится вшами и клещами.

Эпидемический возвратный тиф (*вшиный возвратный тиф*) вызывается *B. recurrentis*, переносчиком которой от человека к человеку служит *Pediculus humanus*, платяная вошь. После того как кровь больного попадет в кишечник вши, *Borrelia spp.* проникают сквозь его стенку, мигрируют с гемолимфой и размножаются в ней. *Borrelia spp.* сохраняют жизнеспособность до конца жизни вши (несколько недель). Человек заражается, расчесывая места укуса, при этом вши раздавливаются, а их гемолимфа втирается в поврежденную кожу.

Эндемический возвратный тиф (*клещевой*) вызывается несколькими видами боррелий; переносчиками инфекции служат клещи рода *Ornithodoros*. В западных штатах США основным возбудителем

возвратного тифа служит *B. hermsii*, а в Мексике и Центральной Америке — *B. dugesi*. После того как клещ насосется крови больного, боррелии проникают во все его органы и ткани, в том числе слюнные железы и половые органы. Последним объясняется трансовариальная передача возбудителя следующему поколению клещей. В организм человека боррелии проникают со слюной или экскрементами клещей во время кровососания.

Эпидемиология. Вшиный возвратный тиф склонен вызывать эпидемии, которым способствуют войны, нищета, голод и несоблюдение личной гигиены. Данная разновидность возвратного тифа чаще встречается в холодное время года. Главный природный очаг эпидемического возвратного тифа — горные местности в Эфиопии.

Клещи рода *Ornithodoros*, переносчики эндемического возвратного тифа, распространены по всему миру, в том числе в западных штатах США. Эти клещи предпочитают теплый и влажный климат, а также высокогорья; селятся в пещерах, норах грызунов и т. п. Основным резервуаром боррелий служат грызуны. С грызунов, обитающих в жилище человека, клещи могут перейти на людей. Нередко укус клеща остается незамеченным, поскольку они питаются преимущественно ночью, а укусы их безболезненны; кроме того, насосавшись крови (что занимает непродолжительное время), клещ сразу покидает человека.

Патогенез. Приступообразный характер лихорадки объясняется способностью *Borrelia spp.* непрерывно менять антигены. Во время первого приступа лихорадки одновременно возникает множество антигенных разновидностей, но доминирующим становится только один. *Borrelia spp.*, выделенные во время первого приступа лихорадки, антигенно отличаются от выделенных во время последующих приступов. Во время приступа лихорадки *Borrelia spp.* выходят в кровяное русло, индуцируют синтез специфических антител IgM и IgG, а затем подвергаются агглютинации, иммобилизации, лизису и фагоцитозу. В межприступный период *Borrelia spp.* могут оставаться в кровяном русле, однако бактериемия недостаточна для того, чтобы вызвать клинические проявления. Число приступов лихорадки зависит от числа антигенных вариантов штамма, вызвавшего заболевание.

Клинические проявления. Возвратный тиф характеризуется приступами лихорадки продолжительностью от 2 до 9 сут с периодами нормальной температуры тела длительностью от 2 до 7 сут. При эпидемическом возвратном тифе инкубационный период, длительность приступов лихорадки и периодов нормальной температуры тела больше, а число приступов лихорадки меньше, чем при эндемическом возвратном тифе. Инкубационный период при эндемическом возвратном тифе обычно составляет 8 дней (от 5 до 15). Для всех возвратных тифов характерны внезапное повышение температуры тела до высоких цифр, спутанность сознания, головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота, миалгия, артралгия. Позднее к данным симптомам может присоединиться боль в животе, кашель с мокротой и умеренная дыхательная недостаточность. Часто наблюдается повышенная кровоточивость: кровотечения из носа, кровохарканье, гематурия и кровавая рвота. На туловище и плечах может появиться диффузная сыпь в виде гиперемированных пятен или петехий. Сыпь почти всегда возникает к концу первого приступа лихорадки, чаще встречается при эпидемическом возвратном тифе (25%), существует 1–2 дня. Возможно развитие лимфаденопатии, пневмонии и спленомегалии. Распространенный симптом — боль в правом верхнем квадранте живота, вызванная гепатомегалией. Примерно у 50% заболевших детей отмечается желтуха. При поздних рецидивах эндемического возвратного тифа на первый план может выходить поражение ЦНС в виде спутанности сознания, ступора, симптомов раздражения мозговых оболочек, судорог, периферического неврита, очаговых неврологических симптомов и поражения черепных нервов. В тяжелых случаях наблюдается миокардит, печеночная недостаточность и ДВС-синдром. Характерно критическое окончание первого приступа лихорадки через 2–9 дней, что сопровождается профузной потливостью, гипотермией, артериальной гипотонией, брадикардией, резкой мышечной слабостью и изнеможением. У нелеченных больных в пределах недели возникает второй приступ лихорадки, за ним обычно следуют еще три (до 10). При этом каждый последующий приступ короче и протекает менее тяжело, а промежутки между приступами удлиняются.

Диагностика. Диагноз ставят после микроскопического исследования толстой капли и мазков крови, окрашенных по Гимзе или Райту. При этом кровь берут на высоте лихорадки, поскольку в межприступный период *Borrelia spp.* этим методом не обнаруживаются. Серологические исследования

(ИФА, иммуноблоттинг и др.) не стандартизованы и обычно недоступны. Возбудители эндемического возвратного тифа дают перекрестные реакции с другими спирохетами, в том числе с *Borrelia burgdorferi* — возбудителем болезни Лайма.

Лечение. Препаратом выбора при всех возвратных тифах служит тетрациклин. Детям старшего возраста и взрослым назначают по 500 мг тетрациклина внутрь каждые 6 ч в течение 10 дней. У взрослых эффективным может быть даже однократный прием 500 мг тетрациклина или эритромицина, однако данные по этому режиму лечения у детей немногочисленны. У детей до 12 лет следует использовать эритромицин (50 мг/кг/сут в 4 приема, длительность лечения 10 дней). Эффективен также пенициллин и хлорамфеникол.

На фоне снижения температуры тела (естественно или под влиянием лечения) при каждом приступе лихорадки обычно в течение 2 ч возникает реакция Яриша–Герксгеймера, свидетельствующая об ослаблении бактериемии. Попытки ослабить эту реакцию путем предварительного назначения глюкокортикоидов или НПВС имели небольшой успех.

Прогноз. При адекватном лечении летальность возвратного тифа менее 5%. Большинство больных (как леченных, так и нелеченных) выздоравливают после появления антител к *Borrelia spp.*, которые агглютинируют, убивают или опсонизируют последних.

Профилактика. Вакцины не существует, поэтому профилактика заключается в уничтожении насекомых-переносчиков либо в предупреждении контакта с ними. Во время вспышек эпидемического возвратного тифа необходимо соблюдать личную гигиену и проводить санитарную обработку людей, их одежды и жилищ инсектицидами. Риск заражения эндемическим возвратным тифом минимален, если в жилище нет грызунов.

Литература

Butler T. C. Relapsing fever: New lessons about antibiotic action. Ann Intern Med 1985; 102: 397–9.

Butler T. C., Jones P. K., Wallace C. K. Borrelia recurrentis infection. Single dose antibiotic regimens and management of Jarisch-Herxheimer reaction. J Infect Dis 1978; 137: 573–7.

Perine P. L., Teklu B. Antibiotic treatment of louse-borne relapsing fever in Ethiopia: A report of 377 cases. Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 1096–100.

Stoennerita D. T., Dodd T., Larcen C. Antigenic variation in *Borrelia hermsii.* J Exp Med 1982; 156: 1297–311.

Глава 272
Болезнь Лайма

Юджин Д. Шапиро (Eugene D. Shapiro)

Болезнь Лайма (иксодовый клещевой боррелиоз) — самая распространенная трансмиссивная инфекция в США. Конечно, болезнь Лайма представляет определенную проблему для здравоохранения, однако широкое освещение осложнений данной инфекции в печати и очень частая неправильная диагностика вызвали непропорционально сильную обеспокоенность общества.

Этиология. Возбудителем болезни Лайма служит *Borrelia burgdorferi.* Эта бактерия относится к микроаэрофилам, требует специальных питательных сред и размножается крайне медленно. *B. burgdorferi* имеет цилиндрическую форму, клеточная мембрана ее содержит жгутики и окружена свободной наружной мембраной. Основными мишенями для иммунного ответа являются три белка наружной мембраны OspA, OspB и OspC (основные белки, несущие сильный электрический заряд; их молекулярная масса составляет около 31, 34 и 23 кДа соответственно) и жгутиковый белок с массой 41 кДа. Об отличиях молекулярной структуры разных штаммов *B. burgdorferi*, особенно европейских и американских, хорошо известно. Данный факт может лежать в основе неодинаковой клинической картины болезни Лайма в Европе и США (так, в Европе она чаще осложняется радикулоневритом).

Эпидемиология. Болезнь Лайма регистрируется более чем в 50 странах. В США за 2000 г. зарегистрировано 17 730 случаев, причем большинство — в южной части Новой Англии, западных частях штатов Нью-Джерси, Нью-Йорк и Пенсильвании, а также в северной части Среднего Запада с небольшим эндемичным очагом вдоль океанского побережья (рис. 272.1). В Европе большинство случаев регистрируется в скандинавских странах и в Центральной Европе, особенно в Германии, Австрии и Швейцарии. Оценку заболеваемости затрудняет отсутствие обязательной регистрации болезни Лайма и высокая частота неправильной

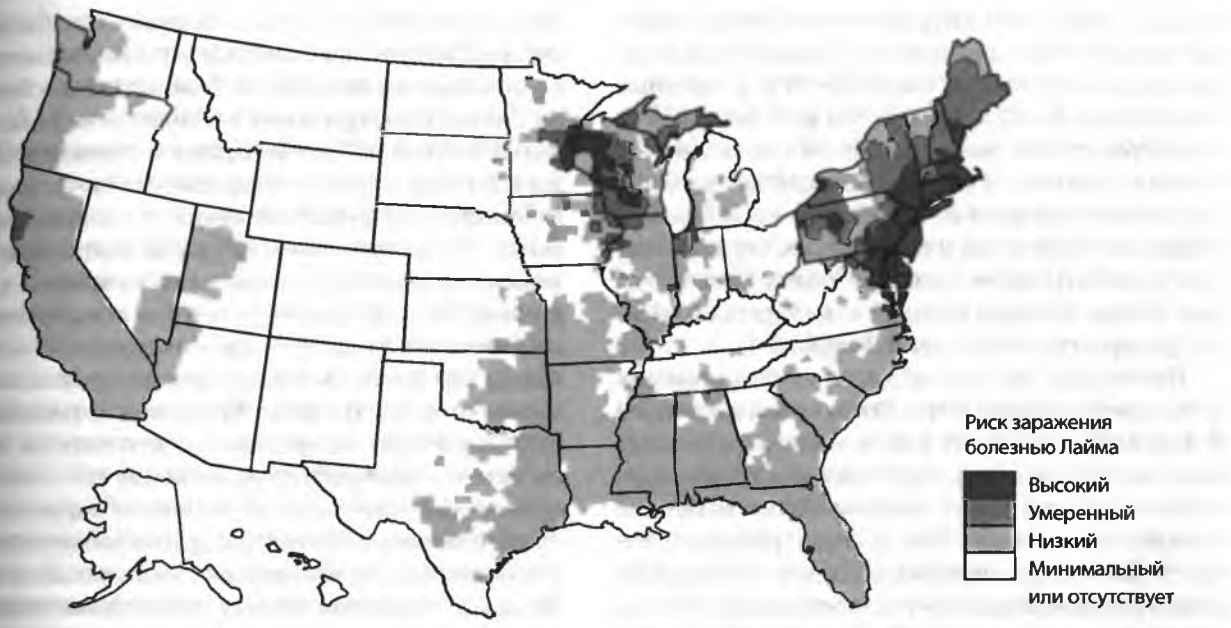


Рис. 272.1. Распределение риска заражения болезнью Лайма на территории США. Риск зависит от распространенности *Ixodes scapularis* и *I. pacificus*, доли зараженных клещей каждого вида на определенной стадии жизненного цикла, а также наличия травяных или лесных участков, которые часто посещают белохвостые олени (Рисунок предоставлен Центром по контролю заболеваемости)

диагностики. Число случаев болезни Лайма в год может достигать 20–100 на 100 000 населения, а в районах с очень высокой заболеваемостью (например, в Лайме, штат Коннектикут) — 1000 на 100 000 населения. Заболеваемость достигает максимума у детей 5–10 лет (в этой возрастной группе она почти вдвое выше, чем у более старших детей и взрослых).

Передача. Болезнь Лайма — зооноз, человек заражается при укусе иксодовых клещей. В восточных штатах и на Среднем Западе переносчиком служит *Ixodes scapularis* (ранее называвшийся *Ixodes dammini*) — клещ с черными ножками, который больше известен как олений клещ. Основная часть случаев болезни Лайма в США связана с укусами именно этого вида клещей. Основной переносчик на тихоокеанском побережье — *Ixodes pacificus*. Продолжительность жизненного цикла иксодовых клещей 2 года, он состоит из трех стадий. Личинки вылупляются в начале лета, обычно они не заражены *B. burgdorferi*. Клещ может заразиться на любой стадии жизненного цикла при кровососании, главным образом, на мелких млекопитающих, таких как белоногий хомячок (*Peromyscus leucopus*). Белоногий хомячок служит основным природным резервуаром для *B. burgdorferi*. Личинки переживают зиму и весной превращаются в нимф. Именно на стадии нимфы наиболее высока вероятность передачи инфекции. Осенью нимфы линяют и становятся взрослыми клещами. Следующей весной самки иксодовых клещей откладывают яйца и погибают. С вылуплением личинок начинается новый двухгодичный цикл.

Вероятность передачи *B. burgdorferi* от клещей к человеку повышается за счет нескольких факторов. Доля зараженных клещей в разных местностях и на разных стадиях жизненного цикла неодинакова. На северо-востоке и Среднем Западе США, где заболеваемость болезнью Лайма высока, заражено 15–20% нимф и 35–40% взрослых клещей. Существуют мелкие очаги, где зараженность взрослых оленьих клещей достигает 60–80% и даже более. *Ixodes pacificus*, напротив, в основном кормится на ящерицах — малоподходящем резервуаре для *B. burgdorferi*, поэтому обычно заражено лишь 1–3% нимф и взрослых клещей данного вида. Риск передачи *B. burgdorferi* от иксодовых клещей зависит и от длительности кровососания. Должно пройти несколько часов, прежде чем ротовые органы клеща полностью погрузятся в кожу, и несколь-

ко дней, прежде чем клещ насытится. Эксперименты на животных показали, что зараженные нимфы должны кормиться более 36–48 ч, а взрослые клещи более 48–72 ч, прежде чем риск передачи *B. burgdorferi* станет значимым. Люди в большинстве случаев замечают и удаляют клещей до того, как произойдет передача *B. burgdorferi*. Риск болезни Лайма наиболее велик у работающих, отдыхающих или проживающих в лесах или полях (излюбленных местах обитания клещей) в местностях с высокой распространенностью *B. burgdorferi*.

Патогенез. Местом первичного размножения *B. burgdorferi* служит кожа. Воспаление, вызванное *B. burgdorferi*, приводит к появлению характерных высыпаний — мигрирующей эритемы. Ранняя диссеминированная стадия болезни Лайма возникает вследствие гематогенного распространения спирохет. *Borrelia spp.* прикрепляются к поверхности самых разнообразных клеток, в результате чего поражаются многие органы. Поскольку возбудитель способен сохраняться в тканях длительно, симптомы поражения органов могут появляться через очень большой промежуток времени.

В основе проявлений как ранней диссеминированной, так и поздней стадии болезни Лайма лежит воспаление в ответ на присутствие в организме *B. burgdorferi*, опосредованное ИЛ-1 и другими лимфокинами. Вероятно, в организм проникает относительно небольшое число возбудителей, однако цитокины усиливают воспалительный ответ и повреждение тканей. Рефрактерные симптомы на стадии поздних проявлений могут иметь иммуногенетическую основу. Так, больные с HLA-DR2, DR3 и DR4 генетически предрасположены к развитию хронического рецидивирующего артрита. HLA класса II, присутствующие на макрофагах и В-лимфоцитах, участвуют в презентации антигенов Т-хелперам, которые начинают иммунный ответ. Изредка (особенно у детей) *B. burgdorferi* у генетически предрасположенных больных может запустить аутоиммунный ответ, который приводит к стойкому воспалению синовиальной оболочки, поэтому клинические проявления сохраняются долго после того, как все бактерии будут уничтожены.

Гистологически болезнь Лайма характеризуется воспалительными очагами, в которых содержатся Т- и В-лимфоциты, макрофаги, плазматические и тучные клетки. Мигрирующая эритема представляет собой достаточно плотный инфильтрат по ходу мелких сосудов в верхних слоях дермы, который состоит из лимфоцитов, плазматических клеток, изредка макрофагов. Миокардит при болезни Лайма трансмуральный с обширной инфильтрацией интерстиция лимфоцитами и плазматическими клетками. Аналогичные инфильтраты можно наблюдать в мозговых оболочках и коре головного мозга. Описания гистологической картины синовиальной оболочки в острые стадии артрита единичны. На этой стадии болезни в синовиальной жидкости часто преобладают нейтрофилы — это наводит на мысль об инфильтрации синовиальной оболочки нейтрофилами. Хронический рецидивирующий артрит, напротив, характеризуется хроническим гипертрофическим синовитом — неспецифическим проявлением, которое обнаруживают при ревматоидном артрите и других заболеваниях. Отличительными чертами хронического гипертрофического синовита служат гиперплазия синовиальных клеток и та или иная степень лимфоцитарной инфильтрации; иногда в этих инфильтратах образуются герминативные центры и фолликулы. По периферии инфильтратов располагаются плазматические клетки. В тяжелых случаях отмечается разрастание сосудов — неспецифическая реакция на хроническое воспаление.

Клинические проявления. В течении болезни Лайма выделяют раннюю и позднюю стадии. Раннюю стадию можно подразделить на локализованную и диссеминированную. Без лечения все стадии могут появляться последовательно либо может наблюдаться ранняя диссеминированная или поздняя стадия без признаков более ранних стадий.

Ранняя локализованная стадия. Первым проявлением болезни Лайма служат характерные кольцевидные высыпания, называемые *мигрирующей эритемой*. Обычно мигрирующая эритема появляется через 7–14 дней после укуса клеща, но описано ее развитие и в сроки от 3 до 32 дней. Первичный очаг эритемы возникает в месте укуса и представляет собой пятно, равномерно гиперемированное или с центральным просветлением; в центре может находиться везикула или участок некроза. Отдельных больных беспокоят боль или зуд в месте эритемы. Первичный очаг может локализоваться на любом участке тела, но в основном он наблюдается в подмышечных впадинах, околопупочной области, паху и на бедрах. Появление первичного очага может сопровождаться системными проявлениями: лихорадка, миалгия, головная

боль и недомогание. Без лечения участок эритемы постепенно увеличивается в размере (отсюда и название мигрирующая), достигая в среднем диаметра 15 см, и сохраняется не менее 1–2 нед.

Ранняя диссеминированная стадия. В США у значительного числа (около 20%) больных с острой инфекцией, вызванной *B. burgdorferi*, возникают вторичные очаги мигрирующей эритемы — типичное проявление диссеминированной стадии болезни. Данная стадия характеризуется лимфогематогенным распространением инфекции в различные участки кожи. Вторичные очаги эритемы появляются через несколько недель или даже месяцев после первичного, размер их обычно меньше. Как правило, при этом возникает лихорадка, миалгия, головная боль и недомогание; может также развиться конъюнктивит и лимфаденопатия. В отдельных случаях после исчезновения мигрирующей эритемы возникают мелкие (1–3 см) кольцевидные участки эритемы, которые не увеличиваются; появление новых очагов эритемы продолжается несколько недель. Другие проявления болезни Лайма включают серозный менингит, который сопровождается симптомами раздражения мозговых оболочек (ригидность затылочных мышц и др.), а примерно в 25–35% случаев — отеком соска зрительного нерва; увеит; очаговые неврологические расстройства, в первую очередь поражение черепных нервов; к редким проявлениям относится кардит с той или иной степенью нарушения проводимости. У детей относительно часто наблюдается паралич лицевого (VII) нерва, который может оказаться первым симптомом болезни Лайма. В большинстве случаев паралич мимической мускулатуры полностью исчезает через 2–8 нед. Антимикробные средства на течение паралича лицевого нерва не влияют.

Поздняя стадия. Распространенное позднее проявление болезни Лайма — артрит, который возникает через несколько недель или месяцев после острой инфекции. Обычно поражаются крупные суставы, в первую очередь коленные (>90% случаев), но могут вовлекаться любые суставы. Артрит проявляется отеком и болезненностью, однако резкая боль (как при гнойном артрите) нехарактерна. Отечность сустава может сохраняться несколько недель, но обычно она исчезает за 1–2 нед. до рецидива артрита, как правило, захватывающего другие суставы. Без лечения длительность течения артрита может нарастать, порой достигая нескольких месяцев. Тем не менее большинство больных (даже без лечения и с многочисленными рецидивами артрита) в конце концов выздоравливает.

Поздние неврологические проявления болезни Лайма, порой называемые *нейроборрелиозом*, у детей описываются редко. У взрослых с болезнью Лайма связывают хронический демиелинизирующий энцефалит, полиневрит и ухудшение памяти.

Врожденная болезнь Лайма. *B. burgdorferi* была выделена из нескольких абортированных плодов и от живых новорожденных с врожденными аномалиями, в тканях абортированных плодов и плацентах отсутствовали гистологические признаки воспаления. Также не удалось установить патологических аномалий плода, которые указывали бы на врожденную инфекцию. Более того, исследования в очагах инфекции не зарегистрировали повышенной частоты врожденных пороков у детей, в сыворотке крови матерей которых содержались антитела к *B. burgdorferi*. В ходе осмотров, проведенных детскими неврологами в очагах инфекции, не было зафиксировано ни одного заслуживающего доверия случая врожденной болезни Лайма. Таким образом, если врожденная болезнь Лайма существует, она должна быть чрезвычайно редкой.

Диагностика. Единственным специфическим симптомом болезни Лайма служит мигрирующая эритема. Моно- и олигоартрит могут напоминать острый гнойный артрит, а также другие разновидности артритов у детей (ревматоидный артрит, артрит при ревматической атаке). Клинически также невозможно отличить паралич VII нерва при болезни Лайма от идиопатического паралича Белла, а менингит, вызванный *B. burgdorferi*, от вызванного энтеровирусами. Мигрирующая эритема в начале заболевания нередко расценивается как монетовидная экзема, дерматофития, кольцевидная гранулема, укус насекомого или флегмона. Поставить правильный диагноз позволяет относительно быстрое увеличение участка мигрирующей эритемы.

Несмотря на неоднократные попытки разработать тесты для выявления антигенов возбудителя (в том числе с помощью ПЦР), эти методы исследования пока не вышли за пределы экспериментов. Ни один из испытанных методов не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью. Таким образом, подтверждение болезни Лайма основано на обнаружении антител к *B. burgdorferi* в сыворотке крови.

Серологические исследования. Вначале (обычно через 3–4 нед.) появляются антитела IgM. Их титр становится максимальным на 6–8-й неделе. Иногда, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, повышенный уровень специфического IgM сохраняется. Следовательно, титр антител IgM нельзя использовать как показатель активной или перенесенной инфекции. Антитела IgG, как правило, обнаруживаются на 6–8-й неделе и достигают максимума после 4–6-го месяца. Их титр может оставаться повышенным неопределенно долго. Если в самом начале болезни назначить эффективное антибактериальное средство, то антитела к *B. burgdorferi* могут и не образовываться. Тем не менее у большинства больных антитела IgG можно обнаружить даже спустя много лет после лечения и исчезновения симптомов.

Поскольку иммунофлюоресцентный анализ отнимает много времени, а трактовка его результатов несколько субъективна, данный метод был вытеснен ELISA. Однако ELISA может давать ложноположительные результаты из-за перекрестно реагирующих антител к другим спирохетам (например, к возбудителям сифилиса, лептоспироза или возвратного тифа, а также к представителям нормальной микрофлоры рта), некоторым вирусам (например, varicella-zoster), а также антител, образующихся при аутоиммунных болезнях (например, СКВ).

Для диагностики болезни Лайма также используется иммуноблоттинг, хотя интерпретация все еще вызывает ряд споров. Так, у многих лиц без болезни Лайма выявляются антитела к жгутиковому белку *B. burgdorferi* с молекулярной массой 41 кДа. Согласно официальным рекомендациям, при болезни Лайма необходимо оценивать концентрацию антител количественно (например, с помощью ELISA), а положительные и сомнительные результаты подтверждать иммуноблоттингом.

Специфичность доступных на сегодняшний день серологических тестов, особенно имеющихся в широкой продаже наборов, не слишком высока. Использование данных коммерческих наборов приводит к частой неправильной диагностике. Напротив, серологическая диагностика болезни Лайма в специализированных лабораториях относительно точна. Но даже в последнем случае серологическое подтверждение должно сочетаться со специфическими клиническими симптомами заболевания и эпидемиологическими данными. За редкими исключениями, предполагаемая вероятность вне природных очагов болезни Лайма очень низкая. Даже в эпидемических очагах у больных только с неспецифическими симптомами вероятность болезни Лайма невелика, поэтому практически все положительные результаты серологических исследований у данных больных ложноположительные. Следовательно, серологические исследования на болезнь Лайма в этой группе больных проводить не следует. Таким образом, серологические исследования целесообразны лишь при высокой (не менее 20%) априорной вероятности болезни Лайма, т. е. у больных с объективными признаками, указывающими на данную инфекцию.

Следует помнить, что даже у больных с антителами к *B. burgdorferi* причиной имеющихся расстройств может оказаться не болезнь Лайма (ложноположительные результаты серологических исследований, ранее перенесенная инфекция, вызванная *B. burgdorferi*). После того, как антитела к *B. burgdorferi* появились, они могут сохраняться многие годы, несмотря на излечение болезни. Поскольку иногда инфекция, вызванная *B. burgdorferi*, протекает бессимптомно, в очагах инфекции большая часть лиц, у которых никогда не было проявлений болезни Лайма, может иметь антитела к ее возбудителю.

Посев. Выделение культуры *B. burgdorferi* служит доказательством предварительного диагноза болезни Лайма. *B. burgdorferi* может быть выделена из крови, кожи, СМЖ, миокарда и синовиальной оболочки. Однако питательная среда для выращивания *B. burgdorferi* стоит недешево, выделение культуры занимает до 4 нед., а частота высеваемости возбудителя даже от больных с активной формой болезни низка. Кроме того, чтобы получить материал для посева, обычно требуется инвазивная процедура (биопсия кожи, люмбальная пункция). В биоптатах кожи, синовиальной оболочки и миокарда *B. burgdorferi* можно обнаружить с помощью серебрения (по Уортину–Старри или по модифицированному методу Дитерле) либо с помощью иммуногистохимических реакций (с использованием моно- или поликлональных антител). Необходимо помнить, что за скопления *B. burgdorferi* можно принять нормальные тканевые структуры, и наоборот, малые количества возбудителя в тканях можно не увидеть.

Лабораторные исследования. Обычные лабораторные исследования не имеют диагностичес-

кой значимости, поскольку все изменения неспецифичны. Число лейкоцитов в крови может быть нормальным или повышенным, СОЭ обычно увеличена. Содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости может колебаться от 25 000 до 125 000/мл, причем среди них в большинстве случаев преобладают нейтрофилы. У больных с неврологическими нарушениями в СМЖ обычно обнаруживается небольшой плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов. Концентрация белка в СМЖ может повышаться, но концентрация глюкозы, как правило, в норме.

Лечение. Клинических исследований у детей не проводилось. Рекомендации по лечению детей (бокс 272.1) экстраполированы из клинических наблюдений взрослых. Доксициклин противопоказан детям до 8 лет, поскольку может вызвать у них необратимое изменение цвета зубов. Больных, принимающих доксициклин, предупреждают о возможности возникновения дерматита на открытых участках тела. Для лечения болезни Лайма разрешено применять цефуроксим; данный препарат используется у больных, которые не могут принимать доксициклин, а также у больных с аллергией к пенициллину. Предварительные результаты использования азитромицины неутешительны. Таким образом, нецелесообразно применение новейших препаратов, поскольку и амоксициллин, и доксициклин дают отличные результаты.

Начало лечения в некоторых случаях сопровождается реакцией Яриша–Герксгеймера: повышение температуры тела, потливость и миалгия. Перечисленные симптомы исчезают самостоятельно в течение 24–48 ч, однако, чтобы облегчить состояние больных, можно назначить НПВС. Использование НПВС также оправданно в раннюю стадию болезни Лайма и при артрите.

Утомляемость, артралгия и миалгия могут сопровождать более специфичные симптомы болезни Лайма, но практически никогда не бывают единственными проявлениями этого заболевания. Они иногда сохраняются после окончания лечения, однако обычно они исчезают через несколько недель или месяцев. Предположение о том, что перечисленные симптомы обусловлены персистированием *B. burgdorferi*, малообоснованны. Поскольку даже после успешного лечения антитела к *B. burgdorferi* сохраняются, повторное серологическое исследование неоправданно. Нет также доказательств того, что более длительная антибактериальная терапия ускоряет исчезновение утомляемости, артралгии, миалгии и т. п. Так, было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, спонсированное Национальными институтами здоровья. В этой работе исследовалась длительная антибиотикотерапия (цефтриаксон в течение 1 мес., а затем доксициклин в течение 2 мес.) при хронической болезни Лайма. Хотя исследование было прекращено до того, как было пролечено запланированное число больных, его результаты свидетельствуют о том, что длительная антибиотикотерапия не отличается по эффектив-

◆ **Бокс 272.1.** Лечение болезни Лайма

Ранние стадии

Мигрирующая эритема или диссеминированная болезнь Лайма без локальных проявлений

Доксициклин (противопоказан детям до 8 лет) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 14–21 сут

или

Амоксициллин 50 мг/кг/сут в 3 приема (максимально 500 мг на прием) внутрь в течение 14–21 сут

Если больной не может принимать ни доксициклин, ни амоксициллин, рекомендуется назначить цефурокситим в дозе 30 мг/кг/сут в 2 приема (максимально 500 мг на прием) внутрь в течение 14–21 сут. Можно также использовать эритромицин в дозе 30–50 мг/кг/сут в 4 приема (максимально 250 мг на прием) внутрь в течение 14–21 сут

Кардит

В нетяжелых случаях лечение такое же, как при мигрирующей эритеме, но продолжается 21 сут. При тяжелом кардите (например, полная поперечная блокада) лечение такое же, как при менингите

Паралич черепных нервов (в том числе лицевого)

Если клинических признаков менингита нет, лечение такое же, как при мигрирующей эритеме, но продолжается 21 сут. Глюкокортикоиды противопоказаны

Менингит

Цефтриаксон в дозе 50–80 мг/кг (максимальная доза 2 г/сут) внутривенно или внутримышечно однократно в сутки в течение 14–28 сут либо бензилпенициллин в дозе 200 000–400 000 ЕД/кг/сут (максимальная доза 200 млн ЕД/сут) внутривенно в 4 приема в течение 14–28 сут.

Поздние стадии

Артрит

Начальное лечение такое же, как при мигрирующей эритеме, но продолжается 28 сут. Если спустя 2 мес. симптомы артрита сохраняются или возникает рецидив, повторно назначают антибиотик внутрь на 28 сут либо проводят лечение, как при менингите

ности от плацебо. Изучив предварительные данные, руководство постановило, что шанс обнаружить статистически значимые различия в исходах заболевания у больных, получавших антибиотики, и у получавших плацебо, практически был равен нулю, даже если в исследовании участвовало бы запланированное число больных.

Прогноз. Широко распространенные представления о том, что болезнь Лайма трудно вылечить, что она обычно оставляет после себя хронические расстройства и часто рецидивирует, неверны. На самом деле главная причина «неэффективности» лечения — это неправильная диагностика. Таким образом, представления о том, что болезнь Лайма требует длительного лечения, в том числе внутривенного введения антибактериальных средств, и о том, что лечение часто безуспешно, основаны на лечении больных с инфекционными заболеваниями, вызванными не *B. burgdorferi*.

Прогноз при болезни Лайма у детей благоприятный. Если лечение назначается сразу после появления мигрирующей эритемы, последующие стадии болезни Лайма обычно не развиваются. Долгосрочный прогноз у больных, лечение которых начато на стадии поздних проявлений, тоже благоприятный. Несомненно, что артрит иногда рецидивирует, особенно у больных с HLA типов DR2, DR3 и DR4, у большинства детей наступает стойкое излечение артрита. Изредка после курса лечения от болезни Лайма у взрослых наблюдаются поздние неврологические расстройства, однако подобных случаев у детей не описано.

Профилактика. В природных очагах инфекции оленьи клещи часто кусают детей, однако вероятность развития болезни Лайма при этом составляет всего 1–3%. Даже если ребенка укусила нимфа, инфицированная *B. burgdorferi*, риск заражения всего 8–10%. Лечение болезни Лайма высокоэффективно. Недавнее исследование, в котором участвовали подростки 12 лет и старше, показало, что однократный прием 200 мг доксициклина снижает вероятность развития болезни Лайма на 87% (однако нижний предел 95%-ного доверительного интервала составил только 25%). Поскольку большинство людей, которые заметили присосавшегося клеща, удаляют его в пределах 48 ч от момента укуса (т. е. до того, как клещ способен передать *B. burgdorferi*), риск заражения в этом случае невелик и профилактический прием антимикробных средств не рекомендуется. Исследование удаленных клещей на *B. burgdorferi* тоже не рекомендуется, поскольку вероятность заражения человека в случае положительного результата неизвестна.

Наиболее рациональный путь профилактики болезни Лайма — это ношение защитной одежды в местах обитания клещей. После пребывания в таких местах необходимо осмотреть все тело и удалить клещей. Временную защиту дают репелленты, однако следует помнить, что они всасываются через кожу и при частом использовании, а также использовании в высоких дозах могут оказывать токсическое действие, особенно на детей.

Вакцинация. Вакцина против болезни Лайма содержит рекомбинантный белок OspA. Эффективность и безопасность данной вакцины доказаны. В 1998 г. вакцину против болезни Лайма разрешили применять у лиц в возрасте от 15 до 70 лет. В месте введения вакцины часто возникает отек и боль. Многие специалисты возражали против широкого применения данной вакцины, поскольку болезнь Лайма встречается относительно редко и легко лечится. Кроме того, теоретически вакцина может спровоцировать развитие артрита или болезни Лайма. В результате всего перечисленного спрос на вакцину оказался низким и в начале 2002 г. производитель прекратил поставлять ее на рынок.

Литература

Gerber M. A., Shapiro E. D., Burke G. S. et al. Lyme disease in children in Southeastern Connecticut. N Engl J Med 1996; 335: 1270–4.

Klempner M. S., Hu L. T., Evans J. et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001; 345: 85–92.

Nadelman R. B., Nowakowski J., Fish D. et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. N Engl J Med 2001; 345: 79–84.

Reid M. C., Schoen R. T., Evans J. et al. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease. An observational study. Ann Intern Med 1998; 128: 354–62.

Seltzer E. G., Shapiro E. D. Misdiagnosis of Lyme disease: When not to order serologic tests. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 762–3.

Seltzer E. G., Gerber M. A., Cartter M. L. et al. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. JAMA 2000; 283: 609–16.

Shadick N. A., Liang M. H., Phillips C. B. et al. The cost-effectiveness of vaccination against Lyme disease. Arch Intern Med 2001; 161: 554–61.

Shapiro E. D., Gerber M. A. Lyme disease. Clin Infect Dis 2000; 31: 533–42.
Shapiro E. D. Doxycycline for tick bites — Not for everyone. N Engl J Med 2001; 345: 133–4.
Wormser G. P., Nadelman R. B., Dattwyler R. J. et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. Clin Infect Dis 2000; 31: S1–14.

Раздел 7
Инфекции, вызываемые микоплазмами

Дуайт А. Пауэлл (Dwight A. Powell)

Глава 273
Mycoplasma pneumoniae

В дыхательных путях человека обнаружено пять видов микоплазм, однако патогенность доказана лишь для одного — *Mycoplasma pneumoniae*. Данный микроорганизм является основным возбудителем пневмонии у детей школьного возраста и молодежи.

Этиология. *M. pneumoniae* первоначально считалась вирусом и получила название агента Итона, но в начале 1960-х годов была определена ее принадлежность к роду *Mycoplasma*. Микоплазмы — мельчайшие из живых существ, способные к самостоятельному размножению. Они прикрепляются к клеткам других организмов, чтобы получать из них необходимые для существования вещества: нуклеотиды, жирные кислоты, стеролы и аминокислоты. Микоплазмы обладают двухцепочечной ДНК, а их геном состоит из 577–1380 пар оснований. *M. pneumoniae* требовательна к условиям выращивания; на обычно используемых средах она растет слишком медленно, чтобы это можно было использовать в клинической практике.

Эпидемиология. *M. pneumoniae* распространена по всему миру и встречается в любое время года. Возбудители респираторных инфекций склонны вызывать острые и непродолжительные вспышки; в отличие от них *M. pneumoniae* широко распространена в крупных группах людей, проживающих совместно, и вызывает эпидемии с интервалом в 4–7 лет. Среди небольших групп, проживающих совместно, заболеваемость спорадическая с длительными нерегулярными вспышками.

Заболеваемость инфекциями, вызываемыми *M. pneumoniae*, частично зависит от возраста и наличия иммунитета после перенесенной инфекции. Инфекции с яркой клинической картиной, как правило, наблюдаются у детей старше 3 лет. У младших детей микоплазменные инфекции протекают легко или бессимптомно, часто возникает реинфекция. Заболеваемость инфекциями, вызываемыми *M. pneumoniae*, наиболее высока у школьников. У детей 3–15 лет данный микроорганизм вызывает 7–30% всех внебольничных пневмоний. Повторные инфекции развиваются редко.

Риск заражения у членов семьи велик, причем у значительной части заразившихся инфекция протекает в виде пневмонии. Заражение происходит воздушно-капельным путем, причем *M. pneumoniae* распространяется с крупными каплями. Считается, что инкубационный период составляет 1–3 нед. *M. pneumoniae* способна вызывать как вспышки в закрытых коллективах (новобранцы, дети в летних лагерях, интернатах и т. п.), так и эпидемии среди совместно проживающих сообществ.

Патогенез. *M. pneumoniae* поражает клетки реснитчатого эпителия дыхательных путей. Возбудитель имеет удлиненную форму, напоминающую змею. Прикрепление к мембране реснитчатых клеток опосредуется составной сетью взаимодействующих адгезивных белков и белков, облегчающих адгезию. Эти белки структурно и функционально взаимодействуют, чтобы мобилизовать и сконцентрировать белки адгезии на кончике *M. pneumoniae* и обеспечить колонизацию слизистых оболочек. Авирулентные штаммы, которые возникают в результате частых спонтанных мутаций, не способны синтезировать специфические белки адгезии или не могут стабилизировать их в органеллах.

Вирулентные штаммы прикрепляются к реснитчатым эпителиальным клеткам с помощью гликопротеидового рецептора, содержащего остатки сиаловых кислот. Затем микоплазмы внедряются между клетками, при этом движения ресничек прекращаются и в конце концов пораженные клетки слущиваются. Хотя механизм цитопатического действия не установлен, внутри клеток *M. pneumoniae* не обнаружена, кроме того, она редко проникает за пределы базальной мембраны.

У людей наличие антител защищает от инфекции, вызываемой *M. pneumoniae*, однако эксперименты на хомяках показали, что сывороточные антитела в отсутствие других форм иммунитета дают неполную защиту от инфекции. У хомяков большинство находящихся вокруг бронхов лимфоцитов содержит антитела. Тем не менее, если подавить Т-клеточное звено иммунитета с помощью антитимоцитарного иммуноглобулина, пневмония у хомяков не развивается. Таким образом, патогенез инфекции, вызываемой *M. pneumoniae*, очень сложен. Иммунный ответ может лежать в основе проявлений заболевания, а также защищать от инфекции, что зависит от количественного и качественного баланса между гуморальным и клеточным иммунитетом. У лиц с нарушениями иммунитета (например, страдающих гипогаммаглобулинемией или серповидноклеточной анемией) микоплазменная пневмония протекает тяжелее, чем у лиц с нормальным иммунитетом. У больных гипогаммаглобулинемией *M. pneumoniae* может сохраняться в дыхательных путях годами, несмотря на неоднократные курсы антибиотикотерапии. *M. pneumoniae* — одна из самых частых причин ОРДС у больных серповидноклеточной анемией. У больных СПИДом *M. pneumoniae* не относится к ведущим возбудителям инфекций.

Клинические проявления. Чаще всего *M. pneumoniae* вызывает бронхопневмонию. Начало заболевания может быть острым, но обычно оно постепенное. Появляется головная боль, недомогание, лихорадка, боль в горле. Позднее к ним присоединяются признаки поражения дыхательных путей, включая охриплость и кашель. Насморк для инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, нетипичен и обычно указывает на вирусную этиологию. У нелеченных больных заболевание протекает поразному, но, как правило, в первые 2 нед. кашель нарастает, а в последующие 3–4 нед. все симптомы постепенно исчезают. Кашель в большинстве случаев сухой, однако у детей старшего возраста и подростков может отходить пенистая беловатая мокрота. Проявления болезни обычно более тяжелые, чем можно было бы ожидать по физикальным признакам. Физикальные признаки появляются не сразу. Чаще всего наиболее заметные из них — это свистящие влажные хрипы, похожие на хрипы при бронхиальной астме или бронхиолите. По мере развития болезни температура тела нарастает, кашель становится более выраженным и может появиться одышка.

Рентгенологическая картина неспецифична. Обычно заметно усиление легочного рисунка или признаки бронхопневмонии, в большинстве случаев захватывающей нижние доли легких. В 75% случаев имеются плотные прикорневые инфильтраты. Долевая пневмония встречается редко. У 33% увеличиваются прикорневые лимфатические узлы. Массивный плевральный выпот нетипичен, тем не менее подобные случаи описаны; микоплазменная пневмония у этих больных была тяжелой и протекала дольше, чем в отсутствие плеврального выпота. Число лейкоцитов в крови и лейкоцитарная формула обычно в пределах нормы. СОЭ в большинстве случаев повышена.

Реже *M. pneumoniae* вызывает неспецифическое поражение верхних дыхательных путей, фарингит, синусита, круп или бронхиолит. *M. pneumoniae* часто служит причиной экспираторной одышки у детей с бронхиальной астмой. Описаны вызванные *M. pneumoniae* средний отит и буллезный миринги, которые, как правило, возникают на фоне пневмонии.

Диагностика. Не существует клинических, лабораторных или эпидемиологических признаков, которые на ранних стадиях заболевания позволили бы с уверенностью говорить о микоплазменной этиологии. Тем не менее, если пневмония возникла у школьника или молодого человека, особенно если наиболее яркое ее проявление — кашель, в первую очередь следует подумать об *M. pneumoniae*. Возбудителя можно обнаружить с помощью посева отделяемого из зева или мокроты, однако рост обычно становится заметным не ранее, чем через неделю. Кроме того, посев на *M. pneumoniae* проводят лишь очень немногие лаборатории. *M. pneumoniae* вызывает образование холодовых антител к эритроцитарному антигену I. Холодовые антитела вызывают агглютинацию эритроцитов при температуре 4 °C, но не при комнатной температуре. Иногда инфек-

ция, вызванная *M. pneumoniae*, сопровождается гемолитической анемией; по-видимому, причиной гемолиза становятся высокие титры холодовых антител. На инфекцию, вызванную *M. pneumoniae*, указывает титр холодовых антител 1:32 и более. Более специфичный признак — наличие антител к *M. pneumoniae* класса IgM, которые выявляют методом непрямой иммунофлюоресценции или с помощью ИФА. Титр антител определяют в реакции связывания комплемента или с помощью ИФА. Диагностическим считается 4-кратное нарастание титра антител в парных сыворотках, взятых через 10–21 день от начала заболевания (в острый период и в период выздоровления). Отделяемое из носа или глотки можно исследовать на ДНК *M. pneumoniae* с помощью ПЦР. Это исследование занимает немного времени, а его чувствительность и специфичность подтверждены многими исследованиями. Если наличие *M. pneumoniae* доказано у нескольких членов сообщества, вероятность вызванных данным возбудителем инфекций у остальных членов значительное возрастает.

Лечение. В целом микоплазменная пневмония протекает нетяжело и редко требует госпитализации. Поскольку *M. pneumoniae* лишена клеточной стенки, на нее не действуют пенициллины и цефалоспорины. *In vitro M. pneumoniae* чрезвычайно чувствительна к эритромицину, кларитромицину, азитромицину и тетрациклинам. Перечисленные антибиотики также сокращают длительность заболевания, тем не менее они не приводят к гибели *M. pneumoniae*, поэтому возбудитель может сохраняться в дыхательных путях. В двух кооперированных исследованиях, посвященных внебольничным пневмониям у детей, была показана одинаковая эффективность эритромицина, кларитромицина и азитромицина. Кларитромицин и азитромицин лучше переносились и быстрее приводили к эрадикации *M. pneumoniae* из дыхательных путей, чем эритромицин. Кларитромицин назначался внутрь в дозе 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 10 дней; доза азитромицина в 1-й день составляла 10 мг/кг/сут, а во 2–5-й день — 5 мг/кг/сут внутрь. Оба препарата обеспечивали эрадикацию *M. pneumoniae* у 100% больных. Кроме того, доказано, что профилактический прием азитромицина существенно снижает риск заражения в закрытых коллективах.

Осложнения. Осложнения, в том числе бактериальная суперинфекция, нетипичны. Методом посева за пределами органов дыхания (например, в синовиальной или плевральной жидкости, СМЖ) *M. pneumoniae* обнаруживается редко. После внедрения в практику ПЦР специфичные для *M. pneumoniae* фрагменты ДНК стали обнаруживаться чаще, особенно в ЦНС. Внелегочные инфекции могут включать инвазию возбудителя или аутоиммунные механизмы, поскольку антигены человека часто перекрестно реагируют с антигенами *M. pneumoniae*. Даже при отсутствии симптомов поражения дыхательных путей может вовлекаться кожа, ЦНС, система кроветворения, сердце, ЖКТ и суставы. Поражения кожи представлены различными видами сыпи, чаще всего встречается пятнисто-папулезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема и синдром Стивенса–Джонсона (рис. 273.1 и 273.2). Синдром Стивенса–Джонсона обычно развивается через 3–21 день от появления симптомов поражения дыхательных путей, существует менее 14 дней и редко приводит к серьезным осложнениям.



Рис. 273.1. Изменения губ при синдроме Стивенса–Джонсона в результате инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*. См. также цветную вкладку

Неврологические осложнения включают менингоэнцефалит, поперечный миелит, серозный менингит, мозжечковую атаксию, паралич Белла, глухоту, синдром поражения ствола мозга, острый демиелинизирующий энцефалит и синдром Гийена–Барре. Как правило, неврологические осложнения развиваются спустя 3–28 дней (в среднем 10 дней) от появления симптомов поражения дыхательных путей, но в 20% случаев они предшеству-



Рис. 273.2. Классическая полиморфная экссудативная эритема при синдроме Стивенса–Джонсона в результате инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*. См. также цветную вкладку

ют последнему. Если энцефалит возник в пределах 5 дней от появления продромальных симптомов, то, вероятно, он обусловлен инфекцией ЦНС, вызванной *M. pneumoniae*; если же энцефалит развился на 8-й день и позднее, то, скорее всего, этиология его аутоиммунная. *M. pneumoniae* служит причиной 1–15% всех форм энцефалита у детей. Чаще всего энцефалит проявляется судорогами, расстройствами сознания, парезом лицевого нерва, атаксией и симптомами раздражения мозговых оболочек. Во многих случаях имеет место сопутствующая вирусная инфекция, вызванная ВПГ, герпесвирусом типа 6, энтеровирусами или респираторными вирусами. Поражение ствола мозга влечет за собой тяжелую дистонию и двигательные нарушения. Параметры СМЖ при этом в пределах нормы либо отмечается легкий плеоцитоз (за счет лимфоцитов). Диагноз подтверждает положительная ПЦР с СМЖ или отделяемым из глотки, а также диагностический титр сывороточных антител. При МРТ обнаруживают очаговую ишемию, расширение желудочков, диффузный отек или множественные воспалительные очаги в белом веществе (последнее характерно для постинфекционного демиелинизирующего энцефаломиелита). Неврологические расстройства возникают у 20–30% больных.

Из гематологических нарушений чаще всего наблюдается легкая гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса и небольшой ретикулоцитоз; они развиваются через 2–3 нед. от начала заболевания. Массивный гемолиз редок, он развивается при высоком титре холодовых антител (более 1:512). Также редко встречаются тромбоцитопения и нарушения свертывания крови. Поражение ЖКТ наблюдается нечасто и протекает в виде легкого гепатита, панкреатита или гипертрофической гиперсекреторной гастропатии. Редко развивается миокардит, перикардит и синдром, напоминающий ревматическую атаку. У взрослых чаще, чем у детей, наблюдаются аритмии, а также изменения сегмента *ST* и зубца *T*, дилатация камер сердца с сердечной недостаточностью. В одном крупном исследовании у 1% больных был зарегистрирован преходящий моноартрит.

Неясно, снижает ли антибиотикотерапия риск осложнений. Кроме того, для большинства осложнений специфического лечения не разработано. Тем не менее при тяжелых осложнениях (особенно неврологических) чаще всего применяются глюкокортикоиды.

Прогноз. Летальные исходы при инфекциях, вызванных *M. pneumoniae*, исключительно редки. При КТ с высоким разрешением у 37% детей, перенесших 1–2 года назад микоплазменную пневмонию, были выявлены расстройства кровоснабжения легких, небольшие бронхоэктазы и утолщение стенок бронхов. Сообщалось также о нарушениях диффузии газов в легких через 6 мес. после выздоровления от пневмонии почти у 50% детей. В целом выздоровление полное, однако последствия энцефалита могут быть тяжелыми и необратимыми.

Литература

Bitnun A., Ford-Jones E. L., Petric M. et al. Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1674–84.

Dorigo-Zetsma J. W., Zaat S. A., Wertheim-van Dillen P. M. E. et al. Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. J Clin Microbiol 1999; 37: 14.

Harris J. A., Kolokathis A., Campbell M. et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 865–71.

Marc E., Chaussain M., Moulin F. et al. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 706–10.

Mezarina K. B., Huffmire A., Downing J. et al. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* — Colorado, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 227–30.

Radisic M., Torn A., Gutierrez P. et al. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae:* Potential role for steroid pulses in treatment. Clin Infect Dis 2000; 31: 1507–11.

Smith R., Eviatar L. Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections: Diverse spectrum of diseases. Clin Pediatr 2000; 39: 195–201.

Tay Y. K., Huff J. C., Weston W. L. Mycoplasma pneumoniae infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). J Am Acad Dermatol 1996; 35: 757–60.

Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 98–104.

Глава 274

Микоплазменные инфекции мочевых путей и половых органов

Мочевые пути и половые органы человека поражают два вида микоплазм: *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Они часто вызывают ЗППП, такие как негонококковый уретрит, а также послеродовые инфекции, например эндометрит. Оба микроорганизма нередко колонизируют женские половые пути, способны вызывать хориоамнионит, колонизацию новорожденных и перинатальные инфекции. *M. genitalium* рассматривается как возможный возбудитель негонококкового уретрита. Еще два вида микоплазм, *M. fermentans* и *M. penetrans*, чаще обнаруживаются в отделяемом дыхательных и мочевых путей, а также половых органов у ВИЧ-инфицированных, чем у лиц без этой инфекции. Было выдвинуто предположение (впрочем, недоказанное), что *M. fermentans* и *M. penetrans* могут способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Этиология. Для роста на искусственных питательных средах *M. hominis* и *U. urealyticum* нуждаются в стеролах. Колонии *M. hominis* на агаре имеют диаметр 200–300 мкм и напоминают по виду яичницу-глазунью; диаметр колоний *U. urealyticum* составляет 16–60 мкм. Оба микроорганизма нечувствительны к β-лактамным антибиотикам (поскольку лишены клеточной стенки), а также к сульфаниламидам и триметоприму (поскольку не продуцируют фолиевую кислоту). Существует 7 сероваров *M. hominis*; все они чувствительны к клиндамицину, умеренно чувствительны к хлорамфениколу и устойчивы к эритромицину и рифампицину. Активность аминогликозидов невелика. Все чаще сообщается об устойчивости к тетрациклину. *U. urealyticum* подразделяют на 14 сероваров. Большинство из них чувствительно к эритромицину, кларитромицину и новым фторхинолонам, но устойчиво к клиндамицину. Чувствительность к аминогликозидам и тетрациклинам варьирует.

Эпидемиология. *M. hominis* и *U. urealyticum* колонизируют половые и мочевые пути у мужчин и женщин, достигших половой зрелости. У женщин чаще всего обнаруживается колонизация влагалища, реже — канала шейки матки, уретры и эндометрия. У мужчин в основном колонизирована уретра. Частота колонизации прямо связана с половой жизнью: так, у подростков до полового созревания и взрослых, не живущих половой жизнью, она менее 10%. Наивысшая частота заражения отмечается у лиц, имеющих несколько половых партнеров. Частота колонизации беременных колеблется от 40 до 90%. Вероятность передачи микоплазм новорожденному составляет 25–60%. Как правило, микоплазмы попадают к новорожденному через колонизированную амниотическую жидкость или во время родов через естественные половые пути. Тем не менее описано инфицирование новорожденных даже при неповрежденных плодных оболочках и после кесарева сечения. Частоту колонизации повышает масса при рождении менее 1500 г, наличие хориоамнионита и низкое социально-экономическое положение матери. Микоплазмы могут высеваться из глотки, влагалища, прямой кишки, реже — из отделяемого из глаз новорожденного и до достижения 3-месячного возраста.

Патогенез. Микоплазмы могут вызывать хроническое воспаление мочевых путей и половых органов, а также плодных оболочек. *U. urealyticum* способна инфицировать амниотический мешок с неповрежденными плодными оболочками на ранних сроках беременности. Это ведет к бессимптомному хориоамниониту с выраженным воспалительным ответом. Доказано, что прикрепление микоплазм к эпителию трахеи плода сопровождается нарушением структуры реснитчатого эпителия, образованию агрегатов эпителиальных клеток и их слущиванию. *In vitro U. urealyticum* стимулирует выделение макрофагами ИЛ-6 и ФНО-2. Показано, что у детей с очень низкой массой при рождении, которые коло-

низированы *U. urealyticum*, повышен уровень белка хемотаксиса моноцитов и ИЛ-8 — усиливающих воспаление веществ, которые, вероятно, участвуют в развитии бронхолегочной дисплазии. Для развития иммунитета необходимы типоспецифические антитела. Следовательно, более высокая частота микоплазменных инфекций у недоношенных может объясняться отсутствием материнских антител.

Клинические проявления. У взрослых и подростков, живущих половой жизнью, *M. hominis* и *U. urealyticum* обычно вызывают ЗППП и очень редко — местные инфекции вне половых органов и мочевых путей. Тем не менее *M. hominis* может послужить причиной сепсиса, раневой инфекции, остеомиелита, лимфаденита, менингита, абсцесса мозга и артрита. У больных, перенесших трансплантацию органов, данный микроорганизм служит возбудителем медиастинита, остеомиелита грудины, плеврита и перикардита, которые сопровождаются высокой летальностью. Экстрагенитальные инфекции, вызванные *U. urealyticum*, встречаются редко. К ним относятся остеомиелит, артрит, менингит, медиастинит, инфекции трансплантата аорты и раневая инфекция после кесарева сечения. Риск хронического артрита, вызванного различными микоплазмами, наиболее высок у больных гипогаммаглобулинемией.

Доказана этиологическая роль *M. hominis* и *U. urealyticum* в негонококковом уретрите. Примерно 30% негонококковых уретритов у мужчин вызывается данными микоплазмами, а также их сочетанием с *Chlamydia trachomatis* (см. гл. 276). Большинство случаев негонококкового уретрита регистрируется среди молодежи, однако он нередко встречается и среди подростков, ведущих половую жизнь. Инкубационный период в среднем составляет 2–3 нед. Характерны скудные, слизистые, беловатые выделения из мочеиспускательного канала, боль при мочеиспускании и боль в половом члене. Иногда уретрит осложняется эпидидимитом или проктитом. Примерно у 20–60% больных острым негонококковым уретритом, несмотря на лечение продолжительностью 1–2 нед., возникают рецидивы или уретрит становится хроническим. Наиболее вероятные возбудители хронического уретрита с клиническими проявлениями — *M. hominis* и *U. urealyticum*. У женщин уретрит развивается редко; то же относится и к вагиниту, и к цервициту, несмотря на высокую частоту колонизации влагалища. В отдельных случаях *M. hominis* становится причиной хронических воспалительных заболеваний органов таза. Изредка *M. hominis* и *U. urealyticum* вызывают эндометрит и послеродовый сепсис.

Новорожденные. *M. hominis* и *U. urealyticum* могут вызывать различные инфекции у плода и новорожденного. Бессимптомный хориоамнионит, возбудителем которого служит *U. urealyticum*, в 8 раз повышает риск гибели плода и преждевременных родов. *U. urealyticum* может высеваться из трахеи, крови, СМЖ или биоптатов легких у 50% детей, рожденных ранее 34 нед. Роль *U. urealyticum* в тяжелой дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, развитии бронхолегочной дисплазии и летальности остается неясной. Данному вопросу было посвящено множество исследований. Согласно ранним исследованиям, у детей с массой тела менее 1000 г, из аспирата трахеи (взятого в течение 24 ч после) которых была высеяна *U. urealyticum*, вдвое повышен риск смерти или хронических легочных заболеваний по сравнению с неинфицированными детьми с такой же или большей массой. В более поздних исследованиях, в которых контролировались гестационный и другие факторы, не было обнаружено корреляции между высеванием *U. urealyticum* из дыхательных путей и развитием бронхолегочной дисплазии, длительностью ИВЛ, необходимостью в ингаляции кислорода и продолжительностью госпитализации. Было проведено небольшое исследование, в котором новорожденным с колонизацией *U. urealyticum* трахеи и бронхов в течение 1 нед. после рождения внутривенно вводился эритромицин. Частота хронических заболеваний легких в исследуемой и контрольной группах не различалась. Таким образом, несмотря на то что значительная часть недоношенных колонизирована *U. urealyticum*, ее патогенность требует дальнейших исследований.

M. hominis и *U. urealyticum* были высеяны из СМЖ недоношенных и нескольких доношенных новорожденных. Одновременное присутствие других патогенных микробов встречается крайне редко; отчетливые симптомы поражения ЦНС у большинства новорожденных отсутствовали. Плеоцитоз отмечается редко. Доказано, что микоплазмы могут исчезать даже без лечения. Менингит, вызванный *U. urealyticum*, может сопровождаться кровоизлиянием в желудочки и гидроцефалией; менингит, вызванный *M. hominis*, обычно протекает без осложнений. Симптомы менингита могут

появляться спустя 1–196 дней после рождения. У нелеченных больных микоплазмы выявляются в СМЖ несколько дней или недель. Помимо менингита, *M. hominis* и *U. urealyticum* вызывают у новорожденных конъюнктивит, лимфаденит, фарингит, пневмонию, остеомиелит и абсцессы кожи головы.

Диагностика. Микоплазменную инфекцию половых органов трудно диагностировать из-за высокой частоты колонизации данными микроорганизмами. При негонококковом уретрите делают мазок выделений из мочеиспускательного канала и окрашивают его по Граму. Диагноз подтверждается, если при использовании иммерсионного объектива в каждом поле зрения видно по меньше мере 3 нейтрофила, а грамотрицательные диплококки не обнаруживаются. Кроме того, проводят посев выделений или материала, взятого из мочеиспускательного канала тампоном, на *M. hominis* и *U. urealyticum*.

Новорожденные. *M. hominis* и *U. urealyticum* могут высеваться из мочи, крови, СМЖ, аспирата из трахеи, плевральной жидкости, содержимого абсцессов и биоптатов легких. Посев на *M. hominis* и *U. urealyticum* показан недоношенным с пневмонией, абсцессами или поражением ЦНС (особенно с прогрессирующей гидроцефалией; плеоцитоз при этом может отсутствовать), у которых посев на бактерии оказался отрицательным либо не наступило улучшения после стандартной антибактериальной терапии. Для выращивания микоплазм необходимы специальные питательные среды. Взятый материал немедленно высевают либо замораживают до температуры –80 °С, чтобы избежать гибели возбудителя. Признаком роста на бульоне, содержащем аргинин (для *M. hominis*) или мочевину (*U. urealyticum*), служит сдвиг pH в щелочную сторону. Рост на агаре *U. urealyticum* можно обнаружить через 1–2 сут, но для этого требуется микроскопия в темном поле. Колонии *M. hominis* визуализируются невооруженным глазом, однако для этого необходимо инкубировать среду в течение недели. Выделение микоплазм из верхних дыхательных путей не имеет диагностического значения из-за высокой частоты колонизации. Следовательно, на посев следует направлять аспират из трахеи либо биоптат легкого.

Лечение. При негонококковом уретрите у подростков и взрослых назначают азитромицин (1 г внутрь однократно) или доксициклин (по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней). Обязательно лечат половых партеров, иначе неизбежен рецидив инфекции. При экстрагенитальных инфекциях иногда требуется дренирование и длительная антибиотикотерапия. *M. hominis* устойчива к эритромицину и новым макролидам, но чувствительна к клиндамицину; чувствительность к фторхинолонам и тетрациклинам непостоянна. *U. urealyticum* чувствительна к тетрациклину, аминогликозидам и фторхинолонам.

Новорожденные. Лечение новорожденным показано только в тех случаях, когда микоплазмы — единственные высеянные микроорганизмы, клиническая картина указывает на инфекцию, а не колонизацию. Роль терапии в профилактике хронических заболеваний легких у новорожденных с очень низкой массой тела нуждается в дальнейших исследованиях. Препараты для лечения выбирают с учетом предполагаемой чувствительности возбудителя, поскольку ее исследование доступно далеко не всегда. При инфекциях ЦНС с клиническими проявлениями рекомендуется доксициклин. Отдаленные последствия бессимптомных инфекций ЦНС, вызванных микоплазмами, особенно при отсутствии плеоцитоза, неизвестны. Поскольку микоплазмы могут исчезнуть из СМЖ самостоятельно, вопрос о лечении следует решать с учетом возможного риска.

Литература

Asmar B. I., Andresen J., Brown W. J. Ureaplasma urealyticum arthritis and bacteremia in agammaglobulinemia. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 73–6.

Baier R. J., Loggins J., Kruger T. E. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 are increased in bronchopulmonary dysplasia: Relation to isolation of *Ureaplasma urealyticum*. J Invest Med 2001; 49: 362–9.

Cassel G. H., Waites K. B., Watson H. L. et al. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: Role in prematurity and disease in newborns. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 69–87.

DaSilva O., Gregson D., Hammerberg O. Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* in development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 364–9.

Homer P., Thomas B., Gilroy C. B. et al. Role of *Mycoplasmagenitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. Clin Infect Dis 2001; 32: 995–1003.

Li Y., Brauner A., Jonsson B. et al. *Ureaplasma urealyticum-induced* production of pro-inflammatory cytokines by macrophages. Pediatr Res 2000; 48: 114–9.

Lyon A. J., McColm J., Middlemist L. et al. Randomized trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. Arch Dis Child Petal Neonatal Ed 1998; 78: F10–4.

Manila P. S., Carlson P., Sivonen A. et al. Life-threatening *Mycoplasma hominis* mediastinitis. Clin Infect Dis 1999; 29: 1529–37.

Ollikainen J., Korppi M., Heiskanen-Kosma T. et al. Chronic lung disease of the newborn is not associated with *Ureaplasma urealyticum*. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 303–7.

Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma:* An update. Clin Infect Dis 1996; 23: 671–82.

Раздел 8
Инфекции, вызываемые хламидиями

Маргарет Р. Хаммершлаг (Margaret R. Hammerschlag)

Глава 275
Chlamydia pneumoniae

Накапливается все больше данных о том, что *Chlamydia pneumoniae* является распространенным возбудителем инфекций нижних дыхательных путей и легких, в том числе пневмонии у детей, а также бронхита и пневмонии у взрослых. Впервые *C. pneumoniae* была выделена в 1960-е годы во время исследований трахомы. Последующие серологические исследования показали, что данный микроорганизм вызвал вспышку нетяжелой пневмонии среди финских школьников в 1978 г. В 1986 г. *C. pneumoniae* была выделена из дыхательных путей учащихся колледжа с острым респираторным заболеванием.

Этиология. Хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, которые нашли уникальное убежище внутри клеток макроорганизма. Хламидии вызывают множество заболеваний у животных, которые находятся практически на всех филогенетических уровнях. Семейство Chlamydiaceae содержит единственный род *Chlamydia*, в котором выделяют четыре вида: *C. pneumoniae, C. trachomatis, C. psittaci* и *C. pecorum*. Наиболее патогенны для человека *C. pneumoniae* и *C. trachomatis*. *C. psittaci* — важный возбудитель зоонозов. С помощью гибридизации ДНК было установлено, что лишь менее 5% генов *C. pneumoniae, C. trachomatis* и *C. psittaci* родственны. Недавний таксономический анализ с использованием генов 16S и 23S рРНК показал, что семейство Chlamydiaceae следует разделить на два рода: *Chlamydia* и *Chlamydophila*. К роду *Chlamydia* необходимо отнести *C. trachomatis* и два новых вида: *Chlamydia muridarum* (ранее обозначавшийся как MoPn — возбудитель пневмонии мышей) и *C. suis*. *Chlamydophila* должен содержать *C. pecorum, C. pneumoniae, C. psittaci* и три новых вида, выделенных из *C. psittaci: C. abortus, C. caviae* (прежде именовался штаммом *C. psittaci*, вызывающим конъюнктивит у морских свинок) и *C. felis*. Следует заметить, что споры вокруг данной классификации не утихают.

Хламидиям присущ уникальный цикл развития с морфологически несходными инфекционной и репродуктивной формами: *элементарными* и *ретикулярными тельцами*. Оболочка хламидий грамотрицательна, не содержит пептидогликана (тем не менее, согласно последним исследованиям, в геноме *C. pneumoniae* и *C. trachomatis* закодированы белки, формирующие почти завершенный путь синтеза пептидогликана, включая белки, связывающиеся с пенициллином). У хламидий имеется группоспецифичный липополисахаридный антиген. Для синтеза собственных белков хламидии используют АТФ клеток макроорганизма. Хотя хламидии являются ауксотрофами в отношении 3 из 4 фосфатов нуклеозидов, в их геноме закодированы функциональные ферменты, катаболизирующие глюкозу, которые могут быть использованы для синтеза АТФ. Так же как в случае пептидогликана, данные гены почему-то не экспрессируются. Хламидии кодируют белок, названный *главным белком*

внешней мембраны (MOMP или OmpA). Данный белок несут на своей поверхности *C. trachomatis* и *C. psittaci*, а *C. pneumoniae*, по-видимому, его лишена. Главный белок внешней мембраны играет важнейшую роль в серологической классификации штаммов *C. trachomatis* и *C. psittaci*.

Этиология. По всей вероятности, *C. pneumoniae* патогенна в основном для человека и вызывает у него заболевания органов дыхания. Данный микроорганизм также был выделен от животных, включая лошадей, коал, пресмыкающихся и земноводных; играют ли данные животные роль в передаче инфекции людям, неизвестно. *C. pneumoniae* поражает лиц любого возраста. Доля внебольничных пневмоний, вызванных *C. pneumoniae*, в зависимости от географического положения, возраста обследуемой группы и применяемых методов диагностики колеблется от 2 до 19%. В нескольких исследованиях, посвященных роли *C. pneumoniae* в этиологии пневмоний у детей, данный возбудитель был обнаружен в 0–18% случаев. Во многих из данных исследований диагностика была исключительно серологической. В крупном американском кооперированном исследовании внебольничной пневмонии у детей 3–12 лет для выявления возбудителей применялся посев. В 14% случаев была обнаружена *C. pneumoniae*, а в 22% — *Mycoplasma pneumoniae*. Распространенность инфекций, вызванных *C. pneumoniae*, среди детей 6 лет и младше составляет 15%, у более старших детей — 18%. Почти 20% детей, инфицированных *C. pneumoniae*, одновременно заражены *Mycoplasma pneumoniae*. *C. pneumoniae* служит причиной 10–20% случаев ОРДС у детей с серповидноклеточной анемией, а также 10% случаев бронхита и 5–10% случаев фарингита у детей. Передача инфекции от человека к человеку происходит воздушно-капельным путем. Нередко инфекция распространяется среди совместно проживающих.

Патогенез. После попадания в организм элементарные частицы (их диаметр 200–400 мкм) прикрепляются к его клеткам, используя силы электростатического взаимодействия, а затем проникают внутрь путем эндоцитоза. Внутри клеток элементарные тельца остаются внутри фагосом. Данные фагосомы не сливаются с лизосомами. Мембрана включений лишена маркеров клетки-хозяина, однако передвижение липидных маркеров ко включению наводит на мысль о функциональном взаимодействии с аппаратом Гольджи. Элементарные тельца превращаются в ретикулярные, которые подвергаются бинарному делению. Приблизительно через 36 ч ретикулярные тельца становятся элементарными. Примерно через 48 ч элементарные тельца попадают во внеклеточное пространство; в одних случаях это происходит в результате цитолиза, в других — в результате экзоцитоза или выталкивания включения целиком (в последних двух случаях клетка остается интактной). После воздействия некоторых цитокинов (например, ИФН-γ), лечения антибиотиками или ограничения определенных питательных веществ хламидийная инфекция может перейти в латентную фазу. В этом состоянии метаболическая активность хламидий падает. Способность вызывать затяжные, часто бессимптомные инфекции — одна из кардинальных характеристик хламидий.

Клинические проявления. Инфекции органов дыхания, вызванные *C. pneumoniae*, обычно невозможно отличить от вызванных другими возбудителями, особенно *M. pneumoniae*. В большинстве случаев развивается классическая атипичная (или небактериальная) пневмония с нерезко выраженными общими симптомами, такими как лихорадка, недомогание, головная боль, кашель. Нередко пневмония сопровождается фарингитом. Описана также тяжелая пневмония с эмпиемой плевры.

C. pneumoniae может провоцировать обострения бронхиальной астмы и утяжелять течение муковисцидоза. *C. pneumoniae* также обнаруживается в аспиратах из среднего уха у детей с острым средним отитом, но, как правило, в составе смешанной бактериальной флоры. У 2–5% взрослых и детей выявлена бессимптомная респираторная инфекция, которая может сохраняться в течение года и более.

Диагностика. По клинической картине атипичной пневмонии невозможно определить, что ее возбудитель — *C. pneumoniae*. При аускультации выслушиваются сухие и влажные хрипы. При рентгенографии грудной клетки часто обнаруживается более тяжелое поражение, чем предполагалось по клиническим данным. Рентгенологические признаки включают умеренно выраженное диффузное поражение легких или долевые инфильтраты с небольшим плевральным выпотом. Иногда содержание лейкоцитов в крови увеличивается и наблюдается сдвиг влево, но чаще всего изменения показателей общего анализа крови незначительны.

Чтобы доказать, что возбудитель — *C. pneumoniae*, необходимо выделить его в культуре клеток.

Лучше всего *C. pneumoniae* растет на культурах клеток HEp-2 и HL, обработанных циклогексимидином. Оптимальные результаты дает посев материла с задней стенки носоглотки, взятого специальным тампоном (методика взятия мазка такая же, как при посеве на *C. trachomatis*). *C. pneumoniae* можно также высеять из мокроты, отделяемого из зева, плевральной жидкости и жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, однако методика технически очень сложна и доступна лишь немногим лабораториям.

Из методик ускоренной диагностики, не использующих посев, наиболее многообещающей выглядит ПЦР. Создано множество наборов для ПЦР, однако ни один из них не стандартизован или его специфичность не сравнивалась с посевом на *C. pneumoniae*. Кроме того, ни один из этих наборов не получил одобрения FDA и не поступал в продажу.

Для серологической диагностики используется микроиммунофлюоресценция и реакция связывания комплемента. Последняя видоспецифична и также применяется для диагностики венерической лимфогранулемы (см. п. 276.4) и орнитоза (см. гл. 277). Чувствительность серологической диагностики при инфекциях у детей, вызванных *C. pneumoniae*, непостоянна. Хотя реакция микроиммунофлюоресценции считается единственно приемлемым серологическим тестом, критерии сделаны намного более жесткими. Так, для диагностики острой инфекции необходимо 4-кратное нарастание титра IgG либо титр IgM 1:16 и более; основывать диагноз на титре только IgG не рекомендуется. Титр IgG 1:16 и более говорит о перенесенной инфекции в прошлом. Что касается хронической инфекции, то ни повышенные титры IgA, ни другие серологические маркеры не могут рассматриваться как надежные критерии. Центр по контролю заболеваемости также не рекомендует применять для выявления антител к *C. pneumoniae* ИФА, поскольку его результаты плохо коррелируют с результатами посева. Исследования детей, больных пневмонией или бронхиальной астмой, показали, что при инфекции, вызванной *C. pneumoniae* и доказанной с помощью посева, более чем в 50% случаев не удается выявить антитела к возбудителю методом микроиммунофлюоресценции.

Лечение. Оптимальные дозы и длительность антимикробной терапии при инфекциях, вызванных *C. pneumoniae*, не определены. В большинстве исследований применялась лишь серологическая диагностика, поэтому оценить эрадикацию возбудителя не представляется возможным. По-видимому, лечение должно быть длительным (более 2 нед.) поскольку описано возобновление симптомов и постоянно положительные результаты посева после 2-недельного приема эритромицина и 30-дневного — тетрациклина или доксициклина. *In vitro* активны тетрациклины, эритромицин, новые макролиды (азитромицин и кларитромицин) и фторхинолоны. *C. pneumoniae*, как и *C. psittaci*, устойчива к сульфаниламидам. Недавние исследования показали, что и кларитромицин, и эритромицин, и азитромицин приводят к исчезновению *C. pneumoniae* из носоглотки детей с пневмонией примерно в 80% случаев. Эритромицин назначался по 40/кг/сут в 2 приема на 10 дней; кларитромицин — по 15 мг/кг/сут в 2 приема на 10 дней; азитромицин в 1-е сутки назначали по 10 мг/кг в 1 прием, а на 2–5-е — по 5 мг/кг.

Прогноз. Результативность приема антибиотиков непостоянна. После лечения нередко в течение нескольких недель сохраняется кашель.

Литература

Block S., Hedrick J., Hammerschlag M. R. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia. Comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 471–7.

Boman J., Gaydos C. A., Quinn T. C. Molecular diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection. J Clin Microbiol 1999; 37: 3791–9.

Dowell S. F., Peeling R. W., Boman J. et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 2001; 33: 492–503.

Grayston J. T., Campbell L. A., Kuo C. C. et al. A new respiratory pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. J Infect Dis 1990; 161: 618–25.

Hammerschlag M. R., Roblin P. M., Bebear C. M. Activity of telithromycin, a new ketolide antimicrobial, against atypical and intracellular respiratory tract pathogens. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 25–31.

Harris J.-A., Kolokathis A., Campbell M. et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 865–71.

Kutlin A., Roblin P. M., Hammerschlag M. R. Antibody response to *Chlamydia pneumoniae* infection in children with respiratory illness. J Infect Dis 1998; 177: 720–4.

Rockey D. D., Lenart J., Stephens R. S. Genome sequencing and our understanding of *Chlamydiae*. Infect Immunol 2000; 68: 5473–9.

Глава 276
Chlamydia trachomatis

Серовары *Chlamydia trachomatis* подразделяют на три группы: вызывающие трахому («глазные»), урогенитальный хламидиоз («генитальные») и венерическую лимфогранулему. Хотя ДНК всех сероваров почти идентична, они различаются по культуральным характеристикам, а также вирулентности для культур клеток и животных. В развитых странах *C. trachomatis* — один из наиболее часто передающихся половым путем возбудителей уретрита у мужчин, цервицита и сальпингита у женщин. У детей *C. trachomatis* вызывает конъюнктивит и пневмонию.

276.1. ТРАХОМА

Трахома — одна из самых главных предотвратимых причин слепоты во всем мире. Большинство случаев трахомы вызывается *C. trachomatis* сероваров A, B, Ba и C. Заболеваемость трахомой высока на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии, а также среди индейцев навахо, которые живут на юго-западе США. В районах с высокой заболеваемостью трахомой, таких как в Египет, поражение глаз и половых органов может вызываться серотипами D, E, F, G, H, I, J и K. *C. trachomatis* передается со слизистой оболочки глаз на слизистую глаз. Переносчиками нередко становятся мухи.

Трахома начинается как фолликулярный конъюнктивит, обычно в раннем детстве. После заживления фолликулов на конъюнктиве остаются рубцы, это может привести к завороту век, при котором ресницы царапают роговицу. Именно изъязвление роговицы вследствие постоянного травмирования приводит к ее рубцеванию и слепоте. Рубцевание также может быть связано с вторичной бактериальной инфекцией. Слепота наступает через несколько лет от активного периода заболевания.

Предварительный диагноз трахомы ставят по клинической картине: должны иметься по меньшей мере два из следующих четырех признаков, предложенных ВОЗ: 1) фолликулы в конъюнктиве верхнего века; 2) типичное рубцевание конъюнктивы; 3) сосудистый паннус; 3) фолликулы в лимбе роговицы. Диагноз подтверждают посевом на *C. trachomatis* или окраской мазков в активную фазу трахомы. Серологические исследования бесполезны, поскольку трахома протекает длительно, кроме того, в районах с высокой заболеваемостью антитела к *C. trachomatis* имеются у большинства жителей.

Важные факторы распространения трахомы — нищета и несоблюдение санитарно-гигиенических норм. После улучшение социально-экономических условий заболеваемость трахомой резко снижается. В районах с высокой заболеваемостью для борьбы с трахомой в большинстве случаев используют мази с тетрациклинами (реже с эритромицином) ежедневно в течение 6–10 нед., либо через день в течение 6 мес. Прием доксициклина внутрь тоже эффективен, однако данный препарат противопоказан детям до 9 лет. Эритромицин необходимо принимать внутрь часто, поэтому данная форма не подходит для борьбы с трахомой в очагах высокой заболеваемости. Согласно последним данным, прием внутрь 1–6 доз азитромицина эквивалентно 30-дневному лечению мазью с окситетрациклином/полимиксином, поэтому ВОЗ рекомендовала для лечения трахомы у детей однократный прием 20 мг/кг (но не более 1 г) азитромицина.

276.2. УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Эпидемиология. В США ежегодно около 3 млн человек заражается хламидиозом половым путем. *C. trachomatis* служит главной причиной эпидидимита, а также вызывает 23–55% всех негонококковых уретритов (следует отметить, что доля негонококковых уретритов хламидийной этиологии постепенно снижается). До 50% мужчин с гонореей одновременно заражены *C. trachomatis*. Распространенность хламидийного цервицита среди женщин, ведущих половую жизнь, составляет 2–35%. Заболеваемость девушек-подростков во многих городах превышает 20% (см. т. 1, гл. 61).

У детей, подвергшихся изнасилованию, *C. trachomatis* может вызывать инфекции половых органов или проктит, обычно бессимптомные. Если ребенок обследуется по подозрению в изнасиловании, единственный метод диагностировать хлами-

дийную инфекцию половых органов или прямой кишки — посев. Следует помнить, что *C. trachomatis* может попасть во влагалище и прямую кишку во время родов и сохраняться там более 3 лет. Поэтому наличие *C. trachomatis* у детей младшего возраста не обязательно свидетельствует об изнасиловании.

Клинические проявления. «Глазные» серовары *C. trachomatis* вызывают у ведущих половую жизнь подростков и взрослых определенный спектр клинических проявлений. Частота бессимптомного хламидиоза у женщин достигает 75%. *C. trachomatis* способна вызывать уретрит (уретральный синдром), эпидидимит, цервицит, сальпингит, проктит и воспалительные заболевания органов таза. Симптомы хламидиоза не столь яркие, как гонореи; выделения чаще слизистые, чем гнойные. У мужчин, ведущих половую жизнь, часто встречается бессимптомный уретрит. Случайный занос инфекции из половых органов на слизистую оболочку глаз ведет к конъюнктивиту с включениями.

Диагностика. Проводят посев отделяемого из мочеиспускательного канала у мужчин или из канала шейки матки у женщин; материал должен обязательно содержать эпителиальные клетки. Наличие *C. trachomatis* затем подтверждают с помощью РИФ (в клетках при этом обнаруживаются характерные включения). Для выращивания *C. trachomatis* используют культуры клеток HeLa, McCoy и HEp-2, обработанные циклогексимидом.

Диагноз можно поставить и без использования посева, например с помощью амплификации нуклеиновых кислот. Данные тесты имеют высокую чувствительность, которая превосходит посев на 10–20%, и специфичность. FDA разрешило применение 4 тестов амплификации нуклеиновых кислот. В них используются разные методы: ПЦР (Amplicor *Chlamydia* test, Roche Molecular Diagnostics, Nutley, NJ), лигазная цепная реакция (LCx *Chlamydia trachomatis* assay, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL); амплификация с перемещением цепи ДНК (BeAware GC/CT, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) и транскрипционная амплификация (Amp CT, Gen-Probe, San Diego, CA). ПЦР, лигазная цепная реакция и амплификация с перемещением цепи основаны на амплификации ДНК. В них используются праймеры, комплементарные нуклеотидным последовательностям криптогенной плазмиды *C. trachomatis* (в каждой клетке присутствует примерно 10 копий этой плазмиды). В транскрипционной амплификации используется рРНК. Амплификация с перемещение цепи и транскрипиционная амплификация (вариант PACE, разработанный Gen-Probe) позволяют одновременно обнаруживать как *C. trachomatis*, так и *Neisseria gonorrhoeae*. Имеющиеся на данный момент в продаже тесты амплификации нуклеиновых кислот одобрены FDA для исследования мазков из шейки матки, из мочеиспускательного канала у мужчин, а также мочи мужчин и женщин. Определение *C. trachomatis* в моче позволяет избежать гинекологического исследования, а потому значительно облегчает массовые обследования в некоторых группах, особенно у подростков. Данных об анализах отделяемого из влагалища или мочи у детей с помощью тестов амплификации нуклеиновых кислот слишком мало, чтобы рекомендовать их применение. Центр по контролю заболеваемости разрешает использовать вместо посева тесты амплификации нуклеиновых кислот *только* в том случае, когда возможно подтверждение диагноза. Диагноз подтверждают с помощью другого одобренного FDA теста амплификации нуклеиновых кислот, в котором определяется иная нуклеотидная последовательность.

Этиология большинства случаев негонококкового и нехламидийного уретрита остается неизвестной; до $^1/_3$ таких уретритов может быть вызвано *Ureaplasma urealyticum*, а возможно, и *Mycoplasma genitalium* (см. гл. 274). Попадание сероваров, вызывающих венерическую лимфогранулему, в прямую кишку ведет к проктиту или колиту (см. п. 276.4).

Лечение. При неосложненном хламидиозе мужчинам и небеременным женщинам назначают азитромицин (1 г внутрь однократно) или доксициклин (по 100 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 7 дней). Можно также использовать эритромицин в виде основания (по 500 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 7 дней), эритромицина этилсукцинат (ро 800 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 7 дней), офлоксацин (по 300 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 7 дней) или левофлоксацин (500 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 7 дней). Высокие дозы эритромицина нередко плохо переносятся. Доксициклин и офлоксацин противопоказаны беременным, фторхинолоны — лицам моложе 18 лет. Беременным рекомендуется назначать эритромицин в виде основания (по 500 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении

7 дней) или амоксициллин (по 500 мг внутрь 3 раза в сутки на протяжении 7 дней). Существуют и альтернативные режимы лечения: эритромицин в виде основания (по 250 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 14 дней), эритромицина этилсукцинат (по 800 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 7 дней либо по 400 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 14 дней), азитромицин (1 г внутрь однократно). Амоксициллин столь же эффективен, как и эритромицин (при любом из приведенных режимов дозирования), но переносимость его намного лучше. Следует отметить, что опыт применения перечисленных режимов небольшой.

Эмпирическое лечение без микробиологической диагностики рекомендуется проводить лишь больным с высоким риском хламидиоза, которые, по всей вероятности, не явятся на повторный осмотр (например, подросткам, имеющим множество половых партнеров). Эмпирическое лечение должно воздействовать как на *C. trachomatis*, так и на *Neisseria gonorrhoeae* (см. гл. 245).

Лечение показано всем половым партнерам больного негонококковым уретритом, с которыми он контактировал на протяжении 60 дней перед появлением симптомов. Обязательно должен получить лечение последний половой партнер, даже если больной контактировал с ним ранее указанного срока.

Осложнения. У женщин хламидиоз может осложниться перигепатитом (синдром Фитц-Хью–Куртиса) и сальпингитом. Серьезные осложнения отмечаются у 40% женщин, у которых нелеченный хламидиоз привел к воспалительным заболеваниям органов таза: примерно 17% страдают от хронической болью внизу живота, еще около 17% — от бесплодия, а приблизительно у 9% развивается трубная беременность. Риск осложнений, особенно сальпингита, выше у подростков, чем у взрослых женщин. Кроме того, сальпингит у девушек-подростков чаще ведет к рубцовой деформации маточных труб и их обструкции с вторичным бесплодием, а также к трубной беременности. Частота передачи инфекции от беременных, больных хламидиозом, новорожденным составляет около 50% (см. п. 276.3). Вероятность заражения ВИЧ у женщины, больной хламидиозом, возрастает в 3–5 раз.

Профилактика. Своевременное лечение половых партнеров — важнейший способ предупредить повторное заражение. Обследуют и лечат всех, кто вступал в половые сношения с больным на протяжении 60 дней перед появлением у того симптомов. Последний половой партнер должен получить лечение, даже если он контактировал с больным более 60 дней назад. Больной и его половые партнеры должны воздерживаться от половой жизни на протяжении всего курса лечения (если лечение — однократный прием антибиотика, то воздержание продолжается 7 дней после него).

Ежегодное массовое обследование на *C. trachomatis* рекомендуется проводить среди подростков, ведущих половую жизнь, среди женщин 20–25 лет, а также женщин более старшего возраста при наличии факторов риска (новый половой партнер, множество половых партнеров, отказ от барьерных методов контрацепции и др.). При очень высоком риске хламидиоза обследования можно проводить чаще.

276.3. КОНЪЮНКТИВИТ И ПНЕВМОНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Эпидемиология. Хламидиоз выявляется у 5–30% беременных, вероятность передачи инфекции во время родов составляет около 50%. Возбудитель может попадать на конъюнктиву, в носоглотку, прямую кишку и влагалище новорожденного; возможно одновременное присутствие *C. trachomatis* в нескольких местах из перечисленных. При кесаревом сечении и целых плодных оболочках риск заражения новорожденного невелик.

Клиинческие проявления. Примерно у 70% инфицированных новорожденных *C. trachomatis* присутствует в носоглотке. У новорожденных может развиться конъюнктивит или пневмония.

Конъюнктивит с включениями. *C. trachomatis* — самая частая причина конъюнктивита новорожденных; конъюнктивит — наиболее распространенное проявление хламидиоза у новорожденных. Клинические проявления конъюнктивита отмечаются у 30–50% новорожденных, у матерей которых имеется активный хламидиоз. Симптомы обычно появляются через 5–14 дней после родов, при длительном безводном промежутке этот срок сокращается. Проявления инфекции очень разнообразны: от легкой гиперемии конъюнктив со скудным слизистым отделяемым до тяжелого конъюнктивита с обильным гнойным отделяемым, хемозом и образованием псевдомембран. Конъюнктива может становиться очень ранимой и кровоточить

при дотрагивании тампоном. Хламидийный конъюнктивит необходимо отличать от гонококкового, который грозит слепотой. По меньшей мере, у 50% новорожденных с хламидийным конъюнктивитом также имеется инфекция носоглотки.

Пневмония, возбудителем которой служит *C. trachomatis*, развивается у 10–20% новорожденных, матери которых страдают хламидиозом. Пневмония возникает лишь примерно у 25% новорожденных с хламидийной инфекцией носоглотки. Проявления пневмонии, вызванной *C. trachomatis*, у грудных детей весьма характерны. Заболевание обычно начинается постепенно в возрасте 1–3 мес. с постоянного кашля и одышки, температура тела при этом остается нормальной. При аускультации выслушиваются влажные хрипы; сухие хрипы встречаются редко. Нормальная температура тела и отсутствие сухих хрипов помогают отличить хламидийную пневмонию от вызванной РСВ. Еще один отличительный признак — эозинофилия (>400 эозинофилов/мм^3). При рентгенографии грудной клетки чаще всего обнаруживают повышение прозрачности легочных полей и минимальные интерстициальные или альвеолярные инфильтраты.

Инфекции другой локализации. У новорожденных, матери которых страдают хламидиозом, может развиться хламидийный проктит или вагинит. Эти инфекции практически всегда протекают бессимптомно, однако могут быть неправильно истолкованы, если диагностируются в более позднем возрасте. Хламидийная инфекция прямой кишки, влагалища и носоглотки может сохраняться свыше 3 лет. Кроме того, при посеве мазков из носоглотки *C. trachomatis* можно принять за *C. pneumoniae*, если для диагностики используются моноклональные антитела, специфичные для рода.

Диагностика. Окончательный диагноз ставят после выделения культуры *C. trachomatis*. Материал берут с конъюнктив или из носоглотки. Для диагностики хламидийного конъюнктивита разрешено применять не только посев; в частности, можно использовать метод прямой иммунофлюоресценции и ИФА. Чувствительность данных методов при исследовании мазков с конъюнктивы превышает 90%, специфичность — 95% (сравнение проводилось с методов посева). При исследовании мазков из носоглотки чувствительность и специфичность ниже. Данных по использованию у детей тестов амплификации нуклеиновых кислот немного. По предварительным данным, ПЦР эквивалентна посеву при обнаружении *C. trachomatis* на конъюнктивах и в носоглотке детей с конъюнктивитом. Для исследования отделяемого из прямой кишки и влагалища можно использовать только посев. Поскольку во всех доступных наборах для прямой иммунофлюоресценции используются антитела, специфичные для рода *Chlamydia*, они также выявляют *C. pneumoniae*, если используются для исследования отделяемого из дыхательных путей.

Лечение. Конъюнктивит и пневмонию у грудных детей, вызванные *C. trachomatis*, рекомендуется лечить эритромицином в виде основания или этилсукцината в дозе 50 мг/кг/сут внутрь в 4 приема в течение 14 дней. Эритромицин назначают при конъюнктивите внутрь потому, что более чем у 50% таких детей имеется хламидийная инфекция носоглотки или другой локализации; кроме того, испытания показали, что только местное лечение каплями с сульфаниламидами или мазью с эритромицином неэффективно. Прием эритромицина в 10–20% случаев не приводит к излечению, некоторым детям требуется повторный курс лечения. Согласно данным одного небольшого исследования, кратковременный прием азитромицина (20 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 3 дней) столь же эффективен, как и прием эритромицина в течение 14 дней. Матерям и их половым партнерам проводят эмпирическое лечение. Сообщалось о связи приема эритромицина внутрь с развитием стеноза привратника у детей младше 6 мес., которым этот антибиотик назначался для профилактики коклюша. Данные о лечении хламидиоза у новорожденных другими макролидами (азитромицин и кларитромицин) немногочисленны.

Профилактика. Мази с эритромицином или тетрациклином, которые используются для профилактики гонорейного конъюнктивита у новорожденных, в отличие от нитрата серебра, не способны защитить от хламидийного конъюнктивита. Ни один из антибактериальных препаратов не может предотвратить колонизацию носоглотки *C. trachomatis* и развитие пневмонии. Следовательно, самый действенный метод профилактики хламидийных инфекций у грудных детей — это массовое обследование и лечение беременных. Для лечения беременных Центр по контролю заболеваемости рекомендует использовать либо эритромицин в виде основания (по 500 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 7 дней), либо амоксициллин (по 500 мг внутрь 3 раза в сутки на протяжении 7 дней). Аль-

тернативные режимы лечения: эритромицин в виде основания (по 250 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 14 дней), эритромицина этилсукцинат (по 800 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 7 дней либо по 400 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 14 дней), азитромицин (1 г внутрь однократно). Если, несмотря на лечение, заражение новорожденного все же произошло, это говорит о том, что либо беременная не соблюдала режим приема антибиотиков, либо она повторно заразилась от нелеченного полового партнера.

276.4. ВЕНЕРИЧЕСКАЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМА

Венерическая лимфогранулема — системное заболевание, передающееся половым путем. Возбудителями служит *C. trachomatis* сероваров L_1, L_2 и L_3. Данные серовары обладают тропностью к лимфоидной ткани, в отличие от «глазных» сероваров. Ежегодно в США регистрируется около 20 случаев венерической лимфогранулемы у детей и менее 1000 случаев у взрослых.

Клинические проявления. Первая стадия венерической лимфогранулемы характеризуется появлением безболезненной, обычно вскоре исчезающей папулы на половых органах. На второй стадии наблюдается увеличение, как правило, одностороннее, бедренных или паховых лимфатических узлов, которые образуют болезненные бубоны. Бубоны могут вскрываться, особенно у мужчин. У женщин лимфа от влагалища оттекает в забрюшинные лимфатические узлы. Часто отмечается лихорадка, миалгия и головная боль. На третьей стадии образуются прямокишечно-влагалищные и прямокишечные свищи, возможно разрушение мочеиспускательного канала.

Диагностика. Проводят посев аспирата из бубонов на *C. trachomatis* либо выполняют серологические тесты. У большинства больных титр антител в реакции связывания комплемента превышает 1:16. Мягкий шанкр и простой герпес отличаются от венерической лимфогранулемы образованием болезненных язв на половых органах. Сифилис исключают по серологическим тестам. Перечисленные инфекции могут сочетаться.

Лечение. Рекомендуется доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 21 дня. Можно также назначить эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 21 дня. По-видимому, азитромицин (1 г внутрь 1 раз в неделю на протяжении 3 нед.) — тоже действенное средство, однако клинических испытаний не проводилось. Половых партнеров лечат, если больной с ними контактировал в течение 30 дней перед появлением симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

Bell T. A., Stamm W. E., Wang S. P. et al. Chronic *Chlamydia trachomatis* infections in infants. JAMA 1992; 267: 400–2.

Black C. M., Morse S. A. The use of molecular techniques for the diagnosis and epidemiologic study of sexually transmitted infections. Curr InfectDis Rep 2000; 2: 31–43.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51(RR–6): 1–80.

Centers for Disease Control and Prevention. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections — 2002. MMWR 2002; 51 (RR–15): 1–37.

Cohen D. A., Nsuami M., Martin D. H., Farley T. A. Repeated school-based screening for sexually transmitted diseases: a feasible strategy for reaching adolescents. Pediatrics 1999; 104: 1281–5.

Fraser-Hurt N., Bailey R. L., Cousens S. et al. Efficacy of oral azithromycin versus topical tetracycline in mass treatment of endemic trachoma. Bull World Health Organ 2001; 79: 632–40.

Hammerschlag M. R., Roblin P. M., Gelling M. et al. Use of polymerase chain reaction for the detection of *Chlamydia trachomatis* in ocular and nasopharyngeal specimens from infants with conjunctivitis. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 293–7.

Hammerschlag M. R., Gelling M., Roblin P. M. et al. Treatment of neonatal *Chlamydia* conjunctivitis with azithromycin. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1049–50.

Tabbara K. F. Trachoma: A review. J Chemother 200l; 13(Suppl. 1): 18–22.

Van der Pol B., Ferrero D. V., Buck-Barrington L. et al. Multicenter evaluation of the BD ProbeTec ET System for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in urine specimens, female endocervical swabs and male urethral swabs. J Clin Microbiol 2001; 39: 1008–16.

Глава 277
Орнитоз

Орнитоз также известен как пситтакоз, *попугайная болезнь* и *птичий хламидиоз*. Возбудитель, *Chlamydia psittaci*, в основном вызывает заболевания у животных, человек болеет орнитозом редко.

Этиология. *C psittaci* представляет собой ряд разнородных бактерий, которые патогенны для разных видов птиц (не только попугаев) и млекопитающих. *C. psittaci* вызывает заболевания у 15 видов млекопитающих и 130 видов птиц, которые относятся к 10 отрядам. Жизненный цикл *C. psittaci* такой же, как у *C. pneumoniae* (см. гл. 275). Разнородность *C. psittaci*, по-видимому, обусловлена широким спектром хозяев. Согласно последнему анализу генома, данных микроорганизмов следует разделять на 4 вида, относящихся к новому роду — *Chlamydophila*. По характеру патогенности, морфологии внутриклеточных включений в культурах клеток, данным рестрикционного анализа ДНК и взаимодействия с моноклональными антителами удалось выделить 9 сероваров млекопитающих, 7 — птиц и 2 — коал. Серовары млекопитающих и птиц значительно разнятся по антигенным характеристикам. Основные возбудители заболеваний птиц в США — два птичьих серовара: psittacine и turkey. Они отличаются по видам птиц, которые они преимущественно поражают, и по течению заболевания.

Эпидемиология. С 1988 по 1998 г. в США было зарегистрировано 813 случаев орнитоза, причем в 85% присутствовал контакт с птицами (в 70% случаев — с домашними птицами, сидящими в клетке, в основном с попугаями— австралийскими, длиннохвостыми, ара). Среди домашних птиц, которые не относятся к попугаям, орнитоз чаще всего обнаруживается у голубей и майн. Риск орнитоза наиболее велик у лиц, разводящих птиц или держащих их дома (43% случаев), а также у служащих зоомагазинов (10%).

Основной путь заражения — вдыхание взвешенных в воздухе частичек экскрементов и выделений больных животных. Птицы — источники инфекции — могут выглядеть здоровыми либо отказываться от еды, ерошить перья, становиться сонливыми и выделять водянистый зеленоватый помет. Орнитоз редко встречается у детей, отчасти потому, что родители не допускают тесного контакта ребенка с заболевшими птицами. Несколько крупных вспышек орнитоза наблюдалось на заводах по переработке индеек; наиболее высокому риску подвергались рабочие, контактирующие с внутренностями птиц.

Клинические проявления. Течение инфекции, вызванной *C. psittaci*, у людей самое разнообразное — от бессимптомного до тяжелой пневмонии и поражения множества органов. Инкубационный период в среднем составляет 15 дней (от 5 до 21 дня). Начало орнитоза обычно острое с лихорадкой, кашлем, головной болью и недомоганием. Температура тела поднимается до высоких цифр и сопровождается дрожью и потливостью. Головная боль может быть столь резкой, что подозревается менингит. Кашель обычно сухой. При аускультации могут выслушиваться влажные хрипы. При рентгенографии грудной клетки, как правило, обнаруживаются различной величины инфильтраты, а нередко и плевральный выпот. Лейкоцитоз незначительный или отсутствует. У большинства больных повышается уровень АсАТ, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови.

Диагностика. Диагноз орнитоза поставить нелегко из-за полиморфной клинической картины. Из анамнестических сведений важны контакт с птицами или наличие заболеваний орнитозом в окружении больного, тем не менее в 20% случаев подобных контактов выявить не удается. Предполагается, что орнитоз может распространяться от человека к человеку, однако это не доказано. Из других инфекций, которые могут протекать с высокой температурой тела, резкой головной болью и миалгией, чаще всего встречаются бактериальные и вирусные респираторные инфекции, за ними следуют Ку-лихорадка, микоплазменная или хламидийная пневмония, туляремия, туберкулез, микозы и легионеллез.

Основным методом диагностики остается реакция связывания комплемента, которая специфична для рода *Chlamydia*. Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваемости (2000), для подтверждения диагноза нужна характерная клиническая картина, а нередко и достоверные сведения о контакте с птицами. Лабораторное подтверждение диагноза можно осуществить одним из трех методов: 1) посев отделяемого из дыхательных путей на *C. psittaci*; 2) нарастание титра антител в парных сыворотках, взятых с интервалом не менее чем в 2 нед., в 4 раза и более; титр определяют с помощью реакции связывания комплемента или реакции микроиммунофлюоресценции; 3) титр специфического IgM в однократно взятой сыворотке 1:16 и выше; титр определяют с помощью реакции микроиммунофлюоресценции.

Предположительный диагноз орнитоз ставят, если прослеживается эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем либо титр антител класса

IgM в одной из сывороток, взятых после появления симптомов, достигает 1:32 и более (титр определяют с помощью реакции связывания комплемента или реакции микроиммунофлюоресценции). Возможны перекрестные реакции микроиммунофлюоресценции с *C. pneumoniae*, другими видами хламидий и прочими бактериями. Рано начатое лечение тетрациклином препятствует образованию специфических антител.

C. psittaci можно высеять из мокроты и плевральной жидкости. Несмотря на то что *C. psittaci* можно выращивать с помощью тех же самых систем, что и *C. trachomatis* и *C. pneumoniae*, данное исследование выполняют очень немногие лаборатории из-за его опасности.

Лечение. Рекомендуется назначить доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки либо тетрациклин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки. После нормализации температуры тела прием данных антибиотиков продолжают еще как минимум 10–14 дней. В тяжелых случаях лечение начинают с доксициклина хиклата (вибрамицина) (4,4 мг/кг/сут внутривенно в 2 приема; за 1 раз можно вводить не более 100 мг). Если тетрациклины противопоказаны (например, возраст до 9 лет или беременность), используют эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки, но он менее эффективен. Состояние больного обычно улучшается в пределах 48–72 ч. Орнитоз не оставляет после себя стойкого иммунитета. Повторное заражение и развитие болезни с клиническими проявлениями могут возникнуть менее чем через 2 мес. после лечения. Описано два подтвержденных случая такой повторной инфекции.

Прогноз. Без лечения летальность достигает 15–20%, а при адекватном лечении — менее 1%. Описаны случаи тяжелого орнитоза у беременных, который сопровождался дыхательной недостаточностью и привел к гибели плода.

Профилактика. Чтобы избежать заражения от птиц, рекомендуется ряд мер. Работники, имеющие дело с птицами, должны быть проинформированы о риске орнитоза. *C. psittaci* быстро погибает под воздействием большинства дезинфицирующих и моющих средств, а также нагрева, но устойчива к кислотам и щелочам. Точные записи о продаже птиц помогают выявить источник инфекции и контактных лиц. Недавно приобретенные птицы, которые будут использоваться в шоу, участвовать в выставках, ярмарках и т. п., должны быть изолированы на 30–45 дней, либо обследованы, либо получить курс профилактического лечения. Необходимо следить, что в птичьи клетки не попадали экскременты, перо, пища и другие материалы из соседних клеток. Птиц с симптомами орнитоза (выделения из глаз и носа, водянистые зеленоватые испражнения, низкая масса тела и др.) нельзя продавать и покупать, они должны быть изолированы. При уходе за такими птицами и чистке их клеток необходимо надевать защитную одежду, одноразовый головной убор (такой, как хирургическая шапочка), а также респиратор (не маску) с фильтром № 95 или более мелким. Больных птиц изолируют до тех пор, пока не закончится курс лечения (в большинстве случаев 45 дней).

Литература

Centers for Disease Control and Prevention: Compendium of measures to control *Chlamydia psittaci* infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2000. MMWR 2000; 49(RR–8): 1–17.

Moroney J. F., Guevara R., Iverson C. et al. Detection of chlamydiosis in a shipment of pet birds, leading to recognition of an outbreak of clinically mild psittacosis in humans. Clin Infect Dis 1998; 26: 1425–9.

Wong K. H., Skelton S. K., Daugharty H. Utility of complement fixation and microimmunofluorescence assays for detecting serologic responses in patients with clinically diagnosed psittacosis. J Clin Microbiol 1994; 32: 2417–21.

Yung A. P., Grayson M. L. Psittacosis: A review of 135 cases. Med J Austr 1988; 148: 228–33.

Раздел 9
Риккетсиозы

Дж. Стефен Дамлер (J. Stephen Dumler)

Глава 278
Клещевые пятнистые лихорадки

К этой группе относится ряд риккетсий, патогенных для человека (табл. 278.1): *Rickettsia rickettsii* (вызывает пятнистую лихорадку скалистых гор), *R. conorii* (возбудитель марсельской лихорадки), *R. sibirica* (возбудитель североазиатского клещевого риккетсиоза), *R. japonica* (возбудитель японского клещевого риккетсиоза), *R. australis* (возбудитель австралийского клещевого риккетсиоза), *R. honei* (возбудитель пятнистой лихорадки острова Флиндерс), *R. africae* (возбудитель южноафриканского клещевого риккетсиоза), возбудитель израильской пятнистой лихорадки, а возможно, и другие риккетсии. *R. akari*, возбудитель осповидного риккетсиоза, передается при укусе клеща. Клиническая картина редко встречающихся клещевых риккетсиозов напоминает марсельскую лихорадку: лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, струп на месте укуса клеща. Израильская пятнистая лихорадка обычно протекает более тяжело, описаны летальные исходы у детей. Южноафриканский клещевой риккетсиоз протекает относительно легко. Диссеминированная сыпь нередко отсутствует, обычно имеются множественные струпы. В последние годы были выделены новые риккетсии, которые могут играть важную роль в заболеваниях человека, в том числе *R. slovaca* (возбудитель TIBOLA) и *R. felis*, которая переносится блохами и вызывает болезнь, напоминающую эндемический блошиный тиф.

278.1. ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА СКАЛИСТЫХ ГОР

Пятнистая лихорадка Скалистых гор — это наиболее распространенный риккетсиоз и вторая по частоте трансмиссивная инфекция в США. Считается, что это относительно редкая болезнь, но это может объясняться тем, что значительная часть случаев остается недиагностированной. Поскольку пятнистая лихорадка Скалистых гор может быстро привести к летальному исходу, ее всегда следует учитывать при дифференциальном диагнозе лихорадки, головной боли и сыпи, возникших летом, особенно после укуса клеща.

Этиология. Пятнистая лихорадка Скалистых гор — это генерализованная инфекция с поражением эндотелия, вызванная облигатной внутриклеточной бактерией *R. rickettsii*.

Эпидемиология. Термин «пятнистая лихорадка *Скалистых гор*» может ввести в заблуждение, поскольку в настоящее время лишь небольшая доля случаев этой инфекции регистрируется в районе Скалистых гор. Данная инфекция возникает почти в любом штате континентальной части США, на юго-западе Канады, в Мексике, Центральной и Южной Америке. В 1999 г. большинство случаев было зарегистрировано в Северной Каролине, Теннесси, Южной Каролине, Джорджии, Мэриленде, Оклахоме, Арканзасе и Вирджинии. С течением времени экология меняется, поэтому меняется и распространенность клещей-переносчиков. Заболеваемость пятнистой лихорадкой Скалистых гор меняется циклично с периодом в несколько десятилетий. Последний подъем заболеваемости пришелся в основном на 1981 г., с 1996 г. число случаев, зарегистрированное Центром по контролю заболеваемости, составляет 500 в год с небольшими колебаниями. Расположение очагов высокой заболеваемости объясняется тем, что клещи предпочитают селиться в лесах, а также на прибрежных лугах и соленых болотах. Хорошо известно также о существовании очагов заболеваемости в сельской, а иногда и в городской местности, такой как Южный Бронкс; вспышки инфекции среди отдельных семей связаны с местными скоплениями клещей. В США 90 % случаев заболевания возникает с апреля по сентябрь — в сезон максимальной активности клещей и наибольшей вероятности их встречи

Таблица 278.1

Риккетсиозы

Группа заболеваний	Возбудитель	Путь передачи	Резервуар	Диагностические тесты	Географическая распространенность
Пятнистые лихорадки					
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	*Rickettsia rickettsii*	Укус клеща	Собаки, грызуны	ИФА, ПИФ, РНГА	Западное полушарие
Марсельская лихорадка	*Rickettsia conorii*	Укус клеща	Собаки, грызуны	ИФА, ПИФ, РНГА	Африка, Средиземноморье, Индия, Ближний Восток
Южноафриканский клещевой риккетсиоз	*Rickettsia africae*	Укус клеща	Крупный рогатый скот, козы?	ИФА, ПИФ, РНГА	Западная, Экваториальная и Южная Африка, Карибский регион
Осповидный риккетсиоз	*Rickettsia akari*	Укус клеща	Мыши	ИФА, ПИФ, РНГА	Северная Америка, Россия, Украина, Адриатический регион, Корея, Южная Африка
Калифорнийский крысиный тиф (тиф кошачьих блох)	*Rickettsia felis*	Укус блохи	Опоссумы, кошки, собаки	ИФА, ПЦР	Западное полушарие, Европа
Тифы					
Эндемический блошиный тиф	*Rickettsia typhi*	Испражнения крысиных или кошачьих блох	Крысы	ИФА, ПЦР	По всему миру
Сыпной тиф	*Rickettsia prowazekii*	Испражнения вшей	Люди	ИФА	Африка, Южная Америка, Центральная Америка, Мексика, Азия
Болезнь Брилла–Цинссера	*Rickettsia prowazekii*	Реактивация латентной инфекции	Люди	ИФА	США, Канада, Восточная Европа, но может встречаться по всему миру
Тиф белок-летяг (тиф диких животных)	*Rickettsia prowazekii*	Вши либо блохи белок-летяг	Белки-летяги	ИФА	США
Цуцугамуши					
Цуцугамуши	*Orientia tsutsugamushi*	Укус личинок краснотелковых клещей	Грызуны?	ИФА	Южная Азия, Япония, Индонезия, Австралия, Корея, азиатская часть России, Индия, Китай
Эрлихиозы					
Моноцитарный эрлихиоз	*Ehrlichia chaffeensis*	Укус клеща	Олени, собаки	ИФА, ПЦР	США, Европа, Африка
Анаплазмоз (гранулоцитарный эрлихиоз)	*Anaplasma phagocytophilum*	Укус клеща	Грызуны, олени, жвачные животные	ИФА, ПЦР	США, Европа
Эрлихиоз ewingii	*Ehrlichia ewingii*	Укус клеща	Собаки	ИФА, ПЦР	США
Эрлихиоз sennetsu	*Neorickettsia sennetsu*	Употребление рыбы, зараженной гельминтами?	Неизвестен	ИФА	Япония, Малайзия
Ку-лихорадка					
Ку-лихорадка	*Coxiella burnetii*	Вдыхание аэрозоля, содержащего возбудитель; употребление загрязненных молочных продуктов; клещи?	Крупный рогатый скот, овцы, козы, кошки, кролики	ИФА	По всему миру

Примечание: ПИФ — метод прямой иммунофлюоресценции; РНГА — реакция непрямой гемагглютинации.

с людьми. Возрастная заболеваемость пятнистой лихорадкой Скалистых гор максимальна у детей до 10 лет.

Передача. Клещи — природные хозяева, резервуар и переносчики *R. rickettsii*. В естественных условиях инфекция поддерживается за счет *трансовариальной передачи* (т. е. передачи возбудителя от инфицированных клещей к их потомству) и высокой плодовитости. Таким образом, важный механизм энзоотического поддержания инфекции — горизонтальная передача; клещи заражаются при кровососании животных (например, мелких млекопитающих), у которых бактериемия транзиторная. Млекопитающие заражаются, когда инфицированная слюна клеща попадает в ранку. Сохранять и передавать *R. rickettsii* способны многие виды клещей, однако главная роль на востоке США и Канады принадлежит собачьему клещу (*Dermacentor variabilis*), на западе США и Канады — лесному клещу (*D. andersoni*), в Мексике — коричневому собачьему клещу (*Rhipicephalus sanguineus*), а в Центральной и Южной Америке — *Amblyomma cajennense*.

Резервуаром *R. rickettsii* также могут служить собаки, которые приносят инфицированных клещей в окружение людей. Серологические исследования больных пятнистой лихорадкой Скалистых гор показали, что значительная их доля могла заразиться от клещей, принесенных домашней собакой. Человек чаще всего заражается при кровососании инфицированного клеща. Тем не менее *R. rickettsii* может проникать в организм при попадании жидкостей или испражнений клеща в раны либо заноситься на конъюнктиву немытыми руками. В лабораториях возможно образование аэрозоля, содержащего *R. rickettsii*, описаны смертельные случаи после его вдыхания.

Патогенез. Наиболее заметно поражение кожи, однако пятнистые лихорадки — генерализованные инфекции, вовлекающие практически любой орган и ткань. После проникновения в дерму риккетсии прикрепляются к эндотелию с помощью белков-лигандов, после чего запускается механизм повреждения мембран клеток макроорганизма с помощью фосфолипазы риккетсий. Повреждение мембран запускает фагоцитоз, в результате которого риккетсии поступают внутрь клеток и получают доступ к цитозолю путем непрерывного лизиса мембран вакуолей. Возбудители клещевых пятнистых лихорадок начинают активно инициировать полимеризацию, чтобы вызвать направленные движения — с помощью их риккетсии могут легко заражать соседние клетки при минимальном поражении первоначальной клетки-хозяина. Затем риккетсии размножаются и повреждают мембраны клетки за счет образования перекисей, активации протеолиза или непрерывной активности фосфолипаз.

Вначале существенное повреждение эндотелия отсутствует, обнаруживаются периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоидных клеток и гистиоцитов. Данная стадия соответствует появлению пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи. Размножение риккетсий в цитоплазме клеток эндотелия приводит к лимфогистиоцитарному васкулиту мелких венул и капилляров. В результате на коже появляется петехиальная сыпь, повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, снижается кровоток в тканях и развивается ишемическое повреждение органов. Риккетсии находятся внутри эндотелиальных клеток воспаленных сосудов, причем сосуды могут поражаться несимметрично относительно центра, включая образование неокклюзивных тромбов. Изредка просвет мелкого или крупного сосуда перекрывается тромбом полностью, что ведет к инфаркту или геморрагическому некрозу. Осложнения включают некардиогенный отек легких (вследствие интерстициальной пневмонии и повышения проницаемости сосудов легких), а также отек мозга (вследствие менингоэнцефалита).

Присутствие возбудителя запускает каскад реакций воспаления, в том числе высвобождение цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1β и ИФН-γ. Под воздействием *R. rickettsii* эндотелиальные клетки начинают экспрессировать на поверхности Е-селектин, способствующий тромбообразованию. Выделение цитокинов и экспрессия селектина приводят к инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, в меньшей степени нейтрофилами. Считается, что в повреждение сосудов при риккетсиозах вносит вклад местный воспалительный и иммунный ответ, тем не менее преимущества активного воспаления и иммунного ответа перевешивают риск повреждения, опосредованного ответом макроорганизма, направленным на элиминацию местной инфекции. Блокада ФНО-α и ИФН-γ у экспериментальных животных снижает выживаемость и повышает частоту осложнений клещевых пятнистых лихорадок. Вероятно, это обусловлено тем, что не повышается активность NO-синтазы и внутриклеточных бактерицидных механизмов, зависящих от аргинина.

Важные звенья борьбы с инфекцией — это непосредственный контакт зараженных эндотелиальных клеток с CD8 Т-лимфоцитами (выделяют перфорин), а также NK-лимфоцитами (образуют ИФН-γ). Риккетсиозы приводят к усиленной экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток прокоагулянтов. В результате индуцируется синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена и уровень активатора плазминогена снижается, что способствует потреблению факторов свертывания, адгезии тромбоцитов, а также миграции лейкоцитов — возникает состояние, сходное с ДВС-синдромом.

Клинические проявления. Инкубационный период у детей длится от 2 до 14 дней, в среднем 7 дней. Начало неспецифическое: головная боль, лихорадка, отсутствие аппетита, миалгия и беспокойство. На ранних стадиях у 39–63% больных возникают желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, диарею и боль в животе. Сыпь, которая считается отличительным признаком пятнистых лихорадок, появляется обычно только после 3-го дня болезни. Классическая триада — головная боль, лихорадка и сыпь — возникает у 44% больных, но на момент обращения выявляется лишь у 3%. Примерно у 10–15% больных клещевые пятнистые лихорадки протекают с нетипичной сыпью или вообще без нее. Место укуса клеща обычно незаметно. Вначале сыпь возникает на конечностях, покрывая ладошки, запястья и голени, и состоит из отдельных светло-розовых пятен или пятен и папул, бледнеющих при надавливании (рис. 278.1, *А*). Сыпь быстро распространяется на все тело, в том числе на подошвы и ладони. Через несколько дней появляются петехии и другие геморрагические элементы, иногда сыпь принимает характер пурпуры (рис. 278.1, *Б*). Температура тела не снижается, сохраняется головная боль, резкая миалгия и выраженная слабость. Примерно у 33% больных появляется гепатоспленомегалия. В тяжелых случаях петехии сливаются в экхимозы, которые могут некротизироваться. Редкое проявление — выраженная обструкция сосудов вследствие васкулита и тромбоза, которая приводит к гангрене пальцев, мочек ушей, мошонки, носа или конечности. Инфекция ЦНС сопровождается расстройствами сознания, вслед за которыми нередко развивается делирий или кома. Может также возникнуть атаксия, менингизм и снижение слуха. Остальные тяжелые проявления клещевых пятнистых лихорадок включают отек лица, миокардит, острую почечную недостаточность, коллапс и пневмонит с некардиогенным отеком легких.

Описана **молниеносная пятнистая лихорадка Скалистых гор**, которая приводит к смерти менее чем за 5 сут. Чаще всего она развивается у больных с дефицитом Г-6-ФДГ. Молниеносная пятнистая лихорадка Скалистых гор характеризуется выраженной коагулопатией и распространенными тромбозами внутренних органов с почечной, печеночной или дыхательной недостаточностью. К признакам неблагоприятного исхода относятся

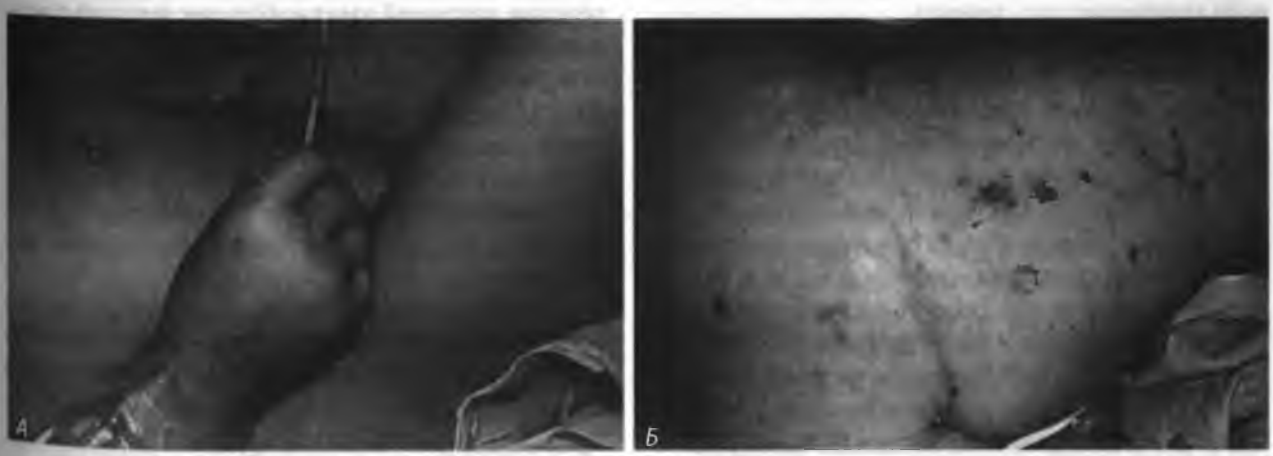


Рис. 278.1. Больной с пятнистой лихорадкой Скалистых гор. (Фото любезно предоставлено Debra Karp Skopicki, MD.) См. также цветную вкладку:

А — на ранней стадии заболевания сыпь локализуется в основном на конечностях; *Б* — позднее сыпь может стать геморрагической, в том числе приобрести характер пурпуры

гепатомегалия, желтуха, ступор, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность синдром, напоминающий ДВС, а также отсутствие воспалительного ответа.

Диагностика. Несвоевременная диагностика приводит к тяжелому течению риккетсиозов, а иногда и к летальному исходу. Пятнистую лихорадку Скалистых гор следует предполагать у больных, поступивших с весны по осень с остро возникшими лихорадкой, головной болью и миалгией. Подозрения укрепляются, если незадолго до заболевания обнаружен клещ в эндемичном районе либо больной был в лесах или сельской местности, зараженных клещами, либо контактировал с собаками. Отличить пятнистую лихорадку Скалистых гор от других острых инфекций помогают сведения об укусах клещей в анамнезе; сыпь, особенно на ладонях и подошвах; нормальное или сниженное содержание лейкоцитов в крови со сдвигом влево; тромбоцитопения; низкая концентрация натрия в сыворотке крови. У больных без сыпи, а также у темнокожих, у которых сыпь трудно определить, диагностика особенно сложна, нередко правильный диагноз ставят им несвоевременно. Примерно 50% летальных исходов у детей происходит в первые 9 дней от появления симптомов. У некоторых больных преимущественно поражается один орган или система, и им ошибочно ставят диагноз холецистит, аппендицит и т. п. Тем не менее при тщательном обследовании обычно удается выявить признаки системности процесса и избежать ненужного хирургического лечения.

Примерно у 50% больных имеется тромбоцитопения, нормальное или слегка сниженное содержание лейкоцитов и низкая концентрация натрия в сыворотке — эти изменения служат критериями ранней диагностики. Большинство прочих лабораторных и клинических признаков неспецифично и зависит от поражения определенных органов. При развитии менингоэнцефалита в СМЖ появляется плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов. Ни один из лабораторных тестов не позволяет с уверенностью поставить диагноз на ранних стадиях. Следовательно, если клиническая картина заставляет предполагать пятнистую лихорадку Скалистых гор, следует начать лечение, не дожидаясь результатов лабораторных исследований.

У больных с сыпью васкулотропные риккетсиозы могут быть диагностированы уже на 3-й день болезни. Диагностика основана на выявлении специфического антигена риккетсий в биоптатах кожи с петехиями с помощью иммуногистохимических методик (используется РИФ или иммунопероксидазная реакция, обе высокоспецифичны). К сожалению, их чувствительность не превышает 70%. На результатах исследования отрицательно сказывается антимикробная терапия, неправильное взятие биоптата кожи, а также исследование недостаточного количества ткани в случае очень ограниченной инфекции. Кроме того, выбор места биопсии затрудняется тем, что примерно у 10–15% больных сыпь отсутствует или атипична. Выявление нуклеиновых кислот *R. rickettsii* в крови с помощью ПЦР — ненамного более чувствительный метод, чем иммуногистохимическое исследование биоптатов, поскольку количество риккетсий в крови, как правило, очень низкое (менее 6 на мл).

При рентгенографии существенных изменений обычно выявить не удается. Изменения ЦНС, обнаруженные при КТ или МРТ, как правило, незначительные и не влияют на лечение. Тем не менее в одном исследовании скончалось 17% больных с такой патологией, как отек мозга, усиление сигнала от мозговых оболочек, расширение периваскулярных пространств и т. п.

Поскольку лечение должно быть начато на основании клинических данных, обычно диагноз подтверждают серологическими исследованиями. Диагностическим считается 4-кратное нарастание титра антител (обычно его определяют с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции) в парных сыворотках, взятых в острую стадию и в стадию выздоровления (с интервалом 2–4 нед.), либо титр 1:64 и выше в сыворотке крови, взятой в период реконвалесценции. Если при однократном измерении титр равен 1:128, диагноз считают предположительным. Реакцию Вейля–Феликса выполнять не следует из-за низкой специфичности и чувствительности.

Дифференциальная диагностика. Пятнистую лихорадку Скалистых гор легко спутать с другими риккетсиозами, особенно с эрлихиозами и эндемическим блошиным тифом. Клинические проявления пятнистой лихорадки Скалистых гор могут имитировать многие другие заболевания, наиболее важные из которых менингококковый сепсис, корь и энтеровирусные инфекции, сопровождающиеся сыпью. Правильный диагноз по-

могают поставить отрицательные результаты посева крови. *R. rickettsii* может вызывать серозный менингит, а лимфоцитарный плеоцитоз в СМЖ нередко наводит на мысль о вирусной этиологии заболевания и еще больше усложняет диагностику. Иногда дифференциальную диагностику приходится проводить также с брюшным тифом, вторичным сифилисом, болезнью Лайма, лептоспирозом, скарлатиной, токсическим шоком, ревматической атакой, краснухой, болезнью Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, геморрагическим васкулитом, гемолитико-уремическим синдромом, серозным менингитом, острыми заболеваниями ЖКТ, синдромом «острого живота», гепатитом, инфекционным мононуклеозом, лихорадкой денге и побочным действием лекарственных средств.

Лечение. Эффективные средства при пятнистой лихорадке Скалистых гор — тетрациклин и хлорамфеникол, что проверено временем. Однако оба препарата плохо подходят для лечения детей, поскольку тетрациклин вызывает необратимое окрашивание зубов, а хлорамфеникол вызывает апластическую анемию (к счастью, редко). Недавние испытания (правда, вызывающие ряд сомнений) показали, что при монотерапии хлорамфениколом летальность существенно выше, чем при монотерапии тетрациклином, даже при учете других факторов, таких как тяжесть заболевания. Кроме того, хлорамфеникол для приема внутрь в США более не продается. У детей до 9 лет при пятнистой лихорадке Скалистых гор можно с успехом применить доксициклин. Это безопасно, поскольку вероятность окрашивания зубов прямо пропорциональна дозе доксициклина, а детям до 9 лет, как правило, повторные курсы лечения не требуются.

Лечение сульфаниламидами повышает риск осложнений и смертность, поэтому их назначать нельзя. Такие антибиотики, как пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды, неэффективны. Фторхинолоны и новые макролиды (азитромицин и кларитромицин) при пятнистой лихорадке Скалистых гор не испытывались.

Таким образом, при пятнистой лихорадке Скалистых гор следует использовать доксициклин внутрь или внутривенно (сначала назначают две дозы насыщения по 2,2 мг/кг с интервалом 12 ч, затем 2,2 мг/кг/сут внутрь или внутривенно в 2 приема; максимальная разовая доза 300 мг), тетрациклин внутрь (25–50 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 2 г) или хлорамфеникол внутривенно (50–100 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 3 г). Чтобы предотвратить рецидивы (особенно при рано назначенном лечении), продолжительность антибиотикотерапии должна быть не менее 2–4 дней от нормализации температуры тела, общая продолжительность — не менее 5 дней. Обычно при назначении любого из вышеперечисленных антибиотиков температура тела нормализуется в пределах 48 ч, поэтому общая продолжительность лечения, как правило, не достигает 10 дней.

Поддержание функции жизненно важных органов. В большинстве случаев пятнистая лихорадка Скалистых гор при адекватной антибиотикотерапии разрешается быстро и не требует госпитализации. В тяжелых случаях изредка необходима госпитализация в отделение интенсивной терапии. Особое внимание следует уделять гемодинамике, поскольку диффузное поражение микроциркулярного русла легких и поражение сосудов головного мозга легко усугубляются при развитии госпитальной пневмонии или отека мозга. Некоторые специалисты рекомендуют при менингоэнцефалите назначать глюкокортикоиды, однако контролируемых испытаний не проводилось.

Осложнения. Пятнистая лихорадка Скалистых гор может осложняться некардиогенным отеком легких из-за увеличения проницаемости микроциркуляторного русла легких, отеком мозга вследствие менингоэнцефалита и полиорганными поражениями (гепатит, панкреатит, холецистит, некроз эпидермиса и гангрена). Полиорганные поражения отчасти обусловлены васкулитом или совместным действием снижения кровотока и ишемии (острая почечная недостаточность). Отдаленные неврологические осложнения чаще возникают у больных с длительностью заболевания более 2 нед. Данные осложнения включают парапарезы, глухоту, периферическую невропатию, недержание мочи и кала, мозжечковые, вестибулярные и двигательные расстройства, а также дизартрию.

Прогноз. Несвоевременная диагностика и лечение — основные факторы, повышающие вероятность тяжелого течения и летального исхода. До того как была разработана антимикробная терапия пятнистой лихорадки Скалистых гор, летальность

достигала 10–40%. Согласно данным Центра по контролю заболеваемости, летальность стабилизировалась на уровне 2–7%, однако в Техасе с 1986 по 1996 г. летальность была более высокой — 8,5%. Существуют доказательства того, что диагностика, основанная только на серологических тестах, приводит к недооценке истинной летальности. Летальные исходы возникают, несмотря на доступность высокоэффективных антибиотиков, поэтому необходима высокая настороженность врача; при любом подозрении на пятнистую лихорадку Скалистых гор необходимо раннее и активное лечение. Позднее начало лечения, даже при использовании эффективных антибиотиков, может привести к необратимому поражению сосудов или внутренних органов, отдаленным осложнениям и смерти. Раннее начало лечения в неосложненных случаях сопровождается быстрым снижением температуры тела (в течение 1–3 дней) и выздоровлением в пределах 7–10 дней.

Профилактика. Вакцины не существует, поэтому, чтобы предупредить заражение, необходимо уничтожать клещей у собак, не посещать заселенные клещами леса, луга и т. п., носить защитную одежду, использовать репелленты на основе ДЭТА, тщательно осматривать детей, игравших в лесу или в поле.

Риск заражения также уменьшается, если быстро и полностью удалить клеща. Это связано с тем, что вирулентность находящихся в клеще риккетсий восстанавливается под воздействием тепла человеческого тела или крови не ранее, чем через несколько часов или дней. Вопреки распространенному мнению, аппликации вазелина, 70% изопропилового спирта или лака для ногтей, а также поднесение горящей спички не позволяют надежно удалить клеща у человека или животного. Чтобы безопасно удалить клеща, необходимо захватить пинцетом его ротовой аппарат вблизи кожи ребенка, а затем осторожно и не спеша потянуть, чтобы удалить и клеща полностью. После этого место укуса дезинфицируют. Нельзя раздавливать клещей, поскольку жидкости их тела могут быть заразными. Удаленного клеща помещают в спирт либо выбрасывают в унитаз и смывают, после чего тщательно моют руки. Принимать с профилактической целью антибиотики нельзя, поскольку тетрациклины и хлорамфеникол действуют на риккетсий бактериостатически, тем самым отдаляя начало заболевания и затушевывая клиническую картину.

278.2. МАРСЕЛЬСКАЯ ЛИХОРАДКА

Инфекция, вызываемая *R. conorii*, в зависимости от места возникновения получила разные названия: средиземноморская пятнистая лихорадка, марсельская лихорадка, кенийский клещевой тиф, индийский клещевой тиф. Это умеренно тяжелый риккетсиоз; возбудитель обладает тропностью к эндотелию, на месте его внедрения часто образуется струп.

Этиология. Марсельская лихорадка представляет собой генерализованную инфекцию, поражающую эндотелий, возбудителем которой служит *R. conorii*. Схожие заболевания распространены по всему миру; они вызываются схожими с *R. conorii* видами риккетсий, например, в России, Китае, Монголии и Пакистане — *R. sibirica*, в Японии — *R. japonica*, в Южной Африке — *R. africae* (см. табл. 278.1). Анализ антигенов и последовательностей ДНК этих риккетсий подтвердил их тесное родство с *R. rickettsii*.

Эпидемиология. *R. conorii* распространена широко и встречается в Индии, Пакистане, России, Грузии, Израиле, Эфиопии, Кении, Южной Африке, Марокко и на Украине.

На юге Европы заболеваемость марсельской лихорадкой, начиная с 1980 г., постепенно возрастает; в некоторых районах 11–26% населения имеют антитела к *R. conorii*. В бассейне Средиземного моря максимальная заболеваемость наблюдается в июле и августе, в других регионах — в теплое время года, когда активны клещи. Много подтвержденных случаев марсельской лихорадки зарегистрировано у туристов, возвратившихся из эндемичных районов, особенно у побывавших на сафари в местности с высокой травой и кустарником.

Передача. Заражение происходит при укусе коричневого собачьего клеща *R. sanguineus*, а также клещей родов *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Hyalomma* и *Ixodes*. Существует прямая зависимость между заболеваемостью марсельской лихорадкой, зараженными клещами и признаками инфекции у людей и собак. Это наводит на мысль о том, что разносчиками заболевания могут быть домашние собаки.

Патогенез. Морфологические изменения при марсельской лихорадке практически идентичны наблюдаемым при пятнистой лихорадки Скалистых гор, за исключением того, что на месте укуса клеща и внедрения риккетсий часто образуется

струп. Гистологически место укуса клеща характеризуется некрозом дермы и эпидермиса, а также образованием корочки. В окружающей дерме по ходу пораженных венул и капилляров располагается выраженная инфильтрация; инфильтраты состоят из лимфоцитов, гистиоцитов и единичных нейтрофилов. Иммуногистохимические методики позволяют выявить в очагах поражения эндотелиальные клетки, содержащие риккетсии. Остатки сосудов могут не определяться из-за выраженной инфильтрации и обширного некроза. Причиной некроза служит как непосредственно вызванный риккетсиями васкулит, так и выраженное местное воспаление. Риккетсии в данном месте могут легко проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, что ведет к диссеминации инфекции.

Клинические проявления. Характерны лихорадка, головная боль, миалгия и пятнисто-папулезная сыпь, которая возникает на 3–5-й день болезни. Примерно у 70% больных на месте укуса клеща появляется «черное пятно» (tache noire), которое сопровождается регионарным лимфаденитом. Ранее марсельская лихорадка считалась нетяжелым заболеванием, которое склонно к самоизлечению, однако у 6% больных она сопровождается серьезными расстройствами. В таких случаях клиническая картина напоминает пятнистую лихорадку Скалистых гор: пурпура, неврологические расстройства, дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, выраженная тромбоцитопения; летальность составляет 1,4–5,6%. Как и при пятнистой лихорадке Скалистых гор, особенно тяжелое течение отмечается у больных с недостаточностью Г-6-ФДГ или с такими сопутствующими заболеваниями, как алкогольное поражение печени или сахарный диабет.

Диагностика. Используются те же лабораторные исследования, что и при пятнистой лихорадке Скалистых гор. Так, диагноз можно поставить, выявив с помощью иммуногистохимических методик *R. conorii* в биоптатах кожи либо с помощью иммуноцитологических методик в циркулирующих эндотелиальных клетках (в последнем случае можно обнаружить и других возбудителей клещевых пятнистых лихорадок). Кроме того, используется посев (возбудитель наносят на однослойные культуры клеток с помощью центрифугирования). Применяется и серологическая диагностика: сыворотку крови больных в период выздоровления исследуют на антитела к риккетсиям клещевых пятнистых лихорадок. В США с успехом применяются реагенты для диагностики пятнистой лихорадки Скалистых гор, в Европе, Африке и Азии — для диагностики марсельской лихорадки.

Дифференциальная диагностика. Проводится с теми же заболеваниями, что и при пятнистой лихорадке Скалистых гор, а также с болезнями, сопровождающимися образованием единичного струпа (осповидный риккетсиоз, южноафриканский клещевой риккетсиоз, цуцугамуши). Недавно описанная риккетсия *R. africae* вызывает нетяжелую пятнистую лихорадку, при которой нередко образуется множество струпов; инфекции встречается в Африке, в том числе в местах, где распространена и марсельская лихорадка.

Лечение. При марсельской лихорадке с успехом применяются тетрациклин, доксициклин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, азитромицин и кларитромицин. Схемы лечения доксициклином, тетрациклином и хлорамфениколом не отличаются от используемых при пятнистой лихорадке Скалистых гор. Азитромицин назначают внутрь в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки, кларитромицин — внутрь 15 мг/кг/сут в 2 прием. Схемы лечения фторхинолонами для детей не разработаны. Тяжелых больных с неустойчивой гемодинамикой помещают в отделение интенсивной терапии.

Осложнения. Осложнения марсельской лихорадки сходны с таковыми пятнистой лихорадки Скалистых гор. Летальность составляет примерно 2%. Особо тяжелое течение марсельской лихорадки свойственно больным с сопутствующими заболеваниями, такими как недостаточность Г-6-ФДГ или сахарный диабет.

Профилактика. Поскольку заражение марсельской лихорадкой происходит при укусе клеща, меры по ее профилактике те же, что и при пятнистой лихорадке Скалистых гор. Вакцина не разработана.

278.3. ОСПОВИДНЫЙ РИККЕТСИОЗ

Возбудителем осповидного риккетсиоза служит *R. akari*, которая переносится мышиным клещом (*Allodermanyssus sanguineus*). Мыши, зараженные данным клещом, широко распространены в городах США, Европы и Азии. Эпидемиологические исследования показывают, что антитела к *R. akari* часто встречаются у городских жителей, однако оспо-

видный риккетсиоз обычно протекает нетяжело и нередко остается нераспознанным. В отличие от большинства риккетсиозов из группы пятнистых лихорадок при осповидном риккетсиозе преимущественно поражаются макрофаги.

Осповидный риккетсиоз получил такое название из-за сыпи, которая напоминает наблюдающуюся при оспе. Данная сыпь представляет собой стадию, предшествующую типичной для васкулотропных риккетсиозов пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи. Большинство больных жалуются на лихорадку с ознобами и головную боль. В 90% случаев на месте внедрения возбудителя имеется папула или язва, нередко с регионарным лимфаденитом. У некоторых больных на туловище, голове и конечностях возникает пятнисто-папулезная сыпь, которая затем превращается в везикулярную. Даже без лечения осповидный риккетсиоз завершается выздоровлением. Осложнения и летальные исходы редки.

ЛИТЕРАТУРА

Abramson J. S., Givner L. B. Rocky Mountain spotted fever. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 539–40.

Billings A. N., Rawlings J. A., Walker D. H. Tick-borne disease in Texas: A 10-year retrospective examination of cases. Tex Med 1998; 94: 66–76.

Centers for Disease Control and Prevention. Consequences of delayed diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children — West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 885–8.

Comer J. A., Tzianabos T., Flynn C. et al. Serologic evidence of rickettsialpox (*Rickettsia akari*) infection among intravenous drug users in inner-city Baltimore, Maryland. Am J Trop Med Hyg 1999; 60: 894–8.

Holman R. C., Paddock C. D., Curns A. T. et al. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: Evidence for superiority of tetracyclines for therapy. J Infect Dis 2001; 184: 1437–44.

Kass E. M., Szaniawski W. K., Levy H. et al. Rickettsialpox in a New York City Hospital, 1980 to 1989. N Engl J Med 1994; 331: 1612–7.

Thorner A. R., Walker D. H., Petri W. A. Rocky Mountain spotted fever. Clin Infect Dis 1998; 27: 1353–9.

Treadwell T. A., Holman R. C., Clarke M. J. et al. Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993–1996. Am J Trop Med Hyg 2000; 63: 21–6.

Walker D. H. Tick-transmitted infectious diseases in the United States. Annu Rev Public Health 1998; 19: 237–69.

Глава 279
Цуцугамуши

Цуцугамуши — распространенная во многих районах Восточного полушария инфекция, которая протекает с высокой лихорадкой. По последним сообщениям, природная устойчивость к доксициклину и другим антибиотикам затрудняет выбор антимикробной терапии. Есть также доказательства того, что цуцугамуши может тормозить репликацию ВИЧ.

Этиология. Возбудитель цуцугамуши — *Orientia tsutsugamushi*, которая отличается от риккетсий, вызывающих пятнистые лихорадки и тифы. В клеточной стенке *O. tsutsugamushi* нет ни липополисахарида, ни пептидогликана. Подобно остальным васкулотропным риккетсиям, *O. tsutsugamushi* размножается в эндотелии и вызывает васкулит — основное клинико-морфологическое проявление болезни. *O. tsutsugamushi* также поражает кардиомиоциты и макрофаги; связь этого с клиническими проявлениями вызывает ряд вопросов.

Эпидемиология. Ежегодно цуцугамуши заболевает около 1 млн человек, а более 1 млрд подвергается риску заражения. Основное число случаев регистрируется на Дальнем Востоке, в том числе в треугольнике, вершинами которого служат Корея, Пакистан и север Австралии. Помимо этих тропических и субтропических регионов цуцугамуши встречается в Японии, Приморье (дальневосточная часть России), Таджикистане, Непале и нетропической части Китая, включая Тибет. В остальных странах (в том числе в США) регистрируются привозные случаи цуцугамуши.

Передача. *O. tsutsugamushi* передается при укусах личинок краснотелковых клещей (главным образом, рода *Leptotrombidium*), которые служат одновременно и переносчиками и резервуаром инфекции. Трансовариальная передача (т. е. от зараженных клещей к их потомству) происходит легко, но передача инфекции от зараженных животных клещам затруднена, тем не менее роль грызунов в заражении клещей не была опровергнута. Выделено множество сероваров возбудителя, антигены некоторых обладают перекрестной реактивностью.

Патогенез. В патогенезе цуцугамуши много неясного. Последние исследования свидетельствуют о том, что процесс обусловлен диссемини-

рованной инфекцией эндотелиальных клеток, что подтверждается наличием диссеминированных очагов васкулита и периваскулярного воспаления в гистологических препаратах. Основной итог повреждения сосудов, по данным аутопсий, — кровотечения. Тем не менее весьма вероятно, что повреждение сосудов, запущенное риккетсиями, ведет к значительному росту проницаемости сосудов и нарушению кровотока; нарастающие иммунные и воспалительные реакции еще больше усугубляют ситуацию. В конечном итоге развивается тяжелая сосудистая недостаточность и повреждение органов, чаще всего головного мозга и легких (аналогичные нарушения наблюдаются и при других риккетсиозах).

Клинические проявления. Выделяют легкие и тяжелые формы цуцугамуши. Инкубационный период длится 6–21 день, после чего за счет размножения риккетсий в месте укуса образуется участок некроза, покрытый струпом и окруженный ободком гиперемии (выявляется менее чем у 50% больных). Как правило, цуцугамуши начинается с лихорадки и головной боли, иногда к ним присоединяются миалгия, кашель и желудочно-кишечные расстройства. Характерна регионарная или генерализованная лимфаденопатия. Менее чем у 50% больных появляется пятнисто-папулезная сыпь, которая захватывает туловище и конечности, реже кисти рук и лицо. Осложнения включают тяжелый менингоэнцефалит, миокардит, а также интерстициальная пневмония. Без лечения летальность достигает 30%.

Диагностика. В большинстве случаев диагноз подтверждают с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции или иммунопероксидазных реакций, в которых в качестве антигена используются различные серотипы *O. tsutsugamushi*. Дифференциальную диагностику проводят с другими риккетсиозами, туляремией, сибирской язвой, лихорадкой денге, лептоспирозом, брюшным тифом, малярией и инфекционным мононуклеозом.

Лечение. Назначают доксициклин внутрь или внутривенно (две дозы насыщения по 2,2 мг/кг с интервалом в 12 ч, затем 2,2 мг/кг/сут внутрь или внутривенно в 2 приема; максимальная разовая доза 300 мг), тетрациклин внутрь (25–50 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 2 г) либо хлорамфеникол внутривенно (50–100 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 3 г). При лечении хлорамфениколом необходимо поддерживать его концентрацию в сыворотке крови на уровне 10–30 мкг/мл. Лечение продолжают не менее 5 дней либо не менее 2–4 дней после нормализации температуры тела, в противном случае велик риск рецидива, особенно если лечение начато на ранних стадиях цуцугамуши. При использовании приведенных схем лечения температура, как правило, нормализуется в течение 48 ч, поэтому продолжительность лечения обычно составляет менее 10 дней.

Есть несколько сообщений о том, что могут возникать более вирулентные или устойчивые к доксициклину штаммы. Недавние клинических испытания показали, что в регионах с высокой распространенностью устойчивых к доксициклину штаммов можно с успехом использовать азитромицин, кроме того, рифампицин дает лучшие результаты, чем доксициклин. При тяжелом течении цуцугамуши и нарушениях гемодинамики больного нередко приходится помещать в отделение интенсивной терапии.

Осложнения. К тяжелым осложнениям цуцугамуши относятся пневмония, ОРДС, острая почечная недостаточность, миокардит, синдром, напоминающий токсический шок, и энцефаломиелит, которые могут привести к смерти.

Профилактика. Следует избегать личинок клещей, которые переносят *O. tsutsugamushi*. Следующий по результативности путь профилактики — ношение защитной одежды. Вакцина не разработана.

Литература

Pai H., Sohn S., Seong Y. et al. Central nervous system involvement in patients with scrub typhus. Clin Infect Dis 1997; 24: 436–40.

Silpapojakul K., Chupuppakam S., Yuthasompob S. et al. Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. Pediatr Infect Dis J1991; 10: 200–3.

Tsay R. W., Chang F. Y. Serious complications in scrub typhus. J Microbiol Immunol Infect 1998; 31: 240–4.

Wang C. L., Yang K. D., Cheng S. N. et al. Neonatal scrub typhus: A case report. Pediatrics 1992; 89: 965–8.

Watt G., Kantipong P., de Souza M. et al. HIV-1 suppression during acute scrub-typhus infection. Lancet 2000; 356: 475–9.

Watt G., Kantipong P., Jongsakul K. et al. Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand: A randomised trial. Lancet 2000; 356: 1057–1061.

Глава 280
Сыпные тифы

Возбудителем эндемического блошиного тифа служит *Rickettsia typhi*, а сыпного тифа — *R. prowazekii*. *R. typhi* передается блохами, а *R. prowazekii* — с испражнениями платяных вшей. Общепризнано, что *R. prowazekii* — самая вирулентная из риккетсий, поэтому сыпной тиф даже при лечении сопровождается высокой летальностью. Эндемический блошиный тиф протекает умеренно тяжело; возможно, доля недиагностированных случаев при этой инфекции одна из самых высоких в мире. Геном *R. prowazekii* полностью расшифрован, в результате чего недавно появился ряд сообщений, которые были посвящены генам, необходимым для облигатного внутриклеточного существования бактерий.

280.1. ЭНДЕМИЧЕСКИЙ БЛОШИНЫЙ ТИФ

Этиология. Возбудителем эндемического блошиного тифа служит *Rickettsia typhi*, которая циркулирует между блохами и крысами или опоссумами. Трансовариальная передача (от зараженных блох потомству) наблюдается редко, поэтому для сохранения инфекции ее возбудитель должен передаваться от блох к незараженным млекопитающим, у которых развивается преходящая бактериемия; от млекопитающих в этот период возбудитель передается незараженным блохам.

Недавно была выделена новая риккетсия, которая вызывает инфекцию, сходную с эндемическим блошиным тифом (она получила название калифорнийский крысиный тиф, или тиф кошачьих блох). Заболеваемость особенно велика на юге Техаса, но и во всем мире данная инфекция диагностируется все чаще. Возбудитель получил название *R. felis*, генетически он близок к риккетсиям, вызывающим пятнистые лихорадки. Частота трансовариальной передачи *R. felis* у кошачьих блох очень велика.

Эпидемиология. Эндемический блошиный тиф распространен по всему миру, особенно в портовых городах, находящихся в теплом климате. В таких городах создаются благоприятные условия для циркуляции возбудителя между крысиными блохами (*Xenopsylla cheopis*) и крысами (*Rattus spp.*). Пик заболеваемости приходится на время, когда число крыс особенно велико, — весна, лето и осень. В США эндемический блошиный тиф наиболее распространен на юге Техаса и юге Калифорнии, однако спорадические случаи регистрируются и в остальных штатах. В прибрежных районах Техаса большинство случаев заболевания регистрируется с марта по июнь и связано с опоссумами, кошками и кошачьими блохами (*Ctenocephalides felis*). Эпидемиологические исследования выявили частую встречаемость антител к *R. typhi* у городских жителей юго-востока США, поэтому в данных городах педиатры должны всегда помнить об эндемическом блошином тифе.

Передача. Человека заражается, когда испражнения блохи, в которых содержатся риккетсии, попадают в ранку от ее укуса.

Патогенез. *R. typhi* относится к васкулотропным риккетсиям, поэтому патогенез эндемического блошиного тифа во многом повторяет таковой пятнистой лихорадки Скалистых гор (см. гл. 293.1). Во время кормления блоха испражняется и содержащие *R. typhi* испражнения попадают на кожу. Чаще всего человек заражается при расчесывании места укуса — испражнения блохи при этом втираются в ранку от укуса. Риккетсии вначале размножаются в месте своего внедрения, а затем распространяются по всему организму и внедряются в эндотелий сосудов. Как и возбудители пятнистых лихорадок, *R. typhi* заражают эндотелиальные клетки, однако они слабо полимеризируют актин для внутриклеточного передвижения. Возможно также, что *R. typhi*, накапливаясь в больших количествах в цитоплазме эндотелиальных клеток, вызывают их механическое повреждение и лизис. Вслед за повреждением эндотелия в очаге появляются лейкоциты, и развивается васкулит. В инфильтратах содержится множество эффекторных клеток, в том числе макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины, а также CD4, CD8 и NK-лимфоциты, которые продуцируют цитокины (например, ИФН-γ) или участвуют в клеточных иммунных реакциях. Размножение риккетсий подавляется за счет различных механизмов: опосредованных цитокинами, зависимых и не зависимых от NO.

Морфологические изменения обусловлены системным васкулитом, развившимся в ответ на присутствие риккетсий внутри эндотелиальных клеток, и включают интерстициальную пневмонию, интерстициальный нефрит, миокардит, менингит

и легкий гепатит с перипортальными лимфогистиоцитарными инфильтратами. Васкулит и воспаление могут привести к полиорганной недостаточности.

Клинические проявления. Эндемический блошиный тиф — умеренно тяжелая инфекция, клиническая картина которой напоминает проявления пятнистых лихорадок. У детей эндемический блошиный тиф в целом протекает легко. Инкубационный период составляет 1–2 нед. Начальные проявления обычно неспецифичны, чаще всего это лихорадка неясного происхождения. Типичные для пятнистых лихорадок симптомы у детей с эндемичным брюшным тифом встречаются реже: так, сыпь наблюдается у 48–80% больных, миалгия — у 29–57%, рвота — у 29–45%, кашель — у 15–40%, головная боль — у 19–77%, диарея или боль в животе — у 10–40%. У взрослых часто наблюдаются признаки поражения ЦНС: светобоязнь, оглушенность, ступор, кома, судороги, менингизм и атаксия. У детей ситуация противоположная: данные признаки имеются менее чем у 17% госпитализированных и менее чем у 6% амбулаторных больных. Петехиальная сыпь выявляется не более чем у 13% детей, чаще сыпь пятнистая или пятнисто-папулезная, локализуется на туловище и конечностях. Изредка сыпь распространяется на подошвы и ладони.

Диагностика. Как и при пятнистых лихорадках, несвоевременная диагностика и лечение увеличивают частоту осложнений и летальность, поэтому эндемический блошиный тиф необходимо диагностировать по клинической картине. В отдельных случаях, когда больные поступают с клинической картиной фарингита, гепатита, гастроэнтерита или сепсиса, круг диагностического поиска очень широк.

Лабораторные изменения неспецифичны, однако иногда и они помогают поставить диагноз. Так в 36–40% случаев имеется лейкопения с умеренным сдвигом влево, в 43–60% — выраженная тромбоцитопения, в 20–66% — гипонатриемия, в 46–87% — гипоальбуминемия, в 82% случаев повышен уровень АсАТ, в 38% — АлАТ. Азот мочевины крови обычно повышается вследствие преренальной ОПН.

Диагноз обычно подтверждается на стадии выздоровления при исследовании сывороток с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. В настоящее время изучается ПЦР с нуклеиновыми кислотами риккетсий (материалом для исследования служит кровь в острую фазу инфекции), посев на риккетсии в однослойных культурах клеток, а также иммуногистохимические методы исследования биоптатов кожи.

Лечение. Для лечения эндемического блошиного тифа используют тетрациклины или хлорамфеникол приблизительно по тем же схемам, что и при пятнистой лихорадке Скалистых гор. Контролируемых испытаний прочих антибактериальных средств не проводилось. Тем не менее есть данные об успешном лечении эндемического блошиного тифа ципрофлоксацином, кроме того, согласно экспериментам *in vitro*, минимальные подавляющие *R. typhi* концентрации азитромицина и кларитромицина легко достижимы.

Рекомендуются следующие схемы лечения: доксициклин внутрь или внутривенно (2,2 мг/кг/сут в 2 приема; максимальная разовая доза 300 мг), тетрациклин внутрь (25–50 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 2 г) либо хлорамфеникол внутривенно (50–100 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 3 г). Чтобы избежать рецидива, лечение, особенно если оно начато рано, необходимо продолжать минимум 5 дней либо не менее 2–4 дней после нормализации температуры тела.

Поддержание функции жизненно важных органов. Несмотря на то, что эндемический блошиный тиф в целом протекает нетяжело, 7% детей приходится помещать в отделения интенсивной терапии для лечения таких осложнений, как менингоэнцефалит или ДВС-синдром. Как и при других риккетсиозах с выраженным системным васкулитом, необходим внимательный контроль за гемодинамикой, чтобы избежать отека легких или мозга.

Осложнения. У детей эндемический блошиный тиф, как правило, протекает без осложнений. Тем не менее описаны рецидивы инфекции, ступор, отек лица, обезвоживание и менингоэнцефалит.

Профилактика. Важнейшим компонентом борьбы с эндемическим блошиным тифом является уничтожение резервуара инфекции — крыс и крысиных блох. Кроме того, было установлено, что важным резервуаром и переносчиком могут быть кошачьи блохи. Присутствие кошек и кошачьих блох в городах и пригородах, где они тесно контактируют с людьми, вызывает все большую обеспокоенность.

280.2. СЫПНОЙ ТИФ

Этиология. Возбудителем сыпного (эпидемического сыпного, сыпного вшиного) тифа, а также его рецидивной формы, болезни Брилла–Цинссера, служит *R. prowazekii*. Долгое время единственным резервуаром *R. prowazekii* считался человек. Недавно был установлен еще один резервуар — белки-летяги, что заставляет предположить циркуляцию возбудителя между мелкими грызунами и их эктопаразитами. *R. prowazekii* — самая патогенная из риккетсий. Она накапливается в очень больших количествах в эндотелиальных клетках, приводя к их механическому разрыву. Считается, что в геноме *R. prowazekii* отсутствуют функциональные гены и что она адаптирована к жизни внутри клеток. Четких доказательств родства *R. prowazekii* с митохондриями эукариотических клеток не получено.

Эпидемиология. Сыпной тиф чаще встречается зимой или весной, а также при плохом соблюдением гигиены — при скученном проживании, нищете, во время войн, голода и междоусобицы. Было доказано, что причиной спорадического, нетяжелого заболевания, напоминающего сыпной тиф, тоже служит *R. prowazekii*. Прослеживается связь подобных случаев с белками-летягами, которые служат убежищем для инфицированных вшей или блох. Штаммы *R. prowazekii*, выделенные от белок-летяг, генетически отличаются от штаммов, выделенных во время вспышек сыпного тифа.

Большая часть случаев сыпного тифа в 1981–1997 гг. была спорадической, тем не менее были зарегистрированы вспышки в Африке (Эфиопии, Нигерии, Бурунди), Мексике, Центральной и Южной Америке, восточной Европе, Афганистане, России, северной Индии и Китае. Так, в Бурунди в 1993 г. разразилась гражданская война, и из 764 334 беженцев было выявлено около 35 000 больных сыпным тифом.

Передача. Платяная вошь (*Pediculus humanus* подвид *corporis*) заражается при питании на человеке, в крови которого присутствуют риккетсии. Проглоченные вошью риккетсии размножаются в эпителии ее кишечника, выделяются с испражнениями, а затем проникают в организм человека через поврежденную кожу, конъюнктивы, изредка при вдыхании выделений вшей, засохших на одежде, постельном белье или мебели.

Клинические проявления. У детей сыпной тиф протекает в легкой и тяжелой формах. Инкубационный период обычно менее 14 дней. Характерна лихорадка, резкая головная боль, боль при пальпации живота и сыпь. Ознобы возникают у 82% больных, миалгия — у 70%, артралгия — у 70%, потеря аппетита — у 48%, сухой кашель — у 38%, головокружение — у 35%, светобоязнь — у 33%, тошнота — у 32%, боль в животе — у 30%, звон в ушах — у 23%, запор — у 23%, менингизм — у 17%, нарушение зрения — у 15%, рвота — у 10%, диарея — у 7%. Тем не менее во время недавних вспышек сыпного тифа в Африке сыпь обнаруживалась реже (25% случаев), а делирий и кашель, вызванный пневмонитом, — чаще (81 и 70% случаев соответственно). Сыпь вначале розовая, бледнеет при надавливании. У $^1/_3$ больных преимущественно на туловище появляются красные пятна, цвет которых не изменяется при надавливании, и петехии. До открытия антибиотиков сыпной тиф часто сопровождался симптомами поражения ЦНС: делирий (48%), кома (6%) или эпилептические припадки (1%). Летальность во время вспышек колебалась от 3,8 до 20%.

Болезнь Брилла–Цинссера — редкая форма сыпного тифа, которая возникает спустя месяцы или годы после первичной инфекции. Когда риккетсии поступают в кровь, больной может передать инфекцию вшам.

Лечение. При сыпном тифе и тифе белок-летяг (тифе диких животных) применяются те же схемы лечения, что и при эндемическом блошином тифе: доксициклин внутрь или внутривенно (2,2 мг/кг/сут в 2 приема; максимальная разовая доза 300 мг), тетрациклин внутрь (25–50 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 2 г) либо хлорамфеникол внутривенно (50–100 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 3 г). Чтобы избежать рецидива, лечение, особенно если оно начато рано, необходимо продолжать минимум 5 дней либо не менее 2–4 дней после нормализации температуры тела. Существует достаточно доказательств того, что для излечения достаточно однократного приема 200 мг доксициклина.

Профилактика. В случае эпидемии необходимо сразу же уничтожить переносчиков с помощью инсектицидов. При сыпном тифе лечение антибиотиками и борьба со вшами прерывают передачу инфекции, снижают ее распространенность среди людей и смягчают последствия вспышки. Пыль, содержащая выделения инфицированных вшей, способна вызывать заражение, поэтому следует избегать ее вдыхания.

ЛИТЕРАТУРА

Bernabeu-Wittel M., Pachon J., Alarcon A. et al. Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: A 17-year study in the south of Spain. Arch Intern Med 1991; 159: 872–6.

Dumler J. S. Murine typhus. Semin Pediatr Infect Dis 1994; 5: 137.

Fergie J. E., Purcell K., Wanat D. Murine typhus in South Texas children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 535–8.

Marshall G. S. Tick-Borne Infections in Children Study (TICS) Group: *Rickettsia typhi* seroprevalence among children in the Southeast United States. Pediatr Infect Dis J 2000; 9: 1103–4.

Massung R. F., Davis L. E., Slater K. et al. Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States. Clin Infect Dis 2001; 32: 979–82.

Raoult D., Ndihokubwayo J. B., Tissot-Dupont H. et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 1998; 352: 353–8.

Silpapojakul K., Chupuppakam S., Yuthasompob S. et al. Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 2000–3.

Tarasevich I., Rydkina E., Raoult D. Outbreak of epidemic typhus in Russia. Lancet 1998; 352: 1151.

Whiteford S. F., Taylor J. P., Dumler J. S. Clinical, laboratory, and epidemiologic features of murine typhus in 97 Texas children. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 396–400.

Глава 281
Эрлихиоз и анаплазмоз

Этиология. В 1987 г. при обследовании тяжелобольного с подозрением на пятнистую лихорадку Скалистых гор, в цитоплазме его лейкоцитов (в основном, моноцитов) были обнаружены скопления бактерий, окруженных мембраной. Оказалось, что возбудитель данной инфекции, а также сходных случаев, в которых серологические исследования не смогли подтвердить диагноза пятнистой лихорадки Скалистых гор, близок к патогенным для собак бактериям рода *Ehrlichia*. В 1990 г. была получена культура нового возбудителя, названного *Ehrlichia chaffeensis*, и было определено, что он служит основным возбудителем эрлихиоза у человека. Эпидемиологические исследования показали, что в некоторых районах антитела к *E. chaffeensis* встречаются чаще, чем к *R. rickettsii*, и что заражение очень часто связано с укусом клеща.

В 1994 г. было обнаружено, что сходный вид эрлихий образует морулы только в нейтрофилах. Серологические исследования показали, что антитела у таких больных не реагируют с *E. chaffeensis*, но дают реакции с *E. phagocytophila* и *E. equi* — эрлихиями, которые прежде считались патогенными лишь для жвачных и лошадей соответственно. Кроме того, в крови многих больных были обнаружена ДНК указанных видов эрлихий. В 1996 г. удалось получить культуру возбудителя *in vitro*, а в 2001 г. на основании генетических исследований было установлено, что данный возбудитель, а также *E. phagocytophila* и *E. equi* представляют собой один вид. Этот вид был отнесен к роду *Anaplasma* и получил название *Anaplasma phagocytophilum*.

В 1996 г. было установлено, что часть эрлихиозов у человека, возбудителем которых ранее считалась *E. chaffeensis*, на самом деле вызывается *Ehrlichia ewingii* — бактерией, патогенной для нейтрофилов собак. *E. ewingii* изредка удается выделить из нейтрофилов крови человека, она дает перекрестные серологические реакции с *E. chaffeensis*. Инфекция обычно протекает нетяжело, болеют дети и взрослые с иммуносупрессией, в том числе перенесшие трансплантацию органов и ВИЧ-инфицированные. Культивировать *E. ewingii in vitro* пока не удалось.

Все подобные инфекции называются ***эрлихиозами***, несмотря на то что не все их возбудители относятся к роду *Ehrlichia*. *E. chaffeensis* поражает преимущественно моноциты, поэтому вызываемая ей инфекция получила название ***человеческого моноцитарного эрлихиоза***. Инфекция, возбудителем которой служит *Anaplasma phagocytophilum*, именовалась ***гранулоцитарным эрлихиозом***, но недавно она получила название ***человеческого анаплазмоза***. Заболевание, вызываемое *E. ewingii*, называют по-разному, в том числе ***эрлихиозом ewingii***.

Все эти бактерии в настоящее время выделены в семейство Anaplasmataceae. Многие характеристики у них одинаковы, включая путь передачи — укус клеща. Следует заметить, что относящаяся к тому же семейству *Neorickettsia* (прежнее название *Ehrlichia*) *sennetsu* редко вызывает заболевания человека и не переносится клещами. Все перечисленные возбудители — это мелкие полиморфные грамотрицательные бактерии, которые являются облигатными внутриклеточными паразитами. *E. chaffeensis* индуцирует повторный цикл рецепторов эндосомы, чтобы избежать сли-

яния фагосомы и лизосом. В результате создаются условия для роста в цитоплазме агрегата бактерий, названного морулой. О вакуолях, в которых размножаются *A. phagocytophilum* и *E. ewingii*, известно мало. Данные бактерии патогенны для клеток крови млекопитающих, причем каждый вид обладает тропностью к определенному виду клеток: *E. chaffeensis* и *N. sennetsu* инфицируют моноциты, *A. phagocytophilum* и *E. ewingii* — нейтрофилы. Инфекция нарушает функции клеток макроорганизма, причем обычно ее выраженность непропорционально мала по сравнению с тяжестью вызванной ей патологии. Соответственно, накапливается все больше данных о том, что многие клинические проявления любых эрлихиозов частично обусловлены иммунным и воспалительным ответом макроорганизма.

Эпидемиология. *E. chaffeensis* встречается в юго-западных, центральных южных и средних атлантических штатах (напоминает распространенность возбудителя пятнистой лихорадки Скалистых гор). Хотя о сходных заболеваниях, подтвержденных серологически, сообщалось в Европе, Африке и на Дальнем Востоке, других сведений о наличии моноцитарного эрлихиоза за пределами Северной Америки нет. Анаплазмоз — наиболее часто диагностируемая разновидность эрлихиозов. В основном он встречается в северо-западных и северных средневосточных штатах, а также обнаружен на севере Калифорнии, в штатах среднеатлантического побережья, а также во многих районах Европы, что указывает на широкую распространенность *A. phagocytophilum*. Заболевания, вызванные *E. ewingii*, обнаруживается исключительно в тех же районах, где присутствует *E. chaffeensis*; вероятно, это связано с общим переносчиком — клещами.

Средний возраст больных эрлихиозами превышает 42 года, однако выявлены и многочисленные случаи этих инфекций среди детей. Об эпидемиологии инфекции *E. ewingii* известно мало. При всех эрлихиозах четко прослеживается связь с клещами и их укусами. Большинство случаев регистрируется с мая по сентябрь, однако у анаплазмоза есть второй пик заболеваемости (с конца октября по декабрь), что связано с активностью взрослых клещей вида *Ixodes scapularis* в это время.

Передача. *E. chaffeensis* и *E. ewingii* преимущественно переносятся клещами вида *Amblyomma americanum*. Участие других переносчиков, например собачьего клеща (*Dermacentor variabilis*), не доказано, однако оно объясняет заражение моноцитарным эрлихиозом за пределами ареала *A. americanum*. Переносчиками *A. phagocytophilum* служат иксодовые клещи: на востоке США — олений клещ (I. *scapularis*), на западе США — *I. pacificus*, в Европе — овечий клещ (*I. ricinus*), в Евразии — вероятно, *I. persulcatus*.

В природе существование *Ehrlichia spp.* и *Anaplasma spp.* поддерживается, в основном, за счет циркуляции между млекопитающими и клещами, поскольку трансовариальная передача данных бактерий невозможна. Главным резервуаром для *E. chaffeensis* служит белохвостый олень (*Odocoileus virginianus*), который в изобилии водится во многих штатах. Резервуар *A. phagocytophilum* в восточных штатах — вероятно, белоногий олений хомячок (*Peromyscus leucopus*), однако накапливается все больше данных о том, что резервуаром также могут быть олени и домашние жвачные животные. Приведенные факты говорят о том, что для обеспечения передачи возбудителя необходима персистирующая инфекция млекопитающих. Так, давно известно о такой инфекции у собак, вызванной *E. canis*, у жвачных, вызванной *A. phagocytophilum*, и у других животных, вызванных другими видами эрлихий. Хотя *E. chaffeensis* и *A. phagocytophilum* способны вызывать персистирующую инфекцию у животных, у человека это встречается редко.

Патогенез. Несмотря на то что клиническая картина эрлихиозов часто сходна с пятнистой лихорадкой Скалистых гор, васкулит наблюдается редко. При гистологическом исследовании обнаруживается диффузная, однако умеренно выраженная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, изредка апоптоз гепатоцитов, гиперплазия купферовских клеток, легкий лобулярный гепатит, гистиоцитарные инфильтраты в селезенке, лимфатических узлах и костном мозге (в единичных случаях — гистиоциты, внутри которых находятся фагоцитированные эритроциты), гранулемы печени и костного мозга (при моноцитарном эрлихиозе), а также гиперплазия кроветворных клеток, принадлежащих к одной или нескольким линиям дифференцировки.

Патогенез эрлихиозов изучен плохо, однако гистологические изменения свидетельствуют о диффузной активации моноцитов и макрофагов, а также о чрезмерной стимуляции иммунного ответа и воспалительных реакций. Такая активация приводит к умеренной или тяжелой лейкопении и тромбоцитопении, несмотря на гиперплазию

костного мозга. Смерть часто наступает от массивного кровотечения или вторичной инфекции. Механизм повреждения печени и других органов неизвестен, однако, по-видимому, он не связан с прямым повреждающим действием возбудителя. Не получило также объяснения наблюдаемое при тяжелом эрлихиозе диффузное повреждение альвеол, которое приводит к ОРДС (данный синдром, вероятно, тоже не связан с прямым повреждением тканей эрлихиями). Моноцитарный эрлихиоз может сопровождаться менингоэнцефалитом, при этом в СМЖ наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз. При анаплазмозе менингоэнцефалит развивается редко.

Клинические проявления. Моноцитарный эрлихиоз, анаплазмоз и эрлихиоз ewingii вызываются разными бактериями, однако их клинические проявления сходны. Существует множество подробных описаний различных по тяжести эрлихиозов у детей, в том числе по одному летальному исходу при моноцитарном эрлихиозе и анаплазмозе. Число случаев эрлихиоза, вызванного *E. ewingii*, у детей недостаточно для его полной характеристики. Инкубационный период после контакта с клещом или его укуса составляет от 2 дней до 3 нед. Почти у $^1/_4$ больных укус клеща выявить не удается. Как правило, проявления эрлихиозов неспецифичны: лихорадка и головная боль. Большинство больных также жалуются на миалгию, отсутствие аппетита и тошноту или рвоту. У детей, в отличие от взрослых, примерно в 66% случаев наблюдается сыпь, чаще пятнистая или пятнисто-папулезная, хотя могут возникать и петехии. Также встречается светобоязнь и конъюнктивит, редко — фарингит и лимфаденопатия.

При физикальном обследовании часто обнаруживается гепатоспленомегалия, а также мезосистолический шум. Изредка в СМЖ выявляется плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов и моноцитов — признак менингоэнцефалита. Менингоэнцефалит — серьезное осложнение, которое гораздо чаще встречается при моноцитарном эрлихиозе, чем при анаплазмозе. К нечастым проявлениям эрлихиозов относится также артрит или артралгия, которые могут привести к ошибочной диагностике болезни Лайма или менингококкового сепсиса.

Обычно эрлихиоз длится 4–12 дней, в большинстве описанных случаев требовалась госпитализация. Доказанные случаи появления антител в отсутствие ярких клинических проявлений несомненно указывают на существование бессимптомных и стертых форм эрлихиозов. Явные клинические проявления эрлихиоза, вызванного *E. ewingii*, у детей редки, тем не менее у взрослых клиническая картина этой болезни очень близка к моноцитарному эрлихиозу.

Диагностика. Как и при пятнистой лихорадке Скалистых гор, несвоевременная диагностика и лечение повышают вероятность осложнений и летальности, поэтому диагноз ставится клинически. Поскольку моноцитарный эрлихиоз и анаплазмоз могут привести к смерти, лечение необходимо начинать сразу, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза.

Для моноцитарного эрлихиоза у детей характерна лейкопения (58–72%), лимфопения (75–78%) и тромбоцитопения (80–92%). Тем не менее возможен и лейкоцитоз. У взрослых панцитопения обычно сочетается с нормальной или повышенной клеточностью костного мозга. Интересно, что почти у 75% больных с доказанным моноцитарным эрлихиозом в трепанобиоптатах были обнаружены гранулемы, в то время как при анаплазмозе гранулемы отсутствовали. Доказательством гепатита, легкого или тяжелого, служит частое (83–91%) повышение активности аминотрансфераз. Гипонатриемия возникает редко. При тяжелом течении эрлихиозов у детей может развиться ОПН той или иной тяжести, которая проявляется ростом сывороточной концентрации креатинина и азота мочевины. В отдельных случаях появляются признаки ДВС-синдрома: удлинение АЧТВ и ПВ, а также гипофибриногенемия.

Первым детям с моноцитарным эрлихиозом предположительный диагноз был поставлен на основании того, что в лейкоцитах присутствовали типичные морулы (рис. 281.1, *А*). Однако подобные находки играют в диагностике моноцитарного эрлихиоза незначительную роль, поскольку они слишком редки. При анаплазмозе, напротив, у 20–60% больных та или иная часть (1–40%) нейтрофилов содержит типичные морулы (рис. 281.1, *Б*). Данные инфекции различают по результатам ПЦР (амплификации подвергаются видоспецифичные последовательности ДНК) либо по антителам к *E. chaffeensis* или *A. phagocytophilum*.

Современные диагностические критерии моноцитарного эрлихиоза включают наличие соответствующей клинической картины и сероконверсию с титром антител более 1:64, а при однократном

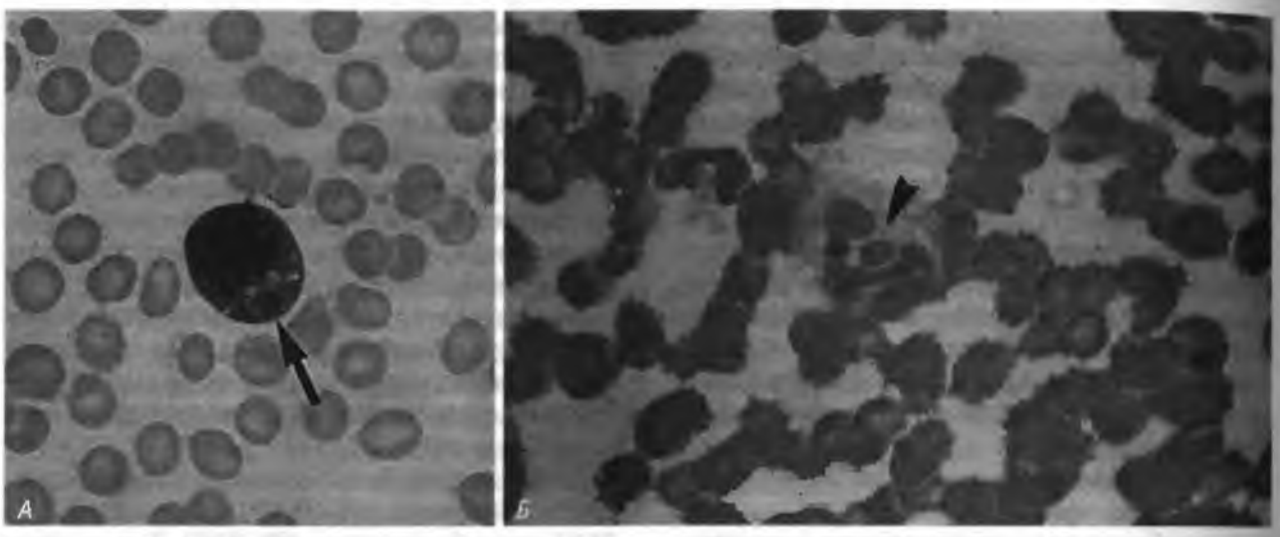


Рис. 281.1. Мазки крови больных моноцитарным и гранулоцитарным эрлихиозом. Морфология *Ehrlichia chaffeensis* и *Anaplasma phagocytophilum* сходна, однако эти возбудители отличаются серологически и генетически. Окраска по Райту, ×1200. См. также цветную вкладку:

А — моноцит с морулой (*длинная стрелка*), в которой содержится *Ehrlichia chaffeensis*; *Б* — нейтрофил с морулой (*короткая стрелка*), в которой содержится *Anaplasma phagocytophilum*

измерении (обычно в период выздоровления) — титр антител, превышающий 1:128. Аналогично подтверждением диагноза анаплазмоза считается сероконверсия либо высокий титр антител к *A. phagocytophilum* при однократном измерении. В некоторых лабораториях эту бактерию называют возбудителем гранулоцитарного эрлихиоза или *E. equi*. Антитела, образующиеся при эрлихиозе ewingii, в обычных серологических исследованиях перекрестно реагируют с *E. chaffeensis*; диагноз можно подтвердить с помощью ПЦР либо по сочетанию морул в нейтрофилах и высокого титра антител к *E. chaffeensis* (по меньшей мере, в 4 раза превышающего титр антител к *A. phagocytophilum*). При анаплазмозе частота положительных серологических реакций на *E. chaffeensis* достигает 15%, поэтому необходимо проводить реакции с антигенами как *E. chaffeensis*, так и *A. phagocytophilum*. В острую фазу болезни, когда специфические антитела могут не определяться, используют амплификацию специфичных для *E. chaffeensis* или *A. phagocytophilum* последовательностей ДНК с помощью ПЦР (чувствительность составляет 50–86%). Как *E. chaffeensis*, так и *A. phagocytophilum* растут в культурах клеток, однако это занимает слишком много времени.

Дифференциальная диагностика. Проявления эрлихиозов неспецифичны, поэтому их могут имитировать другие трансмиссивные болезни, такие как пятнистая лихорадка Скалистых гор, туляремия, бабезиоз, болезнь Лайма, эндемический блошиный тиф, возвратный тиф и колорадская клещевая лихорадка. Иногда приходится исключать средний отит, стрептококковый фарингит, инфекционный мононуклеоз, болезнь Кавасаки, эндокардит, вирусные инфекции, гепатит, лептоспироз, Ку-лихорадку, васкулиты и диффузные болезни соединительной ткани, а также лейкозы. Если наиболее яркими проявлениями служат сыпь и ДВС-синдром, необходимо исключить бактериальный сепсис (в том числе менингококковый) и токсический шок. При развитии менингоэнцефалита проводят дифференциальную диагностику с инфекциями, вызванными энтеровирусами и ВПГ, бактериальным менингитом и пятнистой лихорадкой Скалистых гор. При развитии тяжелой дыхательной недостаточности следует исключить пневмонию (бактериальную, вирусную или грибковую).

Лечение. При эрлихиозах эффективны тетрациклины, особенно доксициклин. Улучшение у большинства больных наступает в течение 48 ч.

Исследования *in vitro* показали, что МПК хлорамфеникола для *E. chaffeensis* и *A. phagocytophilum* превышает его безопасный уровень в крови. Таким образом, рекомендуется назначить доксициклин на непродолжительное время. Применение доксициклина безопасно даже у детей до 9 лет, поскольку вероятность окрашивания зубов прямо пропорциональна дозе, а повторные курсы доксициклина требуются очень редко. Информации об альтернативных схемах лечения мало, тем не менее *E. chaffeensis* и *A. phagocytophilum* оказались чувствительными *in vitro* к рифампицину и данный антибиотик был с успехом использован для лечения беременных с анаплазмозом.

При тяжелом либо осложненном моноцитарном эрлихиозе или анаплазмозе рекомендуется назначить доксициклин внутрь или внутривенно (две дозы насыщения по 2,2 мг/кг с интервалом 12 ч, затем 2,2 мг/кг/сут в 2 приема; максимальная разовая доза 300 мг). При нетяжелых эрлихиозах от доз насыщения можно отказаться. Используют также тетрациклин внутрь (25–50 мг/кг/сут в 4 приема; максимальная суточная доза 2 г). Лечение продолжают не менее 5 дней либо минимум 2–4 дня после нормализации температуры тела.

Прочие антибиотики широкого спектра, включая пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и макролиды, бесполезны. *A. phagocytophilum* нечувствительна к азитромицину. Рифампицин *in vitro* активен как против *A. phagocytophilum*, так и *E. chaffeensis*. Кроме того, *in vitro* активность против *A. phagocytophilum* проявляют фторхинолоны; у *E. chaffeensis* к ним имеется природная устойчивость. Ретроспективный анализ показывает, что триметоприм/сульфаметоксазол может утяжелять течение заболевания.

Осложнения. От моноцитарного эрлихиоза погиб один ребенок. Вначале преобладало поражение легких с дыхательной недостаточностью, которое осложнилось госпитальной бактериальной пневмонией. О таком течении (тяжелое поражение легких, которое приводит к диффузному повреждению альвеол и ОРДС, и вторичные госпитальные или оппортунистические инфекции) моноцитарного эрлихиоза и анаплазмоза у взрослых хорошо известно. От анаплазмоза погиб тоже один ребенок. Заболевание длилось 3 нед. Наблюдалась лихорадка, тромбоцитопения и лимфаденопатия, в связи с чем предполагался гемобластоз. К тяжелым осложнениям эрлихиозов также относятся синдром, напоминающий токсический шок, менингоэнцефалит со стойкими неврологическими нарушениями, плечевая плексопатия, миокардит, рабдомиолиз и ОПН. Риск фульминантной инфекции повышен у больных с иммуносупрессией (например, ВИЧ-инфицированные, получающие высокие дозы глюкокортикоидов или противоопухолевую химиотерапию, перенесшие трансплантацию органов).

Профилактика. Моноцитарный эрлихиоз, анаплазмоз и эрлихиоз ewingii переносятся клещами, поэтому любая деятельность, которая повышает вероятность контакта с клещами, увеличивает риск. Чтобы снизить риск моноцитарного эрлихиоза и анаплазмоза, следует избегать мест обитания клещей, использовать защитную одежду светлых цветов, распылять на нее репелленты против клещей; после выхода из мест обитания клещей необходимо тщательно осмотреть все тело и немедленно удалить клещей. Время от прикрепления клеща до внедрения в организм инфекции может не превышать 4 ч, поэтому всех обнаруженных клещей следует немедленно удалять. Роль медикаментозной профилактики эрлихиозов не изучена.

Литература

Arav-Boger R., Knepp J. H., Walls J. J. et al. Human monocytic ehrlichiosis in a child with leukemia. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 173–5.

Berry D. S., Miller R. S., Hooke J. A. et al. Ehrlichial meningitis with cerebrospinal fluid morulae. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 552–5.

Buller R. S., Arens M., Hmiel S. P. et al. *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. N Engl J Med 1999; 341: 148–55.

Dumler J. S., Dey C., Meier F. et al. Human monocytic ehrlichiosis: A potentially severe disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 847–9.

Horowitz H. W., Kilchevsky E., Haber S. et al. Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. N Engl J Med 1998; 339: 375–8.

Ijdo J. W., Meek J. I., Carter M. L. et al. The emergence of another tick-borne infection in the 12-town area around Lyme, Connecticut: Human granulocytic ehrlichiosis. J Infect Dis 2000; 181: 1388–93.

Jacobs R. F., Schutze G. E. Ehrlichiosis in children. J Pediatr 1997; 131: 184–92.

Peters T. R., Edwards K. M., Standaert S. M. Severe ehrlichiosis in an adolescent taking trimethoprim-sulfamethoxazole. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 170–2.

Schutze G. E., Jacobs R. F. Human monocytic ehrlichiosis in children. Pediatrics 1997; 100: E10.

Глава 282
Ку-лихорадка

Ку-лихорадка (Q — сокращение от англ. *query* — неопределенная, неясная) — заболевание, характеризующееся лихорадкой и не сопровождающееся сыпью; существует в острой и хронической формах.

Этиология. Возбудитель, *Coxiella burnetii*, генетически отличается от представителей родов *Rickettsia* и *Ehrlichia*, поэтому из порядка *Rickettsiales* его переместили в порядок *Legionellales*, семейство Coxiellaceae. Ку-лихорадка высококонтагиозна для людей и животных: заболевание может вызвать даже единственная коксиелла. В отличие от риккетсий коксиеллы могут образовывать споры, высокоустойчивые к воздействию химических и физических факторов.

C. burnetii находится в фаголизосомах внутри клетки. В отличие от *Ehrlichia spp.*, *Anaplasma spp.* и *Chlamydia spp.* коксиеллы хорошо переносят кислую среду внутри фаголизосом и даже способны в ней размножаться с образованием агрегатов, в каждом из которых содержится свыше 100 бактерий. В зависимости от фазы липополисахарид в оболочке *C. burnetii* может отсутствовать (подобные фазовые вариации описаны для гладких и шероховатых штаммов энтеробактерий).

Эпидемиология. Ку-лихорадка регистрируется во всех странах мира. Люди моложе 19 и старше 80 лет болеют редко, вероятнее всего это объясняется нечастым контактом с возбудителем. Серологические исследования из года в год свидетельствуют, что диагностируются далеко не все случаи Ку-лихорадки. Это и неудивительно, поскольку проявления острой Ку-лихорадки неспецифичны, диагностика проводится в специализированных лабораториях, кроме того, во многих странах случаи Ку-лихорадки не подлежат обязательной регистрации. В некоторых районах США на долю Ку-лихорадки может приходиться 0,5–3% острых респираторных заболеваний и предположительных случаев вирусного гепатита, при которых были проведены серологические исследования. В Японии и некоторых частях Европы Ку-лихорадка составляет до 40% атипичных пневмоний у детей. Более чем у 20% больных острой или хронической Ку-лихорадкой имеется сопутствующий иммунодефицит из-за противоопухолевой химиотерапии, СПИДа, трансплантации органов, гемодиализа, алкогольного поражения печени, хронической гранулематозной болезни, протезирования клапанов сердца или сосудов, а также повреждения сосудов.

Передача. В отличие от риккетсиозов, человек заражается Ку-лихорадкой преимущественно вследствие вдыхания содержащих *C. burnetii* аэрозолей или употребления инфицированной пищи; членистоногие редко служат переносчиками инфекции. Резервуаром служит скот (например, крупный рогатый скот, овцы, козы), кошки, дикие животные (кролики и т. п.) и клещи. Распространенные пути передачи включают вдыхание аэрозолей, образовавшихся из пыли, соломы, одежды, загрязненных тканями последа животных; аэрозоль может образоваться при обработке животных продуктов на скотобойнях, предприятиях по переработке кож или шерсти; человек также заражается при употреблении сырых молочных продуктов (свежего сыра, непастеризованного молока). В Новой Шотландии и Мэне причиной внутрисемейных вспышек послужил контакт с новорожденными животными, в первую очередь с котятами. В Европе и Австралии наибольшую опасность представляет контакт с домашними жвачными животными, тем не менее во Франции у многих городских жителей, заболевших Ку-лихорадкой, не удалось выявить контакта с сельскохозяйственными животными. Вызванная *C. burnetii* патология плаценты у человека иногда приводит к задержке развития или внутриутробной гибели плода; инфекция может быть первичной или представлять собой активацию возбудителя. В группу риска также входят акушеры, поскольку в тканях последа содержится очень большое количество *C. burnetii*.

Патогенез. Морфологические проявления Ку-лихорадки зависят от пути передачи, источника заражения и от пораженной ткани. После вдыхания содержащего возбудитель аэрозоля развивается пневмония. При этом альвеолы заполняются плотным экссудатом, в котором находится множество макрофагов и очень большое количество *C. burnetii*; лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани легких выражена умеренно. В паренхиме легких могут возникать единичные очаги, которые представляют собой воспалительные псевдоопухоли. Изредка в печени, костном мозге, мозговых оболочках и других органах обнаруживаются характерные гранулемы с кольцом фибрина; данная

находка чаще всего указывает на острую Ку-лихорадку, склонную к самоизлечению, с поражением печени в виде легкого или умеренно тяжелого лобулярного гепатита. Характерна умеренная или выраженная инфильтрация пораженных тканей лимфоцитами и гистиоцитами. При эндокардите, нередко требующем протезирования клапанов, возникшем на фоне хронической Ку-лихорадки, в вегетациях помимо некротических тканей и отложений фибрина обнаруживаются инфильтраты, содержащие большое количество лимфоцитов и макрофагов; гранулемы отсутствуют.

После клинического выздоровления может сформироваться нестерильный иммунитет или наблюдаться бессимптомное персистирование инфекции — данная черта характерна для многих заболеваний, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. Общепризнано, что хроническая Ку-лихорадка развивается после легких или бессимптомных случаев заболевания, после которых элиминации возбудителя не наступает. *C. burnetii* может сохраняться в макрофагах, которые остаются в местах бывшего повреждения тканей. Это ведет к вялотекущему воспалению и, в конце концов, к необратимому повреждению клапанов сердца или сосудов.

Клинические проявления. Существует две формы Ку-лихорадки. Чаще всего встречается острая Ку-лихорадка — склонное к самоизлечению заболевание, которое обычно протекает либо в виде интерстициальной пневмонии и по клиническим проявлениям напоминает грипп, либо в виде гранулематозного гепатита; пневмония и гепатит могут сочетаться. При хронической Ку-лихорадке, как правило, страдают клапаны сердца, особенно искусственные, также часто поражаются иные эндоваскулярные протезы. Клинически хроническая Ку-лихорадка проявляется эндокардитом с отрицательными результатами посевов и часто приводит к смерти.

Острая Ку-лихорадка. Заболевание развивается спустя примерно 3 нед. (от 14 до 39 дней) после заражения. У детей тяжесть Ку-лихорадки может варьировать от бессимптомной инфекции до системного заболевания с высокой лихорадкой, резкой головной болью в области лба, артралгией и миалгией, которые часто сопровождаются симптомами респираторной инфекции. Кашель или признаки пневмонии имеются менее чем у 50% больных. Большинство детей поступает с лихорадкой неясного происхождения. У взрослых пневмония протекает с сухим кашлем и обычно напоминает атипичную или вирусную пневмонию либо болезнь легионеров. Другие яркие клинические проявления, которые могут привести к неправильной диагностике, включают утомляемость, рвоту, боль в животе и менингизм. У некоторых больных имеется гепатоспленомегалия.

Ретроспективный анализ 428 случаев острой Ку-лихорадки среди французов показал, что 40% из них поступили в клинику с гепатитом, 20% — с гепатитом и пневмонией, 17% — с пневмонией, в 14% случаев единственным проявлением была лихорадка; прочие проявления включали менингит, менингоэнцефалит, перикардит и миокардит. Из больных с острой или хронической Ку-лихорадкой у 91% имелась лихорадка, у 34% — поражение органов дыхания, у 11% — сыпь, у 4% — неврологические нарушения, для оценки которых потребовалась люмбальная пункция. Почти у 20% больных с пневмонией температура тела была нормальной; причиной обращения служили расстройства функции печени, органов дыхания, сыпь и неврологические расстройства, а также различные их сочетания.

Результаты лабораторные исследований при острой Ку-лихорадке нередко остаются в пределах нормы. Тем не менее у 50% больных выявляется лейкопения со сдвигом влево (>5% незрелых форм), а у 9–48% — тромбоцитопения. У 62% детей повышена активность аминотрансфераз в сыворотке; она нормализуется самостоятельно в течение 20–30 дней. У 50% больных увеличена СОЭ. При рентгенографии грудной клетки патологию обнаруживают в 27% случаев; очаги уплотнения легочной ткани имеют округлые контуры и рассасываются медленно.

Острая Ку-лихорадка у детей обычно проходит самостоятельно в течение 2–3 нед. Тем не менее описано развитие в тяжелых случаях острой энцефалопатии с нарушениями сознания, изменениями на ЭЭГ и КТ головного мозга.

Хроническая Ку-лихорадка. Риск хронической Ку-лихорадки сильно повышен у пожилых, а также у больных с патологией клапанов сердца или иммуносупрессией. Следовательно, у детей хроническая Ку-лихорадка, в том числе эндокардит, обнаруживается редко. Хроническая Ку-лихорадка плохо поддается лечению и в 23–65% случаев приводит к смерти. Эндокардит, который практически

всегда развивается на пораженных или искусственных клапанах, может возникнуть через месяцы или даже годы после острой Ку-лихорадки, а также при отсутствии в анамнезе сведений об острой форме. Реже хроническая Ку-лихорадка может проявиться инфекцией сосудистых протезов или аневризм, а также остеомиелитом, миокардитом, лихорадкой неясного происхождения, пневмонией, гепатитом, инфекцией плаценты или изолированной пурпурой. Клинические проявления у детей и взрослых сходны. До 15% случаев эндокардита протекает с нормальной температурой тела. Более чем у 75% больных эндокардитом имеется сердечная недостаточность. Часто также наблюдается выраженный симптом барабанных палочек, гепато- и спленомегалия.

При лабораторных исследованиях у больных с хронической Ку-лихорадкой нередко обнаруживают увеличение СОЭ > 20 мм/ч (80% случаев), гипергаммаглобулинемию (54%), гиперфибриногенемию (67%). Присутствие ревматоидного фактора (>50%), циркулирующих иммунных комплексов (около 90%), антител к тромбоцитам, гладким мышцам, митохондриям, антифосфолипидных антител и положительная прямая реакция Кумбса наводят на мысль об аутоиммунном процессе.

Диагностика. Хотя Ку-лихорадка диагностируется редко, о ней всегда следует помнить, обследуя ребенка с лихорадкой неизвестного происхождения, атипичной пневмонией или эндокардитом и отрицательными результатами посева, если этот ребенок живет в сельской местности и контактирует с домашним скотом, кошками или продуктами животноводства.

Наиболее легкий путь диагностики Ку-лихорадки — сравнение титра антител в сыворотках крови, взятых в острый период болезни и в период выздоровления (с интервалом 2–4 нед.). Диагностически значимым считается 4-кратное нарастание титра антител к антигенам фазы I и II, определенное с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции. Преобладание или повышение титров антител к антигену фазы II характерно для острой Ку-лихорадки, а сохранение повышенных титров антител и к антигену фазы I, и к антигену фазы II говорит о хронической Ку-лихорадке. Сообщалось, что повышенные титры антител класса IgA к антигену фазы I свидетельствуют об эндокардите при Ку-лихорадке. Одно исследование показало, что титр антител IgG к антигену фазы II, составляющий 1:200 и более, указывает на инфекцию, вызванную *C. burnetii*, а титр антител IgG к антигену фазы I, составляющий менее 1:800, противоречит диагнозу острой Ку-лихорадки.

C. burnetii растет в культурах клеток, признаки роста иногда можно определить уже через 48 ч, однако посев на *C. burnetii*, а также исследование чувствительности к антибиотикам из-за высокой опасности проводятся лишь в специализированных лабораториях.

Дифференциальная диагностика. Круг заболеваний, с которыми приходится дифференцировать Ку-лихорадку, зависит от клинической картины. При поражении органов дыхания необходимо исключить микоплазменную пневмонию, болезнь легионеров, пситтакоз, а также инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр. При гранулематозном гепатите дифференциальный диагноз проводят с микобактериальными инфекциями, сальмонеллезом, висцеральным лейшманиозом, токсоплазмозом, лимфогранулематозом, эрлихиозами, бруцеллезом и аутоиммунными болезнями, включая саркоидоз. Эндокардит с отрицательными результатами посева может быть вызван бруцеллами, бартонеллами или иметь небактериальную этиологию.

Лечение. Выбор подходящей схемы антибактериального лечения у детей затруднен, поскольку контролируемых исследований не проводилось; терапевтический диапазон у средств, активных против возбудителя, невелик; для профилактики рецидивов может потребоваться длительное лечение. У большинства детей с Ку-лихорадкой наступает самоизлечение и болезнь диагностируется ретроспективно при серологическом исследовании. Тем не менее для профилактики осложнений больные с острой Ку-лихорадкой должны в течение 3 дней от появления симптомов получать тетрациклин (25–50 мг/кг/сут внутрь в 4 приема) или доксициклин (2,2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема). Эффективен также хлорамфеникол, но в США отсутствует его форма для приема внутрь. Лечение, начатое позднее 3-го дня болезни, слабо влияет на течение острой Ку-лихорадки. Поскольку в настоящее время невозможно подтвердить диагноз на ранних стадиях, лечение должно быть эмпирическим и опираться на клиническую картину. Доказана эффективность фторхинолонов — офлоксацина и пефлоксацина. Для длительного лечения (16–21 день) с успехом используется комбинация пефлоксацина и рифампицина. Макролиды (эритромицин, кларитроми-

цин, рокситромицин) дают худшие результаты, чем доксициклин, а β-лактамные антибиотики бесполезны. Следует заметить, что применение макролидов при Ку-лихорадке у детей изучено недостаточно. Существуют единичные сообщения об успешном применении самых различных средств, включая хлорамфеникол, триметоприм/сульфаметоксазол и цефтриаксон. В отдельных случаях гепатита, имевшего аутоиммунный характер по данным лабораторных исследований, улучшение наступало после назначения преднизона.

Лечение хронической Ку-лихорадки, особенно сопровождающейся эндокардитом, всегда длительное, используются бактериостатические средства (тетрациклин или доксициклин) в комбинации с такими бактерицидными препаратами, как рифампицин, офлоксацин или пефлоксацин. Чтобы поддержать активность чувствительных к pH антимикробных средств внутри фаголисозом, в которых находится *C. burnetii*, назначают лизосомотропные подщелачивающие средства, например хлорохин. Согласно недавнему клиническому исследованию, гидроксихлорохин существенно сокращал длительность лечения, причем рецидива не было зафиксировано ни у одного из больных, которые в течение 18 мес. получали комбинацию доксициклина и гидроксихлорохина. При сердечной недостаточности показано протезирование клапана; операция должна сопровождаться массивной антибактериальной терапией, чтобы избежать реинфекции искусственного клапана. Во время лечения регулярно проводят серологические исследования; снижение титра антител IgG к антигену фазы I менее 1:200 и отсутствие антител IgA говорят об излечении. Даже в этом случае излечение маловероятно, если антибактериальная терапия продолжается менее 2 лет, поэтому минимальная длительность лечения составляет 18 мес. В трудноизлечимых случаях эндокардита пытались использовать ИФН-γ.

Профилактика. После выявления Ку-лихорадки у скота или домашних животных необходимо предупредить работников о риске заражения. Молоко от стада, где имеются заболевшие животные, должно пастеризоваться при температуре, обеспечивающей разрушение *C. burnetii*. Данные микроорганизмы долго сохраняются во внешней среде, однако погибают при воздействии 1% раствора лизола, 1% раствора формальдегида и 5% раствора перекиси водорода. В изоляции больных нет необходимости, поскольку передача Ку-лихорадки от человека к человеку происходит крайне редко (исключение — контакт с инфицированными тканями последа). Существует вакцина против Ку-лихорадки; иммунизация, например, работников скотобоен обеспечивает защиту от данной инфекции минимум на 5 лет. Вакцина весьма реактогенна, испытаний ее у детей не проводилось, поэтому вводить ее детям следует лишь при исключительно высоком риске заражения.

Литература

Al-Hajjar S., Hussain Qadri S. M., al-Sabban E. et al. *Coxiella burnetii* endocarditis in a child. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 911–3.

Fenollar F., Fournier P. E., Carrieri M. P. et al. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis 2001; 33: 312–6.

Fournier P. E., Etienne J., Harle J. R. et al. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: Report of 8 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32: 1440–7.

Gikas A., Kofteridis D. P., Manios A. et al. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3644–6.

Maurin M., Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 518–53.

Raoult D., Tissot-Dupont H., Foucault C. et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 109–23.

Raoult D., Houpikian P., Tissot-Dupont H. et al. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med 1999; 159: 167–73.

Richardus J. H., Dumas A. M., Huisman J. et al. Q fever in infancy: A review of 18 cases. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 369–73.

Ruiz-Contreras J., Montero R. G., Amador J. T. et al. Q fever in children. Am J Dis Child 1993; 146: 300–2.

Tissot-DuPont H., Raoult D., Brouqui P. et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. Am J Med 1992; 93: 427–34.

Раздел 10
Грибковые инфекции

Глава 283
Кандидоз

Мартин Э. Вейсс (Martin E. Weisse), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)

Кандидоз вызывают несколько видов грибов, относящихся к роду *Candida*. Прежнее название рода было *Monilia*, отсюда устаревшее название кандидоза — ***монилиаз***. *Candida spp.* существуют в трех формах, отличающихся морфологически: 1) овальные и округлые бластоспоры или дрожжеподобные клетки диаметром 3–6 мкм; 2) хламидоспоры диаметром 7–17 мкм с двухслойной мембраной (обычно хламидоспоры находятся на терминальных концах псевдогифов); 3) псевдомицелий — скопление псевдогифов (наблюдается на тканевой фазе роста). Псевдогифы представляют собой нитевидные выросты дрожжеподобных клеток, которые, в отличие от настоящих гифов, не имеют цитоплазматических слияний. *Candida spp.* — анаэробы, которые растут на обычных питательных средах, однако рост может быть заметен лишь через несколько дней.

В большинстве случаев у человека кандидоз вызывается *C. albicans*, однако все чаще от больных выделяют также *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata* (прежнее название *Torulopsis glabrata*) и некоторые другие виды. Поскольку чаще всего обнаруживается *C. albicans*, перед тем как заказывать тесты для идентификации возбудителя, следует провести быстрый ***тест на филаментацию***. *C. albicans* — единственная из кандид, бластоспоры которой при помещении в кроличью или человеческую сыворотку крови в течение 1–2 ч образуют ростковые нити. Остальные виды кандид можно идентифицировать в пределах 48 ч с помощью биохимических тестов.

Лечение кандидоза затрудняется тем, что часть его случаев вызвана не *C. albicans*. Так, амфотерицин не действует примерно на 20% штаммов *C. lusitaniae*. Во многих случаях кандидоза эффективен флуконазол, однако к нему устойчивы все штаммы *C. krusei* и примерно 20% штаммов *C. glabrata*. Данные штаммы обычно чувствительны к кетоконазолу и итраконазолу, однако возможна и перекрестная устойчивость к производным имидазола и триазола. Поэтому рекомендуется исследовать чувствительность выделенных штаммов.

283.1. КАНДИДОЗ НОВОРОЖДЕННЫХ

У новорожденных часто возникает кандидоз полости рта (молочница) и промежности (пеленочный дерматит). Улучшение выживаемости новорожденных с очень низкой массой тела привело к росту частоты диссеминированных инфекций, вызванных *Candida spp.* (в некоторых отделениях частота этих инфекций достигает 5%).

Эпидемиология. *C. albicans* — частый представитель микрофлоры ЖКТ и влагалища у взрослых. При беременности частота колонизации влагалища возрастает с < 20% до > 30%. Примерно у 10% доношенных новорожденных ЖКТ и дыхательные пути колонизируются в первые 5 дней жизни. У новорожденных с массой тела менее 1500 г частота колонизации приближается к 30%. Колонизация кожи после 2-недельного возраста встречается очень часто. Факторы риска инвазивного кандидоза у новорожденных включают недоношенность, операции на брюшной полости, длительную ИВЛ, установку венозных катетеров на длительный срок, парентеральное питание, а в первую очередь — длительное применение антибиотиков широкого спектра действия.

Патогенез. Неспособность новорожденных локализовать, подавить и уничтожить кандидозную инфекцию, вероятно, обусловлена нарушением специфических и неспецифических иммунных механизмов. Проникновению *Candida spp.* в организм способствует чрезмерное размножение данных гри-

бов на коже и слизистых оболочках, а также колонизация венозных катетеров; тяжесть инфекции пропорциональна количеству попавших в организм возбудителей. Гематогенная диссеминация ведет к васкулиту и образованию милиарных узелков во многих органах, чаще всего в печени, селезенке, легких, почках, ЖКТ, сердце, глазах и мозговых оболочках.

Клинические проявления. Острота и тяжесть проявлений кандидозных инфекций новорожденных варьируют от молочницы и пеленочного дерматита (см. п. 283.2) до фунгемии. Фунгемия может быть бессимптомной или вызывать септический шок, неотличимый от наблюдающегося при бактериальном сепсисе. *Candida spp.* вызывают тяжелые инфекции у 2–5% недоношенных с массой тела менее 1500 г. Почти у 50% таких больных имеется кандидоз кожи, проявляющийся эритродермией или диффузной везикулопустулезной сыпью, из элементов которой удается высеять возбудителя. Более чем у 50% больных поражаются почки: в одних случаях имеется бессимптомная кандидурия, в других появляется объемное образование поясницы, артериальная гипертония, почечная недостаточность, абсцессы почки, сосочковый некроз или обструкция мочевых путей округлыми образованиями из нитей псевдомицелия, которая может привести к гидронефрозу.

Примерно у $^1/_3$ больных поражается ЦНС, инфекция может вовлекать мозговые оболочки, желудочки мозга или кору (в последнем случае образуется абсцесс). Клинические проявления кандидозной инфекции ЦНС могут быть стертыми, поэтому у всех новорожденных с диссеминированным кандидозом обязательно исследуют СМЖ, даже при отсутствии неврологических расстройств. Поскольку частота эндофтальмита достигает 45%, новорожденным с диссеминированным кандидозом показан осмотр глазного дна. Чтобы оценить динамику разрешения очагов поражения сетчатки, осмотр повторяют. Эндофтальмит начинается как хориоретинит и может распространиться на стекловидное тело. Для кандидозного поражения сетчатки характерно образование экссудатов в виде ватных шариков. В 20% случаев диссеминированный кандидоз осложняется остеоартритом.

Сосудистые поражения при кандидозе включают васкулит аорты или полой вены и эндокардит. Часто встречаются инфицированные тромбы в сосудах и правом предсердии. Кандидозный эндокардит — редкое осложнение, однако о нем всегда следует помнить у больных с центральными венозными катетерами, достигающими правого предсердия, а также у больных с персистирующей кандидемией. Согласно данным аутопсий, у 70% больных с диссеминированным кандидозом развивается пневмония, однако при первичном обследовании рентгенологические признаки пневмонии могут отсутствовать. Результаты посева секрета из эндотрахеальной трубки не дают возможности прогнозировать поражение легких.

Врожденный кандидоз. Данная форма инфекции встречается редко и поражает новорожденных без сопутствующих заболеваний. Уже при рождении обращает на себя внимание обширное поражение кожи, особенно в области складок. К плоду инфекция проникает восходящим путем от матери с выраженной колонизацией влагалища или кандидозным вагинитом. Сыпь у новорожденного пятнисто-папулезная; из некоторых элементов удается высеять *Candida spp.* Слизистые оболочки обычно поражаются слабо или остаются интактными. Если признаков диссеминированной инфекции нет, лечение ограничивается местным применением противогрибковых средств. У недоношенных с врожденным кандидозом возможна диссеминация инфекции.

Диагностика. Чтобы поставить окончательный диагноз, нужно либо выявить элементы гриба в биоптатах, либо высеять *Candida spp.* из биологических жидкостей, в норме лишенных микрофлоры. Предварительная диагностика основана на обнаружении в мазках из биоматериала дрожжеподобных клеток. При подозрении на диссеминированный кандидоз у новорожденных с очень низкой массой тела делают соскобы из элементов генерализованной сыпи и исследуют под микроскопом. Поскольку при посевах крови и СМЖ возбудитель обнаруживается периодически, посевы необходимо повторять многократно. Посевы СМЖ положительны у $^1/_3$ новорожденных с диссеминированной инфекцией. Посевы крови берут как из катетера, так и из периферических вен, чтобы отличить диссеминированный кандидоз от загрязнения катетера. Исследование крови на антиген *Candida spp.* повышает выявляемость кандидемии. Мочу для посева получают с помощью катетеризации или надлобковой пункции, иначе инфекцию мочевых путей будет невозможно отличить от колонизации промежности.

При рентгенографии грудной клетки могут выявляться признаки пневмонии. Для локализации кандидозного поражения мочевых путей, ЦНС и сердечно-сосудистой системы с успехом используют УЗИ. УЗИ, КТ и МРТ также могут применяться для обнаружения очагов инфекции в печени и селезенке.

Лечение. Причиной преходящей кандидемии и диссеминированного кандидоза может оказаться венозный катетер, который необходимо удалить. Препарат выбора при диссеминированном кандидозе — амфотерицин В в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут внутривенно; он активен как против дрожжеподобной формы *Candida spp.*, так и псевдомицелия. Продолжительность лечения варьирует в широких пределах в зависимости от тяжести инфекции, реакции на лечение и токсичности препарата. Рекомендуемая общая доза составляет 20–30 мг/кг. У новорожденных часто проявляется нефротоксическое действие амфотерицина: олигурия, азотемия и гиперкалиемия. При сниженной функции почек (в том числе при повышении сывороточной концентрации креатинина вдвое и более на фоне лечения амфотерицина В дезохолатом), одновременном использовании других нефротоксичных препаратов или непереносимости амфотерицина В дезохолата рекомендуется назначать липосомную форму амфотерицина В (5 мг/кг/сут). При кандидозе ЦНС или паренхимы почек амфотерицин В следует сочетать с фторцитозином (100–150 мг/кг/сут внутрь в 4 приема). В процессе лечения необходимо наблюдать за функцией костного мозга, ЖКТ и печени.

Хорошие результаты при инвазивных кандидозных инфекциях у новорожденных дает флуконазол, однако он неактивен против всех штаммов *C. krusei* и 20% штаммов *C. glabrata*. Указанные штаммы обычно чувствительны к кетоконазолу и итраконазолу, тем не менее доказана возможность перекрестной устойчивости к производным имидазола и триазола. Перед тем как начать лечение производными имидазола и триазола, необходимо проверить чувствительность выделенных штаммов.

Венозные катетеры, послужившие причиной преходящей кандидемии или диссеминированного кандидоза, должны быть удалены. После этого назначают амфотерицин В на 2–3 нед. Инфицированные внутрисердечные и сосудистые тромбы обычно удаляют, однако наблюдалось выздоровление и без операции.

283.2. КАНДИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С НОРМАЛЬНЫМ ИММУНИТЕТОМ

Кандидозный стоматит (молочница) — это поверхностная инфекция слизистых оболочек, которая встречается примерно у 2–5% здоровых новорожденных. Новорожденные получают *Candida spp.* во время родов, после чего у них развивается стойкая колонизация. Кандидозный стоматит может развиться уже через 7–10 дней после рождения. Лечение антибиотиками, особенно на первом году жизни, может привести к рецидивирующему или стойкому кандидозному стоматиму. Кандидозные налеты проникают в слизистую оболочку неглубоко, их можно обнаружить на губах, слизистой оболочке щек, языка и нёба. После удаления налетов появляются точечные капельки крови, что подтверждает диагноз. Кандидозный стоматит может быть бессимптомным или вызывать боль, беспокойство ребенка и отказ от еды. Развитие кандидозного стоматита после 12-месячного возраста необычно, однако он может возникать у детей старшего возраста при лечении антибиотиками.

При стойком или рецидивирующем кандидозном стоматите у ребенка без явных предрасполагающих факторов (недавнее лечение антибиотиками и т. п.) необходимо исключить сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет или иммунодефицит, особенно вследствие заражения ВИЧ от матери.

Легкий кандидоз может пройти самостоятельно. Для лечения кандидоза можно использовать следующие препараты (в порядке убывания эффективности): гель миконазола, суспензия амфотерицина В, генциановый фиолетовый и суспензию нистатина. Чаще всего применяется нистатин. Можно применять и клотримазол в таблетках, хотя клинических испытаний его не проводилось. Гель миконазола в США более не продается. При стойком или рецидивирующем кандидозе целесообразен однократный прием флуконазола. Доказана его безопасность у недоношенных, а также эффективность при однократном приеме у ВИЧ-инфицированных детей с кандидозным стоматитом. При кандидозе у детей, получающих грудное вскармливание, достаточно однократно назначить матери суспензию флуконазола, чтобы излечить обоих.

Пеленочный дерматит. Это самая частая инфекция, вызываемая *Candida spp.* Вначале, как правило, поражаются кожные складки промежности. У таких детей наблюдаются сливные гиперемированные пятна и папулы, вокруг которых возникают дочерние папулы. Кандидозом часто осложняются неинфекционные пеленочные дерматиты, кроме того, кандидозный пеленочный дерматит нередко выступает как побочный эффект назначения антибиотиков внутрь. Многие педиатры при пеленочном дерматите, существующем более 3 дней, начинают эмпирическое лечение против *Candida spp.*

Обычно лечение начинают с кремов, присыпок или мазей с нистатином, крема 1% клотримазола, мази 2% миконазола, мази или крема с амфотерицином. При выраженном воспалении целесообразно на 1–2 дня добавить к лечению мазь 1% гидрокортизона. Комбинированные препараты с глюкокортикоидами, такие как клотримазол/триамцинолон, следует использовать у грудных детей с осторожностью или не использовать вовсе. Это связано с тем, что сильнодействующие глюкокортикоиды могут вызвать местные побочные эффекты. Большое значение также имеет частая смена пеленок и кратковременные воздушные ванны.

Кандидоз ногтевых валиков. *Candida spp.* способны вызывать паронихию и онихомикоз, хотя и гораздо реже, чем *Trichophyton spp.* или *Epidermophyton spp.* В отличие от дерматофитии при кандидозном онихомикозе чаще поражаются ногти на руках, а не ногах, кроме того, чаще возникает паронихия. Для борьбы с кандидозным онихомикозом, как правило, достаточно держать ногти сухими и смазывать их противогрибковыми препаратами. В некоторых случаях необходим также кратковременный прием триазолов или имидазолов.

Кандидозный вульвовагинит. Эта инфекция очень распространена (хотя бы раз в жизни ее переносят 75% женщин), поражает как девочек, так и взрослых женщин (см. т. 5, гл. 680). Предрасполагающие факторы включают беременность, прием оральных контрацептивов или антибиотиков, а также несоблюдение личной гигиены. У девочек кандидозный вульвовагинит, как правило, возникает только при наличии предрасполагающих факторов, таких как сахарный диабет или длительный прием антибиотиков. Кандидозный вульвовагинит проявляется зудом или болью, болезненным мочеиспусканием, гиперемией вульвы и/или влагалища, беловатыми или творожистыми выделениями и налетами на слизистой оболочке.

Эффективные средства лечения — кремы или влагалищные таблетки с нистатином, клотримазолом или миконазолом. Однократный прием флуконазола внутрь столь же эффективен, как и местное применение клотримазола. Кроме того, флуконазол — надежный и безопасный препарат для лечения стойкого кандидозного вульвовагинита.

283.3. КАНДИДОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Этиология. При кандидемии обычно обнаруживают *C. albicans* (70–90%), реже *C. tropicalis* (5–15%), *C. parapsilosis* (3–13%), *C. glabrata* (0–4%), *C. lusitaniae*, *C. krusei* и *C. guilliermondii* (вместе < 2%).

Клинические проявления. Кандидоз у больных с нарушениями иммунитета может протекать в различных формах — от поверхностной инфекции кожи и слизистых оболочек до угрожающих жизни сепсиса и шока. Обнаружение *Candida spp.* в одной системе органов, как правило, свидетельствует о диссеминированной инфекции с полиорганным поражением.

ВИЧ-инфицированные дети. Чаще всего (50–85% больных) возникает кандидозный стоматит и пеленочный дерматит. При ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями у грудных детей риск кандидозного стоматита возрастает вдвое, причем поражение слизистой оболочки нередко более тяжелое, чем у здоровых детей. У ВИЧ-инфицированных детей могут наблюдаться еще три формы кандидоза: *атрофический кандидоз*, который проявляется яркой гиперемией слизистой оболочки и сглаживанием сосочков языка; *хронический гиперпластический кандидоз*, который проявляется симметричными белыми бляшками на слизистой оболочке рта, которые не снимаются; *ангулярный хейлит*, при котором в углах рта возникают гиперемия и трещины. Местное применение противогрибковых средств часто ослабляет проявления заболевания, однако нередко требуется также системное лечение флуконазолом или итраконазолом. Дисфагия или отказ от еды нередко свидетельствуют о распространении кандидоза на пищевод; в этом случае показано системное лечение итраконазолом или флуконазолом.

Кандидозный дерматит и онихомикоз тоже чаще встречаются у ВИЧ-инфицированных детей. Эти инфекции обычно протекают у них тяжелее, чем у детей с нормальным иммунитетом; может потребоваться назначение противогрибковых препаратов внутрь или более активное и продолжительное местное лечение.

Онкологические больные и перенесшие трансплантацию органов. Нейтропения, вызванная противоопухолевыми средствами, может осложниться грибковыми инфекциями, возбудителями которых в первую очередь служат *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* (см. гл. 232). Наибольшую опасность для больных с нейтропенией, безусловно, представляют бактериальные инфекции, однако при нейтропении и лихорадке, длящихся более 5–7 дней, также резко возрастает риск кандидемии. В соответствии с этим, если нейтропения и лихорадка сохраняются более 5–7 дней, обычно показан амфотерицин В. В лечебных учреждениях, в которых высока распространенность штаммов *Candida spp.* и *Aspergillus spp.*, устойчивых к амфотерицину В, приемлемой заменой данному препарату является флуконазол.

У больных, перенесших трансплантацию костного мозга, риск грибковых инфекций намного выше, поскольку длительность нейтропении у них больше. Доказано, что профилактическое назначение флуконазола снижает частоту кандидемии у больных, перенесших трансплантацию костного мозга; к сожалению, на больных лейкозами, получающих химиотерапию, это не распространяется. Все чаще возбудителем кандидоза становится устойчивая к флуконазолу *C. krusei*. Миелопоэтические колониестимулирующие факторы сокращают продолжительность нейтропении после трансплантации костного мозга и уменьшают риск кандидемии. Если кандидоз все же возник, более чем в 50% случаев поражаются легкие, селезенка, почки и печень.

Риск поверхностного и диссеминированного кандидоза у реципиентов внутренних органов также повышен. Исследования, в которых участвовали реципиенты печени, доказали целесообразность профилактического назначения амфотерицина В или флуконазола.

Кандидоз, связанный с венозными катетерами. Инфекции центральных катетеров чаще всего возникают у онкологических больных, однако могут поражать любых пациентов с такими катетерами (см. гл. 233). Риск кандидоза повышает нейтропения, использование антибиотиков широкого спектра действия и парентеральное питание. Если *Candida spp.* удалось высеять только из центрального катетера, риск диссеминированного кандидоза столь же велик, как при положительных результатах посева крови и из центрального катетера, и из периферической вены. Инфицированный катетер необходимо удалить, после чего на 2–3 нед. следует назначить амфотерицин В (1 мг/кг/сут, суммарная доза 20 мг/кг).

Диагностика. При нейтропении и затяжной лихорадке диссеминированный кандидоз обычно можно лишь предполагать, поскольку, как показывает ретроспективный анализ, у подавляющего большинства больных с результаты посева крови были отрицательными. *Candida spp.* хорошо растет на большинстве обычных питательных сред для посева крови. В пределах 72 ч от посева удается идентифицировать не менее 90% культур, а в пределах 7 сут — 97% и более. В секрете трахеи и моче *Candida spp.* обнаруживаются не только при инфекции, но и при колонизации.

Лечение. При диссеминированном кандидозе препаратом выбора остается амфотерицин В, а также его комбинации с фторцитозином или флуконазолом (эти комбинации в основном применяются при инфекциях ЦНС и паренхимы почек). Согласно одному исследованию у взрослых, при диссеминированном кандидозе флуконазол был столь же действенен, что и амфотерицин В, и реже вызывал побочные реакции. При определенных случаях кандидоза флуконазол несомненно эффективен, однако он не действует на *C. krusei* и многие штаммы *C. glabrata.* К амфотерицину В устойчиво приблизительно 20% штаммов *C. lusitaniae*, поэтому все штаммы этого вида необходимо исследовать на чувствительность к противогрибковым средствам. Липосомная форма амфотерицина В рекомендуется при нарушении функции почек (в том числе если на фоне применения амфотерицина В дезоксихолата уровень креатинина в сыворотке крови возрастает вдвое), при одновременном назначении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата.

283.4. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ КАНДИДОЗ

Хронический генерализованный гранулематозный кандидоз — гетерогенная группа иммунных заболеваний, при которых имеется первичный дефект Т-клеточного иммунитета против *Candida spp.* Хроническим генерализованным гранулематозным кандидозом часто осложняются эндокринные болезни (например, гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность) и аутоиммунные заболевания. В одних случаях симптомы появляются в первые месяцы жизни, в других — между 10 и 20 годами. Основное проявление — хронический тяжелый кандидоз кожи и слизистых оболочек. Поражения, вызванные другими дерматофитами, а также диссеминированный кандидоз встречаются редко.

На ранних стадиях хронического генерализованного гранулематозного кандидоза некоторое облегчение приносит использование местных противогрибковых средств, однако большинству больных требуются повторные курсы лечения кетоконазолом или флуконазолом, а в некоторых случаях — амфотерицином В. Лечение не приводит к эрадикации *Candida spp.*, поэтому кандидоз рецидивирует.

ЛИТЕРАТУРА

Eppes S. C., Troutman J. L., Gutman L. T. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 99–104.

Hoppe J. E. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants. Review and reappraisal. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 885–96.

Makhoul I. R., Kassis I., Smolkin T. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. Pediatrics 2001; 107: 61–6.

Noyola D. E., Fernandez M., Moylett E. H. Ophthalmologic, visceral and cardiac involvement in neonates with candidemia. Clin Infect Dis 2001; 32: 1018–23.

Palma-Carlos A. G., Palma-Carlos M. L. Chronic mucocutaneous candidiasis revisited. Allerg Immunol 2001; 33: 229–32.

Rowen J. L., Tate J. M. Management of neonatal candidiasis. Neonatal Candidiasis Study Group. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1007–11.

Saiman L., Ludington E., Pfaller M. et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 319–24.

Schwarze R., Penk A., Pittrow L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. Eur J Med Res 2000; 5: 203–8.

Глава 284
Криптококкоз

Стефен К. Аронофф
(Stephen C. Aronoff)

Этиология. Криптококкоз — это глубокий микоз, возбудителем которого служит дрожжеподобный гриб *Cryptococcus neoformans.* Клетки его мономорфны и окружены капсулой. В умеренном климате преобладает *C. neoformans* var. *neoformans*, его находят в почве, загрязненной птичьим пометом, на фруктах и овощах; кроме того, его могут разносить американские тараканы. *C. neoformans* var. *neoformans* — основной возбудитель микозов у ВИЧ-инфицированных. *C. neoformans* var. *gatti* обнаруживается главным образом в тропическом климате на почве под цветущими деревьями *Eucalyptus camaldulensis. C. neoformans* var. *gatti* служит возбудителем эндемического криптококкоза, не связанного с ВИЧ-инфекцией. *C. albidus* и *C. laurentii* вызывают криптококкоз у человека крайне редко.

Эпидемиология. Криптококкоз несвойствен лицам с нормальным иммунитетом и редко поражает детей. Наибольшему риску подвергаются люди, разводящие голубей, а также персонал лабораторий, работающих с *Cryptococcus spp.* Доля лиц с антителами к *C. neoformans* среди детей младшего возраста составляет 0%, старше 5 лет — <5%, а среди взрослых — 60%. Криптококкоз редко (<1%) встречается у ВИЧ-инфицированных детей, однако его распространенность среди ВИЧ-инфицированных взрослых достигает 5–10%; заболеваемость наиболее высока в развивающихся странах. Случаи криптококкоза у детей примерно поровну распределяются между детьми с нарушениями иммунитета и здоровыми детьми.

Патогенез. Основной механизм заражения *C. neoformans* аэрогенный. Изредка встречается

контактный механизм заражения, который приводит к местному поражению кожи или глаз. У лиц с нормальным иммунитетом криптококкоз не выходит за пределы легких. Если иммунная система не может сдержать распространение возбудителя, развивается диссеминированный криптококкоз, при котором могут вовлекаться головной мозг, мозговые оболочки, кожа, глаза и опорно-двигательная система.

Криптококкоз легких проявляется образованием гранулем, преимущественно субплевральных, в которых содержатся клетки гриба. Диссеминированный криптококкоз у 20% больных, неинфицированных ВИЧ, сопровождается возникновением в ЦНС кистозных криптококковых гранулем, явные признаки менингита при этом могут отсутствовать. У больных с криптококкозом кожи и костей возникают гранулемы и микроабсцессы, содержащие клетки гриба.

Клинические проявления. Самая частая форма криптококкоза — пневмония. Диссеминированный криптококкоз по своим симптомам напоминает сепсис; характерны также местные проявления в виде менингита, поражения кожи, костей, суставов, глаз и др.

Криптококкоз легких. Нередко криптококкоз легких течет бессимптомно, особенно у лиц, разводящих птиц (в первую очередь, голубей), и персонала микробиологических лабораторий. Носительство *C. neoformans* возможно у больных хроническими заболеваниями легких. У лиц с нарушениями иммунитета криптококкоз легких обычно прогрессирует, проявляется нарушением общего состояния, кашлем, лихорадкой, болью в груди, усиливающейся при дыхании; обычно вслед за этим развивается диссеминированный криптококкоз. При рентгенографии грудной клетки обнаруживаются очаговые тени разной величины с нечеткими границами или уплотнение доли легкого, изредка — полости или плевральный выпот.

Диссеминированный криптококкоз. Диссеминация развивается вслед за первичным криптококкозом легких. Чаще всего диссеминация наблюдается у лиц с нарушениями иммунитета. К диссеминированному криптококкозу предрасполагают ВИЧ-инфекция (наиболее распространенный фактор), гемобластозы, трансплантация костного мозга, иммуносупрессия при диффузных болезнях соединительной ткани, целиакия, а также первичные иммунодефициты с недостаточностью и клеточного и гуморального иммунитета. Клиническая картина сепсиса наблюдается редко, почти исключительно у ВИЧ-инфицированных; в этом случае очень часто наступает летальный исход. На фоне лихорадки последовательно возникает дыхательная и полиорганная недостаточность.

Криптококковый менингит. Подострый или хронический менингит — наиболее частое проявление диссеминированного криптококкоза. Клиническая картина непостоянна, что имеет прогностическое значение. Благоприятный исход наблюдается в тех случаях, когда начальным симптомом была головная боль, психический статус не нарушался, отсутствуют сопутствующие заболевания, давление СМЖ в норме, содержание глюкозы в СМЖ в норме, число лейкоцитов в ней менее 20/мкл, клетки гриба в СМЖ при окраске тушью не обнаруживаются, возбудитель за пределами ЦНС методом посева не обнаруживается, а титр криптококкового антигена в крови и сыворотке менее 1:32. Яркие проявления менингита и наличие ВИЧ-инфекции говорят о плохом прогнозе. ВИЧ-инфицированные обычно поступают с лихорадкой без видимых причин, головной болью и недомоганием; титр криптококкового антигена у них превышает 1:1024. Примерно у 30% больных диссеминированным криптококкозом, у которых не наблюдается клинических признаков поражения ЦНС, при КТ в головном мозге обнаруживаются криптококковые гранулемы. Летальность при криптококковом менингите 15–30%, большинство летальных исходов наступает в течение нескольких недель от постановки диагноза. Летальность выше у ВИЧ-инфицированных, частота рецидивов у них превышает 50%. У больных без ВИЧ-инфекции при адекватном лечении рецидивы встречаются очень редко. Отдаленные последствия менингита наблюдаются часто и включают гидроцефалию, снижение остроты зрения, глухоту, параличи черепно-мозговых нервов, судорожные припадки и атаксию.

Криптококкоз кожи. Поражение кожи может наблюдаться как при диссеминированном, так и при местном криптококкозе. Первые элементы гиперемированы, могут быть единичными или множественными, степень индурации и болезненности их варьирует. Затем обычно возникает язва с приподнятыми краями и некрозом в центре. Крип-

токкоз кожи у ВИЧ-инфицированных может напоминать контагиозный моллюск.

Криптококкоз костей и суставов. Кости и суставы при диссеминированном криптококкозе вовлекаются в 5% случаев, причем для ВИЧ-инфицированных подобные поражения нехарактерны. Начало заболевания постепенное, течение хроническое. Поражение костей проявляется отеком и болезненностью окружающих мягких тканей, а артрит — выпотом в сустав, гиперемией и болью при движениях. Примерно в 75% случаев очаг поражения костей единственный. Чаще всего поражаются позвонки, за ними следуют большеберцовые, подвздошные кости, ребра, бедренные и плечевые кости. Контактное распространение инфекции ведет к поражению кости и образуемого ей сустава.

Криптококкоз глаз. Изредка встречается хориоретинит, преимущественно у взрослых с диссеминированным криптококкозом, тем не менее описано занесение возбудителя непосредственно в глаз. Поражение глаза проявляется внезапным падением остроты зрения, болью в глазу, появлением плавающих пятен и светобоязнью. При осмотре обычно обнаруживается хориоидит, иногда в сочетании с ретинитом. Реже наблюдаются включения в стекловидном теле или находящиеся на сетчатке либо передний увеит. Поскольку поражение глаз — это, как правило, проявление диссеминированного криптококкоза, летальность превышает 20%. Зрение полностью восстанавливается лишь у 15% выживших.

Криптококкоз лимфатических узлов. Поражение лимфатических узлов описано у двоих детей, один из которых страдал иммунодефицитом. Эта форма криптококкоза проявляется генерализованной лимфаденопатией (включая внутригрудные и абдоминальные лимфатические узлы), образованием инфильтратов в подкожной клетчатке, гранулематозом печени и поражением легких.

Диагностика. Окончательный диагноз ставят после обнаружения гистологических признаков криптококкоза в биоптатах либо выделения культуры возбудителя. Наиболее информативна реакция латекс-агглютинации, с помощью которой в сыворотке крови или СМЖ определяется криптококковый антиген. Прогностическое значение имеет окрашивание СМЖ тушью, однако этот метод менее чувствителен, чем посев и реакция латекс-агглютинации. Антиген для кожных аллергических проб мало изучен, чувствительность и специфичность данных проб неизвестны.

Лечение. Если криптококкоз у больных с нормальным иммунитетом ограничен легкими и протекает бессимптомно или с незначительными проявлениями, можно ограничиться динамическим наблюдением. Альтернативный подход заключается в назначении на 3–6 мес. флуконазола в дозе 200–400 мг/сут внутрь. Если титр криптококкового антигена превышает 1:8, лечение обязательно. Больным прогрессирующим легочным криптококкозом, а также лицам со сниженным иммунитетом (кроме ВИЧ-инфицированных), у которых криптококкоз не выходит за пределы легких, назначают амфотерицин В (0,7–1,0 мг/кг/сут) либо его комбинацию с фторцитозином. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата.

Лечение диссеминированного криптококкоза у ВИЧ-инфицированных обычно проводится в несколько стадий. На первой стадии применяется амфотерицина В дезоксихолат (0,7–1,0 мг/кг/сут) или липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут), к которому на 2 нед. добавляется фторцитозин (50–150 мг/кг/сут; сывороточная концентрация фторцитозина должна поддерживаться на уровне 50–150 мкг/мл). Такое лечение продолжается 6–10 нед., на второй стадии (назначают флуконазол на 10 нед. Эффективность лечения оценивают, регулярно определяя титр криптококкового антигена; если титр в сыворотке или СМЖ равен или превышает 1:8, вероятность рецидива высока. При гидроцефалии может потребоваться установка вентрикулоперитонеального шунта, а также активное медикаментозное лечение внутричерепной гипертензии.

После окончания лечения криптококкоза у ВИЧ-инфицированных нередко возникает рецидив. ВИЧ-инфицированные с изолированным криптококкозом легких нуждаются в пожизненном лечении флуконазолом. Лечение криптококкоза ЦНС и диссеминированного криптококкоза у ВИЧ-инфицированных обычно проводится в два этапа: индукция и поддерживающая терапия. На этапе индукции назначают комбинацию амфоте-

рицина B и фторцитозина; при плохой переносимости фторцитозина можно ограничиться только амфотерицином B. Индукция продолжается не менее 2 нед. Консолидирующая терапия: комбинация амфотерицина B и фторцитозина на 6–10 нед. либо флуконазол на 10 нед. Поддерживающая терапия флуконазолом продолжается пожизненно. Последствия прекращения поддерживающей терапии у ВИЧ-инфицированных, у которых инфекция хорошо контролируется антиретровирусными препаратами, не изучались.

Криптококкоз кожи обычно лечат консервативно, однако для постановки диагноза обычно требуется биопсия. При криптококкозе опорно-двигательной системы, как правило, пораженные ткани иссекают и проводят системную противогрибковую терапию. При хориоретините необходима системная противогрибковая терапия амфотерицином B в комбинации с флуконазолом или фторцитозином, оба из которых легко проникают в стекловидное тело.

Литература

Dismukes W. E. Management of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1993; 17: 507–12.

Dromer F., Mathoulin S., Dupont B. et al. Epidemiology of cryptococcosis in France: A 9-year survey (1985–1993). Clin Infect Dis 1996; 23: 82–90.

Gumbo T., Kadzirange G., Mielke J. et al. *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in African children with AIDS. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 54–6.

Gonzalez C. E., Shetty D., Lewis L. L. et al. *Cryptococcus* in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 796–800.

Leggiadro R. J., Barrett F. F., Hughes W. T. Extrapulmonary cryptococcosis in immunocompromised infants and children. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 43–7.

Leggiadro R. J., Kline M. W., Hughes W. T. Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 658–662.

Moncino M. D., Gutman L. T. Severe systemic cryptococcal disease in a child. Review of prognostic indicators predicting treatment failure and an approach to maintenance therapy with oral fluconazole. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 363–5.

Saag M. S., Graybill R. J., Larsen R. A. et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000; 30: 710–8.

Speed B. R., Kaldor J. Rarity of cryptococcal infection in children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 536.

Глава 285

Инфекции, вызываемые *Malassezia spp.*

Мартин Э. Вейсс (Martin E. Weisse)

Грибы, относящиеся к роду *Malassezia*, вызывают поверхностный микоз (отрубевидный лишай), изредка — сепсис у больных с сосудистыми катетерами. *Malassezia spp.* — это липофильные дрожжеподобные грибы, которые относятся к комменсалам и предпочитают заселять участки кожи с большим количеством сальных желез. Клетки *Malassezia spp.* имеют овальную или округлую форму, поэтому ранее их называли *Pityrosporum ovale* и *P. orbiculare*. Инвазию облегчает образование псевдогифов. Скопления псевдогифов и толстостенных бластоспор образуют характерную картину «спагетти с фрикадельками». Из семи видов грибов рода *Malassezia* микозы у человека чаще всего вызывает *M. furfur*, тем не менее причиной ряда вспышек инфекции в отделениях интенсивной терапии новорожденных оказалась *M. pachydermatis*.

M. globosa — основной возбудитель разноцветного лишая (см. гл. 376). *Malassezia spp.* также участвуют в патогенезе угрей у новорожденных и себорейного дерматита. *Malassezia spp.* могут высеваться с участков кожи, богатых сальными железами, у внешне здоровых лиц. Это свидетельствует о том, что обнаружение гриба еще не доказывает наличие инфекции.

Сепсис, вызванный *Malassezia spp.*, почти исключительно наблюдается у больных, получающих через венозные катетеры жировые эмульсии. Жировые эмульсии, в состав которых входят среднецепочечные триглицериды, тормозят размножение *Malassezia spp.*, а потому могут препятствовать развитию сепсиса. Сепсис в основном встречается у недоношенных детей, хотя могут поражаться и лица с иммуносупрессией, в первую очередь онкологические больные. Симптомы сепсиса те же, что и при других видах катетерного сепсиса (см. гл. 233); предполагать, что причина сепсиса — *Malassezia spp.*, следует у больных, особенно новорожденных, которым внутривенно вводятся жировые эмульсии. В отличие от других разновидностей грибкового сепсиса для инфекции, вызванной *Malassezia spp.*, нетипично образование отсевов.

Malassezia spp. плохо растут на стандартных питательных средах для грибов; после посева на поверхность агара следует нанести оливковое масло. Чтобы улучшить высеваемость *Malassezia spp.* из крови, в питательную среду добавляют оливковое масло либо пальмитиновую кислоту.

Сепсис, вызванный *Malassezia spp.*, в большинстве случаев удается вылечить, если немедленно прекратить инфузии жировых эмульсий и удалить катетер. При персистирующей или инвазивной инфекции назначают амфотерицин В (в виде дезоксихолата либо липосомной формы), флуконазол или итраконазол. Фторцитозин на *Malassezia spp.* не действует.

Литература

Chryssanthou E., Broberger U., Petrini B. Malassezia pachydermatis fungaemia in a neonatal intensive care unit. Acta Paediatr 2001; 90: 323–7.

Midgley G. The lipophilic yeasts: State of the art and prospects. Med Mycol 2000; 38: 9–16.

Nakabayashi A., Sei Y., Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. Med Mycol 2000; 38: 337–41.

Papavassilis C., Mach K. K., Mayser P. A. Medium-chain triglycerides inhibit growth of *Malassezia:* Implications for prevention of systemic infection. Crit Care Med 1999; 27: 1781–6.

Глава 286
Аспергиллез

Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)

Аспергиллез — это группа заболеваний, вызываемых грибами рода *Aspergillus*; эти грибы могут образовывать мицелий, клетки их мономорфны. Основной возбудитель аспергиллеза у детей — *A. fumigatus*, реже встречается *A. flavus* или *A. niger*. Сообщалось также о случаях аспергиллеза у детей, вызванном другими видами, включая *A. nidulans* и *A. terreus*. *Aspergillus spp.* широко распространены по всему миру, их споры (конидии) легко обнаруживаются в почве и гниющих растениях. На строительных площадках споры попадают в воздух; если такая площадка расположена вблизи или внутри лечебных учреждений, это может повлечь за собой вспышки инвазивного аспергиллеза среди детей с нарушениями иммунитета. Как правило, заражение происходит при вдыхании спор, вслед за этим *Aspergillus spp.* колонизируют верхние и нижние дыхательные пути. У лиц со сниженным иммунитетом возможна гематогенная диссеминация. Часто также встречается аспергиллез кожи, причиной которого служит загрязнение ран спорами, внедрение их в кожу или гематогенная диссеминация. Аспергиллез также может развиться вслед за проглатыванием и аспирацией спор. *Aspergillus spp.* способны вызывать опосредованные IgE аллергические заболевания, неинвазивный аспергиллез, а также инвазивный аспергиллез.

286.1. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Бронхиальная астма. Приступы атопической бронхиальной астмы (см. гл. 202) могут быть спровоцированы вдыханием спор *Aspergillus spp.*, которые вызывают иммунный ответ, опосредованный IgE, и бронхоспазм. Клиническая картина неспецифична и включает внезапное появление свистящего дыхания; инфильтраты в легких и лихорадка при этом отсутствуют.

Экзогенный аллергический альвеолит. Экзогенный аллергический альвеолит представляет собой аллергическую пневмонию, которая развивается у лиц без атопических заболеваний после многократного вдыхания органической пыли, обычно в результате профессиональной деятельности (легкое фермера, легкое изготовителя солода). Одной из причин экзогенного аллергического альвеолита служат *Aspergillus spp.* Патогенез не изучен, но, вероятно, он сходен с патогенезом альвеолитов, вызванных другими иммуногенными веществами, и в нем могут участвовать иммунные комплексы. В типичном случае через 4–6 ч после контакта с пылью появляется лихорадка, кашель и одышка. При физикальном обследовании выслушиваются редкие хрипы. Число эозинофилов в крови и мокроте не увеличено. На рентгенограммах грудной клетки часто определяются диффузные интерстициальные инфильтраты. Хронический контакт с пылью ведет к необратимому фиброзу легких.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Примерно у 10% детей с бронхиальной астмой или муковисцидозом эти заболевания ослож-

няются аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. В ответ на длительную колонизацию слизистых оболочек *A. fumigatus* возрастает продукция антител к нему классов IgG и IgE, что ведет к рецидивирующим бронхоспазмам и появлению цилиндрических бронхоэктазов крупных бронхов. Аллергический бронхолегочный аспергиллез необходимо исключать у детей с бронхиальной астмой или муковисцидозом, у которых имеется рецидивирующий бронхоспазм, а на рентгенограммах легких — быстро исчезающие затенения. Отличительный признак заболевания — отхождение слизистых спиралей, содержащих мицелий гриба. Характерна также эозинофилия. Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза следующие:

1) обратимая приступообразная обструкция бронхиол (астма);
2) наличие аллергии немедленного типа к *A. fumigatus* (по данным кожных проб) или сывороточных антител к *A. fumigatus* класса IgE (по данным радиоаллергосорбентного теста);
3) увеличение общего количества IgE в сыворотке;
4) эозинофилия крови;
5) наличие в сыворотке преципитирующих антител к *A. fumigatus*;
6) затенения в легких по данным анамнеза;
7) бронхоэктазы крупных бронхов.

В течение заболевания выделяют три стадии: отвечающую на стероиды, зависимую от стероидов и конечную (фиброза легких).

Лечение. Основу лечения аллергических легочных заболеваний составляют противовоспалительные средства (преимущественно глюкокортикоиды) и бронходилататоры. Обострение заболеваний характеризуется учащением приступов свистящего дыхания, снижением дыхательных функций и повышением концентрации IgE в сыворотке крови. Для лечения обострений используют преднизон; вначале назначают 0,5 мг/кг/сут на неделю, затем 0,5 мг/кг через день до тех пор, пока симптомы не ослабнут и концентрация IgE не вернется к исходному уровню. Как показали исследования, у взрослых с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, которые принимали итраконазол в течение 16 нед., приступы регистрировались реже, концентрация IgE в сыворотке была ниже и требовались более низкие дозы преднизона, чем получавшим плацебо. У детей подобных исследований не проводилось.

286.2. НЕИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

Отомикоз. Это хроническое заболевание, которое преимущественно встречается в тропиках и субтропиках; дети болеют редко. Основной возбудитель — *A. niger*, реже обнаруживается *A. fumigatus*. У $^1/_3$ больных помимо *Aspergillus spp.* высевается *Staphylococcus aureus* либо *Pseudomonas spp.* Обычно поражается одно ухо. Больных беспокоит боль в ухе, зуд и чувство распирания в слуховом проходе. Реже отмечается гноетечение, снижение слуха и шум в ушах. При осмотре слухового прохода обычно выявляется «лес» конидий или клубки мицелия. Назначают местные средства: нистатин, толнафтат, разведенную уксусную кислоту и глюкокортикоиды. Эффективное средство — итраконазол, который принимают внутрь; к сожалению, опыт его применения невелик.

Синусит. Неинвазивный аспергиллез придаточных пазух носа может протекать в трех формах. Хронический синусит ограничен одной пазухой и проявляется как хроническая инфекция, устойчивая к антибактериальной терапии. На рентгенограммах видно утолщение слизистой оболочки пазухи, кости не изменены (неспецифические изменения). В большинстве случаев эндоскопическая операция ведет к излечению. Аспергиллома придаточной пазухи у детей встречается редко. Заболевание проявляется длительными выделениями из носа. На рентгенограммах обнаруживается одиночное образование в решетчатом лабиринте или верхнечелюстной пазухе, степень разрушения костей различна. Лучший способ лечения — удаление аспергилломы, которое, как правило, можно осуществить эндоскопически. При аллергическом грибковом синусите поражается несколько пазух. Заболевание развивается у лиц с нормальным иммунитетом, в анамнезе которых часто имеются многочисленные операции на пазухах или полипы носа. Основные возбудители — *Aspergillus spp.*, несколько реже *Curvularia lunata*. Отделяемое из носа содержит густую слизь, эозинофилы и отдельные гифы. Лучевые методы исследования выявляют поражение нескольких пазух с очагами пониженной плотности, изредка кальцинатами, а также эрозии костей. Диагноз основывается на иммунологических критериях (см. выше раздел про аллергический бронхолегочный аспергиллез). Аллергический грибковый синусит может осложнять

ся аллергическим бронхолегочным аспергиллезом. Лечение состоит в иссечении пораженных тканей, дренировании пазух и назначении глюкокортикоидов. При вторичной бактериальной инфекции показаны антибиотики.

Аспергиллома легких. Аспергилломы возникают в бронхах, отток секрета из которых затруднен, либо в кавернах легких и могут сопровождать туберкулез, гистоплазмоз, бластомикоз, саркоидоз. Изредка аспергилломами осложняется инвазивный аспергиллез легких. *Aspergillus spp.* колонизируют каверну и размножаются, однако не проникают в сосуды. В результате возникает округлое образование, состоящее из переплетенных гифов гриба. Обычно аспергиллома клинически не проявляется, тем не менее у некоторых детей возникает кашель и кровохарканье. Характерна рентгенологическая картина: полость в легких, содержащая воздух, в которой находится округлое образование; для подтверждения можно использовать КТ. Рекомендации по лечению противоречивы. При бессимптомной аспергилломе у ребенка без сопутствующих заболеваний можно ограничиться наблюдением. При появлении симптомов может потребоваться резекция легкого.

286.3. ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ

Пневмония и диссеминированный аспергиллез. Инвазивный аспергиллез легких — самая распространенная форма аспергиллеза, развивается на фоне нарушений иммунитета. Начало заболевания обычно постепенное. Как у лиц с нормальным иммунитетом, так и у больных с его нарушениями начало может быть острым, с лихорадкой, кашлем и одышкой. Боль в груди, усиливающаяся при дыхании, встречается редко. На рентгенограммах грудной клетки обычно имеются очаговые затенения. У детей с нейтропенией инвазивный аспергиллез легких часто сочетается с синуситом. У детей с хронической гранулематозной болезнью описано распространение аспергиллеза с легких на грудную стенку.

Подтверждением диагноза служит инвазия гифов гриба в кровеносные сосуды, а также выделение культуры гриба из биоптата. У больных с иммуносупрессией и недавно возникшими затенениями в легких также диагностически значимы выделение культуры *Aspergillus spp.* из или обнаружение его антигена в промывных водах бронхов. Выделение чистой культуры одного вида *Aspergillus* из двух образцов мокроты больного с нарушениями иммунитета и очаговыми, клиновидными затенениями или признаками каверны на рентгенограммах грудной клетки тоже с высокой вероятностью указывает на инвазивный аспергиллез легких.

Рекомендуется назначать высокие дозы амфотерицина В (1 мг/кг/сут) на 4–6 нед. либо до устранения нейтропении или наступления ремиссии сопутствующего заболевания. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) целесообразна при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. Предлагалось дополнить эту схему лечения приемом итраконазола внутрь, однако исследований не проводилось.

Инвазивный аспергиллез характеризуется врастанием гифов в сосуды, тромбозами и местным некрозом. Инвазивный аспергиллез преимущественно возникает у детей с нарушениями иммунитета, особенно у онкологических больных, получающих химиотерапию, а также у ВИЧ-инфицированных, реципиентов костного мозга, реже реципиентов внутренних органов. При первичном инвазивном аспергиллезе поражаются любые ткани и органы (например, дыхательные пути, кожа), в которые могут проникать взвешенные в воздухе споры, и в которых создаются условия для образования конидий. На фоне тяжелой нейтропении гриб может распространяться из первичного очага контактным или гематогенным путем. Первичные очаги аспергиллеза у детей чаще всего локализуются в придаточных пазухах носа, легких и на коже. Изредка возникает средний отит. При большинстве форм инвазивного аспергиллеза рекомендуется системное введение амфотерицина В (в виде дезоксихолата или липосомной формы). Благоприятный исход тесно связан с нормализацией иммунитета. Итраконазол — противогрибковое средство из группы триазолов — *in vitro* показал существенную активность против *Aspergillus spp.*, однако опыт его применения при аспергиллезе у детей невелик. В настоящее время у онкологических больных испытывается аэрозоль амфотерицина В — его применяют с профилактической целью во время глубокой нейтропении.

Наружный отит. *Aspergillus spp.* редко становятся возбудителями наружного отита, преимуще-

ственно у больных с иммуносупрессией. Наружный отит может привести к потере слуха, кроме того, инфекция контактным путем может распространиться на каменистую часть височной кости или ушную раковину. Пораженные ткани иссекают и назначают амфотерицин В. Опыт применения итраконазола невелик. Малоинвазивные формы наружного отита можно вылечить местным применением противогрибковых средств, промываниями и удалением ушной серы.

Синусит. Острый инвазивный синусит у детей наблюдается редко. Заболевание почти всегда возникает на фоне тяжелой нейтропении, вызванной противоопухолевой химиотерапией. Характерны лихорадка, кашель, кровотечения из носа, головная боль и боль в области пораженных пазух. При физикальном обследовании обычно обнаруживаются выделения из носа, образование корок на слизистой оболочке носа, болезненность в проекции пораженных пазух, язвы на слизистой оболочке носа или рта, дискинезия или некроз перегородки носа либо нижней носовой раковины. При рентгенографии и КТ выявляются затенения или уровни жидкости в синусах. Эндоскопическое исследование позволяет обнаружить некроз слизистой оболочки. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки носа выявляется множество гифов, а при посеве биоптатов — рост *A. fumigatus* или *A. flavus*, реже *Rhizopus spp.* или *Candida spp.* Аспергиллез синусов быстро распространяется на окружающие ткани и сопровождается высокой летальностью. Стандартных схем лечения не разработано; обычно нежизнеспособные ткани иссекают, пазухи дренируют, а в полость носа и внутривенно вводят амфотерицин В. Объем хирургического вмешательства обычно ограничен из-за сопутствующей тяжелой тромбоцитопении с профузными, порой угрожающими жизни кровотечениями. Описано несколько случаев лечения итраконазолом с переменным успехом; сравнения его с амфотерицином В не проводилось. При инвазивном синусите у детей с рецидивом лейкоза прогноз плохой. В случае разрешения гранулоцитопении или наступления ремиссии онкологического заболевания прогноз улучшается.

Хронический инвазивный синусит возникает у лиц с нормальным иммунитетом, которые живут в засушливых районах с высокой распространенностью микозов, вызванных плесневыми грибами, например на Ближнем Востоке или в Африке. Основной возбудитель хронического инвазивного синусита — *A. flavus*. Течение заболевания медленно прогрессирующее (растягивается на месяцы и годы); постепенно вовлекаются прилежащие придаточные пазухи носа, глазницы и свод черепа. Лечение: нежизнеспособные ткани иссекают и обеспечивают отток отделяемого. В отдельных случаях применяют противогрибковые средства.

Аспергиллез кожи. Поражение кожи — характерное проявление инвазивного аспергиллеза у детей с угнетением иммунитета. Возбудитель может внедряться в кожу непосредственно (обычно при травмах, в том числе при установке венозных катетеров, а также при ожогах или пеленочном дерматите), но чаще он заносится при гематогенной диссеминации. На коже появляются болезненные гиперемированные бляшки, которые превращаются в буллы с геморрагическим содержимым, а затем — в язвы с некротическим дном, покрытые струпом. Данное состояние называется гангренозной эктимой. Аспергиллез кожи у ребенка с тяжелой нейтропенией — это, как правило, первый признак диссеминированного аспергиллеза; прогноз в этих случаях плохой. Рекомендуются высокие дозы амфотерицина В (1 мг/кг/сут); введение продолжают 4–6 нед., либо пока не нормализуется содержание нейтрофилов, либо не наступит ремиссия основного заболевания. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. Кроме того, используется иссечение нежизнеспособных тканей и местное применение амфотерицина В. Опыт лечения итраконазолом небольшой.

При онихомикозах, вызванных *Aspergillus spp.*, с успехом используют прием итраконазола внутрь; иногда его сочетают с местным лечением.

Поражение глаз. Грибковый эндофтальмит у детей с иммуносупрессией — важный диагностический признак диссеминированного аспергиллеза. Эндофтальмит может проявляться болью, светобоязнью и снижением остроты зрения, однако у большинства больных эти симптомы отсутствуют. При офтальмоскопии обнаруживаются фокальный ретинит, кровоизлияния в сетчатку и воспалительные изменения стекловидного тела. Лечение

включает борьбу с причиной иммуносупрессии, системное применение противогрибковых средств, витрэктомию и внутриглазное введение амфотерицина В (амфотерицин В, как и итраконазол, плохо проникает в ткани глаза).

Изредка инвазивный синусит осложняется флегмоной глазницы, которая может привести к разрушению стенок глазницы и проникновению гриба в ретробульбарную клетчатку. Флегмона глазницы проявляется диплопией, отеком периорбитальных тканей, птозом и болью при взгляде вбок. Лечение комплексное и включает иссечение нежизнеспособных тканей, системное введение противогрибковых средств, а также устранение причины иммуносупрессии.

Грибковый кератит и эписклерит встречаются редко. Заражение происходит контактным путем. Если диссеминированного аспергиллеза нет, лечение сводится к местному применению амфотерицина В (в том числе интрасклеральному).

Аспергиллез ЦНС. Это редкое и почти всегда смертельное осложнение диссеминированного аспергиллеза. В большинстве случаев возникают одиночные или множественные очаги инфекции в больших полушариях или мозжечке. Остро возникают очаговые неврологические нарушения, чаще всего гемипарез, парезы верхних черепных нервов или судорожные припадки; быстро может развиться вклинение. Менингеальные симптомы наблюдаются редко. При аутопсии обнаруживается арахноидит в областях, прилежащих к очагу инфекции в мозге. В СМЖ определяется небольшой плеоцитоз за счет лимфоцитов и моноцитов, повышенная концентрация белка, и та или иная степень снижения концентрации глюкозы. При КТ или МРТ в ЦНС определяются очаги, окруженные отеком; степень накопления контраста в них различна. Диагноз обычно основывается на остром развитии неврологических нарушений у больного с доказанным или предполагаемым инвазивным аспергиллезом, крайне редко — на положительных результатах посева СМЖ или биоптата мозга. У отдельных больных эффективна комбинация амфотерицина В и фторцитозина (в упорных случаях прибегают к внутрижелудочковому введению).

Эпидуральный абсцесс — редкое осложнение остеомиелита позвоночника, вызванного *Aspergillus spp.* Двух детей с эпидуральными абсцессами, остеомиелитом позвоночника и сдавлением спинного мозга удалось излечить путем хирургической декомпрессии и введения высоких доз амфотерицина В.

Аспергиллез костей. Встречается крайне редко и возникает вследствие контактного распространения инфекции из хирургических или травматических ран либо вследствие гематогенной диссеминации. Чаще всего поражаются позвонки. Остеомиелит ребер редок, встречается у детей с хронической гранулематозной болезнью, обычно при переходе инфекции из очага в легком на грудную стенку. Как правило, требуется дренирование. Исследований, позволяющих сделать окончательные выводы, не существует, однако хорошие результаты дает применение комбинации амфотерицина В и фторцитозина, несмотря на то что амфотерицин В плохо проникает в кости. Итраконазол создает высокую концентрацию в кости и применяется с успехом.

Поражение сердца. Эндокардит — редкая форма аспергиллеза. Ее причиной служит попадание возбудителя в рану во время операции, использование загрязненных спорами гриба трансплантатов, очень редко — гематогенная диссеминация. Рекомендуется амфотерицин В в высоких дозах. Инфицированный протез или трансплантат необходимо удалить.

ЛИТЕРАТУРА

Denning D. W., Stevens D. A. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. Review of 2,121 published cases. Rev Infect Dis 1990; 12: 1147–201.

Horvath J. A., Dummer S. The use of respiratory tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Am J Med 1996; 100: 171–8.

Neijens H. J., Frenkel J., de Muinck Keizer-Schrama S. M. et al. Invasive *Aspergillus* infection in chronic granulomatous disease. Treatment with itraconazole. J Pediatr 1989; 115: 1016–9.

Stevens D. A., Schwartz H. J., Lee J. Y. et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000; 342: 756–62.

Stevens D. A., Kan V. L., Judson M. A. et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus.* Clin Infect Dis 2000; 30: 696–709.

Walmsley S., Devi S., King S. et al. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital. A ten-year review. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 673–82.

Wong-Beringer A., Jacobs R. A., Guglielmo B. J. Lipid formulations of amphotericin B. Clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 1998; 27: 603–18.

Глава 287

Гистоплазмоз

Стефен К. Аронофф
(Stephen C. Aronoff)

Этиология. Возбудитель, *Histoplasma capsulatum*, обладает температурным диморфизмом: при температуре окружающей среды (25–30 °С) гриб существует в форме мицелия (плесени), а при температуре человеческого тела (37 °С) — в дрожжеподобной форме.

Эпидемиология. Сапрофитная форма *H. capsulatum* обнаруживается в почве на Среднем Западе США, главным образом вдоль рек Огайо и Миссисипи. Спорадические случаи гистоплазмоза зарегистрированы в 31 из 48 смежных штатов. В некоторых частях Кентукки и Теннесси кожные пробы на гистоплазмин положительны почти у 90% населения старше 20 лет.

H. capsulatum хорошо растет в почве, богатой нитратами, например, сильно загрязненной птичьим пометом или гниющей древесиной. Споры гриба нередко переносят на своем оперении птицы. Описаны локальные вспышки гистоплазмоза, причиной которых послужило попадание в воздух микроконидий на строительных площадках в местах, где прежде обитали скворцы, находились курятники или рубили загнивший лес. В отличие от птиц, у летучих мышей *Histoplasma spp.* вызывают активную инфекцию. Зарегистрированы вспышки гистоплазмоза после контакта с большим количеством гуано в пещерах, а также после пребывания вблизи мостов, облюбованных летучими мышами.

Патогенез. Гистоплазмоз развивается после вдыхания микроконидий, которые достигают альвеол, прорастают и размножаются в виде дрожжеподобных клеток. Начальная форма гистоплазмоза — бронхопневмония. По мере созревания первичного очага формируются гигантские клетки, затем образуется гранулема с некрозом в центре. С момента прорастания спор дрожжеподобные клетки получают доступ к ретикулоэндотелиальной системе, поскольку они проникают в лимфатические сосуды легкого и бронхолегочные лимфатические узлы. В типичном случае вслед за образованием первичного очага в легких наступает диссеминация, в ходе которой возбудитель оседает в селезенке. Иммунный ответ развивается приблизительно через 2 нед. Первичный очаг в легком обычно рассасывается в течение 2–4 мес., но также может подвергаться кальцификации и приобретать сходство с очагом Гона при туберкулезе; в легком и селезенке могут образовываться кальцификаты, которые на рентгенограммах выглядят как крупная дробь. В отличие от туберкулеза, при гистоплазмозе нередко происходит реинфекция, которая может привести к чрезмерному иммунному ответу.

Клинические проявления. Выделяют три формы гистоплазмоза: острый легочный, хронический легочный и прогрессирующий диссеминированный.

Острый легочный гистоплазмоз развивается вслед за первичным или повторным вдыханием микроконидий и в большинстве случаев течет бессимптомно. Острый легочный гистоплазмоз с клиническими проявлениями в основном наблюдается у детей младшего возраста. У более старших людей симптомы появляются при большом количестве возбудителя в закрытом пространстве (например, в курятнике, пещере) или при длительном воздействии (например, пребывание в лагере, где почва содержит множество возбудителей, рубка загнивших бревен). В продромальном периоде симптомы неспецифичны и напоминают грипп: головная боль, лихорадка, боль в груди и кашель. Гепатоспленомегалия чаще наблюдается у детей младшего возраста. В некоторых случаях развивается тяжелая дыхательная недостаточность, которая может потребовать интубации, ИВЛ и введения глюкокортикоидов. Острый легочный гистоплазмоз может иметь затяжное течение (от 10 дней до 3 нед.) и сопровождаться похудением, одышкой, подъемом температуры тела до высоких цифр, астенией и утомляемостью. Примерно в 10% случаев клиническая картина острого легочного гистоплазмоза напоминает саркоидоз: артрит или артралгия, узловатая эритема, кератоконъюнктивит, иридоциклит и перикардит. У большинства детей с острым легочным гистоплазмозом патологии при рентгенографии грудной клетки не обнаруживается. Если заболевание проявляется клинически, то на рентгенограммах обычно присутствуют очаговые тени, характерные для бронхопневмонии (у детей младшего возраста пневмония может быть

сливной); увеличение бронхолегочных лимфатических узлов — непостоянный признак. Единичные или множественные кальцификаты — признак стадии выздоровления. Осложнения острого легочного гистоплазмоза обусловлены чрезмерным иммунным ответом на антигены грибов в паренхиме легких и бронхолегочных лимфатических узлах. *Гистоплазмомы* — объемные образования в паренхиме легких, сходные с фибромами; обычно они единичные, не вызывают каких-либо нарушений и подвергаются концентрической кальцификации. Изредка гистоплазмомы становятся причиной бронхолитиаза с отхождением бронхолитов, свистящего дыхания и кровохарканья. В районах с высокой распространенностью *H. capsulatum* гистоплазмомы могут напоминать опухоли паренхимы легких, в отдельных случаях диагноз ставят после биопсии легкого. Когда воспаленные бронхолегочные лимфатические узлы образуют конгломераты, это может привести к формированию *гранулем в средостении*. Обычно клинически они не проявляются, однако крупные гранулемы могут сдавливать органы средостения и вызывать обструкцию пищевода, бронха или полой вены. Местное распространение гистоплазмоза и некроз иногда приводят к перикардиту или образованию плеврального выпота. Изредка гранулемы осложняются *фиброзом средостения* — бесконтрольным образованием соединительной ткани вокруг бронхолегочных лимфатических узлов. Органы средостения оказываются заключенными в фиброзные футляры, что вызывает симптомы их сдавления, в том числе синдром верхней полой вены, обструкцию легочных вен (клиническая картина в этом случае напоминает митральный стеноз), обструкцию легочной артерии с сердечной недостаточностью. Сдавление пищевода проявляется дисфагией, сдавление бронха — кашлем, свистящим дыханием, кровохарканьем и одышкой.

Хронический легочный гистоплазмоз — оппортунистическая инфекция взрослых с центролобулярной эмфиземой; у детей она почти не встречается.

Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз — это заболевание, которое поражает детей младшего возраста и лиц с нарушениями иммунитета. Почти все заболевшие дети до 2 лет, диссеминация у них наступает на фоне первичного легочного гистоплазмоза. Самый распространенный симптом — лихорадка, которая может сохраняться неделями или месяцами, пока не будет поставлен правильный диагноз. У большинства больных также имеется гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения. Пневмония и панцитопения — непостоянные проявления. В одном исследовании у 50% детей была зарегистрирована преходящая недостаточность клеточного иммунитета, у многих — преходящая гиперглобулинемия. Более чем у 50% детей изменений на рентгенограммах грудной клетки нет. Часто обнаруживаются дрожжеподобные клетки в костном мозге.

Риск диссеминированного гистоплазмоза у детей увеличивают онкологические заболевания и противоопухолевая терапия, трансплантация внутренних органов, ВИЧ-инфекция. У детей без ВИЧ-инфекции диссеминированный гистоплазмоз проявляется лихорадкой неизвестного происхождения, похудением, лимфаденопатией и поражением интерстиция легких. Для диссеминированного гистоплазмоза характерны внелегочные отсевы, вызывающие очаговую деструкцию костей, изъязвление слизистой оболочки рта и глотки, надпочечниковую недостаточность, менингит, поражение кожи и эндокардит. Иногда в сыворотке повышается активность печеночных ферментов и концентрация ангиотензинпревращающего фермента.

Диссеминированный гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированных относят к диагностическим критериям СПИДа. В этом случае нередко до или после диссеминированного гистоплазмоза возникают и другие оппортунистические инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных риск диссеминированного гистоплазмоза особенно велик у контактировавших с птичьим пометом или гуано, не получавших антиретровирусной терапии и противогрибковых средств. У большинства ВИЧ-инфицированных диссеминированный гистоплазмоз проявляется лихорадкой, похудением, а также патологией легких. В части случаев отмечаются гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, сыпь и менингоэнцефалит. У ВИЧ-инфицированных с диссеминированным гистоплазмозом описан синдром, напоминающий сепсис, при котором быстро развивается шок, полиорганная недостаточность и коагулопатия.

Диагностика. Высеваемость *H. capsulatum* зависит от формы гистоплазмоза. Если острый ле-

гочный гистоплазмоз (бессимптомный или нет) развился на фоне нормального иммунитета, *H. capsulatum* высевается из мокроты непостоянно, из промывных вод бронхов несколько чаще. Посевы крови при остром легочном гистоплазмозе отрицательны. Если клиническая картина напоминает саркоидоз, обычно посевы всех биологических жидкостей отрицательны. При осложненных формах острого легочного гистоплазмоза (гистоплазмома, гранулема или фиброз средостения) в биоптатах могут обнаруживаться дрожжеподобные клетки. У 60% взрослых с хроническим легочным гистоплазмозом посевы мокроты положительны. При прогрессирующем диссеминированном гистоплазмозе посевы крови и костного мозга положительны более чем у 90% больных.

При подозрении на диссеминированный гистоплазмоз проводят исследование на антиген гриба. Наиболее доступный для этого метод — радиоиммунный. У лиц из группы риска диссеминированного гистоплазмоза (ВИЧ-инфицированные и др.) выявляемость антигена возбудителя в сыворотке или моче превышает 90%. Ложноположительные результаты наблюдаются при бластомикозе, кокцидиоидозе и паракокцидиоидозе. ИФА обладает сравнимой чувствительностью и лучшей специфичностью, но малодоступен. Повторное измерение концентрации антигена у больных с диссеминированным гистоплазмозом позволяет оценить ответ на лечение. При остром и хроническом легочном гистоплазмозе антиген возбудителя определяется в крови и моче непостоянно.

Ценную информацию для диагностики острого легочного гистоплазмоза, его осложнений, а также хронического легочного гистоплазмоза дает сероконверсия. Классическим методом для измерения титра антител к антигенам мицелия и клеток возбудителя стала реакция связывания комплемента. Титры, превышающие 1:8, определяются более чем у 80% больных гистоплазмозом, титр более 1:32 считается диагностическим критерием недавно перенесенного гистоплазмоза. Реакция связывания комплемента становится положительной только через 4–6 нед. после заражения, поэтому на ранних стадиях заболевания она бесполезна. Ложноположительные результаты встречаются у больных другими глубокими микозами, ложноотрицательные — у больных с угнетением иммунитета. Метод иммунодиффузии менее чувствителен, чем реакция связывания комплемента; его используют, если результат реакции связывания комплемента нельзя с уверенностью считать положительным. Кожные аллергические пробы применяются лишь в эпидемиологических исследованиях, поскольку положительный результат сохраняется пожизненно, а внутрикожное введение гистоплазмина может вызывать иммунный ответ у серонегативных лиц.

Лечение. Если острый легочный гистоплазмоз протекает бессимптомно или с незначительными проявлениями, а иммунитет нормальный, противогрибковые средства не показаны. Тем не менее, если в течение 1 мес. состояние не улучшилось, рекомендуется назначить итраконазол внутрь. Если при первичном или повторном легочном гистоплазмозе появляется гипоксия или необходимость в ИВЛ, показан амфотерицина В дезоксихолат (0,7 мг/кг/сут внутривенно) или липосомная форма амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут внутривенно). Введение амфотерицина В продолжают до тех пор, пока состояние больного не улучшится. После отмены амфотерицина В рекомендуется назначить итраконазол внутрь минимум на 12 нед. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. При тяжелой обструкции вследствие гранулематоза средостения вначале показан амфотерицин В, а затем — итраконазол на 6–12 мес. Нетяжелые формы гранулематоза средостения можно лечить только итраконазолом. По мнению некоторых специалистов, хирургическое лечение показано лишь в том случае, когда после интенсивного лечения амфотерицином В в течение 1 мес. улучшения не наступило. При гистоплазмозе с клинической картиной, напоминающей саркоидоз, применяются НПВС.

Основой лечения детей с прогрессирующим диссеминированным гистоплазмозом остается амфотерицин В. В одном испытании вначале назначался амфотерицин В, а затем кетоконазол внутрь на 3 мес. — излечение наступило у 88% больных. Альтернативный подход предусматривает применение вслед за амфотерицином В итраконазол в качестве поддерживающей терапии. Прием итраконазола продолжается, в зависимости от концен-

трации антигена возбудителя в сыворотке крови, от 6 до 18 мес.

Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз у ВИЧ-инфицированных часто рецидивирует. Рекомендуется индукционная терапия амфотерицином В (в виде дезоксихолата или липосомной формы) до общей дозы у детей 10–15 мг/кг, у взрослых — более 500 мг. Затем переходят к пожизненному поддерживающему лечению итраконазолом (доза для взрослых 200 мг внутрь ежедневно). ВИЧ-инфицированным детям с тяжелым иммунодефицитом, которые проживают в районах с высокой распространенностью гистоплазмоза, можно назначить итраконазол по 2–5 мг/кг каждые 12–24 ч с профилактической целью. Противогрибковые средства из групп триазолов и имидазолов могут вступать в нежелательные взаимодействия с ингибиторами протеазы.

Литература

Goodwin R. A., Loyd J. E., Des Prez R. M. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine 1981; 60: 231–66.

Hajjeh R. A., Pappas P. G., Henderson H. et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in HIV infected persons. Clin Infect Dis 2001; 32: 1215–20.

Leggiadro R. J., Barrett F. F., Hughes W. T. Disseminated histoplasmosis of infancy. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 799–805.

Mocherla S., Wheat L. J. Treatment of histoplasmosis. Semin Respir Infect 2001; 16: 141–8.

Odio C. M., Navarrete M., Carillo J. M. et al. Disseminated histoplasmosis in infants. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1065–8.

Tobon A. M., Franco L., Espinal D. et al. Disseminated histoplasmosis in children. The role of itraconazole therapy. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 1002–8.

USPHS/IDSA Working Group. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: Disease-specific recommendations. Clin Infect Dis 1997; 25: 313–35.

Walsh T. J., Seibel N. L., Arndt L. et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infection. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 702–8.

Wheat J., Hafner R., Wulfsohn M. et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. Ann Intern Med 1993; 118: 610–6.

Wheat L. J. Histoplasmosis in Indianapolis. Clin Infect Dis 1992; 14: 91–9.

Глава 288
Бластомикоз

Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Этиология. Этиологический агент бластомикоза, *Blastomyces dermatitiolis*, демонстрирует температурный диморфизм, существующий в природе в форме мицелия (плесени) при температуре окружающей среды (25–30 °С) и в виде толстостенных дрожжевых грибов в тканях человека (37 °С).

Эпидемиология. Бластомикоз представляет собой редкую грибковую инфекцию; у детей встречается редко; у детей до 15 лет известно только 2–10% случаев. В эндемичных регионах бывает, как правило, единичной инфекцией. Бластомикоз встречается главным образом в Северной Америке, однако был замечен и в Африке, Индии, Среднем Востоке, в Центральной и Южной Америке, в частности в долинах Огайо и Миссисипи и в районе Великих озер. Хотя культуру трудно отделить, *B. dermatitidis* была выделена из почвы, богатой организмами, в особенности около водных путей эндемичных районов. Эпидемии редки, но они случаются после раскапывания зараженной почвы в эндемичных зонах. У людей, которые проводят много времени в лесистой местности эндемичных регионов, например охотники или лесники, риск заразиться инфекцией высок.

Патогенез бластомикоза имеет сходство с таковым гистоплазмоза. В основном инфекция попадает в легкие. Вдыхание спор приводит к альвеолярной инокуляции и развитию дрожжевых грибов. Хотя легочные макрофаги выводят большинство спор до инфицирования, выжившие споры вызывают пневмонию и могут распространяться гематогенным путем. Иммунный ответ на инфекцию представляет собой миграцию нейтрофилов и макрофагов в инфицированные ткани. Для заболевания характерна пиогранулематозная реакция с некрозом и последующим фиброзом.

Клинические проявления. Клинические симптомы бластомикоза варьируют от бессимптомной инфекции до диссеминированного бластомикоза. Отсутствие недорогого доступного скрининг-теста не позволяет идентифицировать инфекцию у большинства пациентов с бессимптомным течением за-

болевания. Неспецифические симптомы, такие как снижение массы тела, лихорадка неясного генеза, ночная потливость и недомогание, могут быть первичными жалобами некоторых больных. Наиболее распространенной формой бластомикоза является острая пневмония как у взрослых, так и у детей. Как правило, заболевание начинается с острой лихорадки, озноба и влажного кашля, иногда с кровохарканьем. На рентгенограммах при остром легочном бластомикозе выявляются неспецифические долевые и сегментарные уплотнения. Диффузное легочное заболевание, связанное с ОРДС, описано у иммунокомпетентных взрослых больных с острой пневмонией. Хроническая пневмония характеризуется потерей массы тела в течение нескольких месяцев, кашлем, ночным потоотделением и болью в груди. Также может отмечаться слабовыраженная лихорадка и кровохарканье. У пациентов с хронической пневмонией часто наблюдается массивное поражение, которое можно видеть на рентгеновском снимке грудной клетки, бывают и диффузные милиарные очаги. Поражения полости при этой инфекции встречаются редко.

Внелегочное, или диссеминированное, заболевание случается у лиц с иммунодефицитом, и обычно ему предшествуют легочные симптомы. Распространение может затронуть практически все органы, но чаще всего кожу, кости, ЦНС и мочеполовую систему. Кожное заболевание развивается вследствие гематогенного или прямого попадания инфекции под кожу и проявляется в виде бородавчатых разрастаний или язвенных поражений. Остеомиелит возникает у 25–50% пациентов с внелегочной инфекцией. Обычно затронутыми оказываются длинные трубчатые кости, череп, позвоночник и ребра, но могут быть вовлечены практически все кости. Поражение ЦНС происходит у 10% пациентов с внелегочной инфекцией и выражается внутричерепным абсцессом или, реже, менингитом. Простатит или орхит может быть у лиц мужского пола, но встречается нечасто. Эндометрит у женщин передается половым путем. Гортанный бластомикоз обычно наступает после первичной инфекции воздушным путем. Фунгозный абсцесс может быть любой локализации, включая сердце и окружающие структуры, глазное яблоко и полости.

Диагностика. Для постановки диагноза требуется гистологическое определение гриба в образце ткани или получение грибковой культуры. Серологическая диагностика с использованием реакции связывания комплемента обладает низкой чувствительностью и усложняется из-за высокого процента перекрестных реакций с антителами анти-*Histoplasma*. ELISA является наиболее точным методом анализа: чувствительность — 80–88%, специфичность — 98–100%. Хотя серологические тесты можно проводить дополнительно к клиническим и другим лабораторным данным, их нельзя использовать для исключения инфекции или для назначения лечения. Исследования кожи ненадежны, так как со временем реактивность падает до непредсказуемого уровня.

Лечение. Поскольку легкая пневмония может проходить спонтанно, некоторых пациентов следует тщательно наблюдать без лечения. Прежде чем решить вопрос о необходимости лечения, больного нужно исследовать на предмет внелегочного заболевания.

Лечение требуется лицам с иммунодефицитом или с прогрессирующим легочным заболеванием, болезнями ЦНС или диссеминированным поражением. Особый режим зависит от локализации, тяжести заболевания и иммунного статуса пациента. Взрослым с легочным заболеванием легкой или средней тяжести без поражения ЦНС рекомендуется итраконазол (200–400 мг/сут) или флуконазол (400–800 мг/сут) в течение 6 мес или более. Итраконазол (5–7 мг/кг/сут) успешно использовался при лечении небольшого количества детей с инфекцией, неопасной для жизни. Амфотерицин В (общая доза: для детей — ≥ 30 мг/кг; для взрослых — 1,5–2,5 г) остается препаратом выбора для лечения инфекции, угрожающей жизни, и инфекции ЦНС у взрослых и детей, а также бластомикоза у беременных женщин и лиц с иммунодефицитом. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне терапии амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. Лица с иммунодефицитом, особенно ВИЧ-инфицированные, могут нуждаться в постоянной поддерживающей терапии после окончания курса лечения амфотерицином В. В отдельных случаях легочного или внелегочного заболевания, когда состояние пациента стабилизируется, можно перейти с лечения амфотерицином

В на итраконазол или флуконазол. Роль хирургического лечения бластомикоза ограничена.

Литература

Areno J. P. 4th, Campbell G. D., George R. B. Jr. Diagnosis of blastomycosis. Semin Respir Infect 1997; 12: 252–62.

Chapman S. W., Bradsher R. W. Jr., Campbell G. D. Jr. et al. Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 679–83.

Lemos L. L., Guo M., Baliga M. Blastomycosis: Organ involvement and etiologic diagnosis. A review of 123 patients from Mississippi. Ann Diagn Pathol 2000; 4: 391–406.

Schutze G. E., Hickerson S. L., Fortin E. M. et al. Blastomycosis in children. Clin Infect Dis 1996; 22: 496–502.

Глава 289

Кокцидиоидоз

Демосфен Паппагианис
(Demosthenes Pappagianis)

Этиология. Кокцидиоидоз (кокцидиоидомикоз, лихорадка Сан-Хоакин, долинная лихорадка, пустынный ревматизм) — это микоз, вызываемый почвенным грибом *Coccidioides immitis*. *C. immitis* обладает диморфизмом: в природе и в обычных лабораторных культурах он существует в мицелиальной форме, а в тканях человека под воздействием температуры тела, лейкоцитов, повышенной концентрации CO_2 и поверхностно-активных веществ он превращается в сферулы, наполненные спорами.

Эпидемиология. *C. immitis* в основном распространен в засушливых районах Западного полушария, включая Калифорнию, Аризону, Техас, часть Невады и Юты (в том числе Национальный памятник «Динозавры»), Мексику, Центральную и Южную Америку (в том числе Бразилию). Заражаются те, кто длительно пребывает в таких районах — люди, крупный рогатый скот, овцы, собаки, дикие грызуны и прочие животные. Тем не менее кокцидиоидоз может развиться даже после кратковременного посещения таких районов; при обследовании людей, вернувшихся на свое привычное место обитания, кокцидиоидоз нередко не включают в круг дифференциальной диагностики. На заболеваемость влияют многие факторы окружающей среды. Иммунитет после выздоровления, как правило, пожизненный.

Патогенез. Мицелиальная сапрофитная форма *C. immitis* образует мельчайшие артроконидии, которые переносятся вместе с пылью. Обычно человек заражается, вдыхая артроконидии, реже — при попадании артроконидий в раны. Проникнув в организм, артроконидии округляются и превращаются в сферулы, в которых образуются эндоспоры. Высвобождение эндоспор ведет к возникновению новых сферул и эндоспор, которые распространяются по макроорганизму, но не передаются другому человеку. Жизнеспособные *C. immitis* обнаруживают в кавернах, как в форме мицелия, так и сферул. Тем не менее передача кокцидиоидоза от человека к человеку зарегистрирована лишь при трансплантации органов от больного. Артроконидии, которые образуются в природе и на поверхности лабораторных культур, высококонтагиозны. В изоляции больного нет необходимости, однако при перевязках необходимо принимать меры, чтобы не допустить попадания в рану артроконидий (в посевах, взятых с поверхности ран, они появляются через 4–5 сут).

Клинические проявления. Выделяют три формы кокцидиоидоза (рис. 289.1): 1) доброкачественный кокцидиоидоз легких, склонный к самоизлечению (у 60% больных с этой формой симптомы отсутствуют); 2) остаточные очаги в легких; 3) диссеминированный кокцидиоидоз — редкая, но смертельно опасная форма. У детей кокцидиоидоз обычно протекает легче, чем у взрослых, однако у детей, которым требуется медицинская помощь, очень часто возникают отсевы в кости и мозговые оболочки (частота данных осложнений у детей приближается к таковой у взрослых). Кокцидиоидоз гортани встречается нечасто, но у детей его частота повышена. Сообщалось о заражении плода и новорожденного от больной матери.

Первичный кокцидиоидоз. Инкубационный период составляет в среднем 10–16 дней, но может колебаться от 1 до 4 нед. По своим проявлениям заболевание напоминает респираторную инфекцию (недомогание, озноб, лихорадка), начало его может быть как постепенным, так и острым. Частый симптом — неприятные ощущения в груди: от чувства стягивания до мучительной боли. Также отмечается ночная потливость и отсутствие аппетита. В некоторых случаях наблюдается стойкий

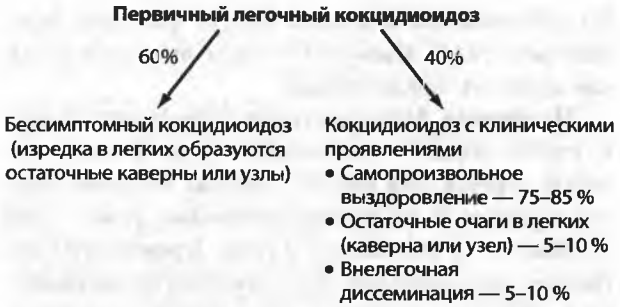


Рис. 289.1. Естественное течение кокцидиоидоза

сухой кашель и боль в горле. Возможна головная боль и боль в спине.

В первый день болезни может появиться быстро угасающая сыпь — генерализованная или только в паховой области, мелкая, состоящая из гиперемированных пятен или волдырей. В отдельных случаях сыпь напоминает наблюдающуюся при ветряной оспе. Чаще всего возникает узловатая эритема на голенях, иногда ее сопровождает полиморфная экссудативная эритема (обычно она появляются в период, когда чувствительность к кокцидиоидину максимальна — с 3-го по 21-й день болезни). В ранних высыпаниях возбудителя нет, вероятно, они возникают вследствие гиперчувствительности к антигену *C. immitis*. Иногда сыпь — единственное проявление кокцидиоидоза. Высыпания могут сопровождаться артритом и фликтенулезным конъюнктивитом.

Аускультация не всегда позволяет выявить патологию, даже если на рентгенограммах грудной клетки имеются обширные затемнения. Тем не менее могут обнаруживаться притупление перкуторного звука, шум трения плевры или негромкие хрипы. В отдельных случаях возникает плевральный выпот, иногда ему не предшествуют симптомы поражения органов дыхания; порой выпот столь значителен, что вызывает дыхательную недостаточность. Изредка встречается острая дыхательная недостаточность.

Остаточные очаги кокцидиоидоза в легких. При первичном кокцидиоидозе легких в пораженных участках наблюдается образование каверн. Однако чаще через тот или иной промежуток времени формируется постоянная каверна (особенно это характерно для больных сахарным диабетом). Обычно какие-либо симптомы у больных отсутствуют, и диагноз ставят по данным рентгенографии. Изредка может быть небольшое или умеренное кровохарканье, которое возникает повторно и вызывает тревогу. Очень редко наблюдается смертельное кровотечение. Диссеминация гриба из каверн происходит нечасто. Иногда в легких сохраняются остаточные «гранулемы». Эти образования не представляют угрозы, однако их трудно отличить от туберкулезных очагов и опухолей. Изредка наблюдается хронический прогрессирующий фибро-кавернозный кокцидиоидоз легких.

Диссеминированный или прогрессирующий кокцидиоидоз. У отдельных больных локализации кокцидиоидоза не происходит. Диссеминация кокцидиоидоза развивается редко, в основном у мужчин, особенно у филиппинцев, азиатов и чернокожих. Диссеминация, как правило, возникает в первые 6 мес. кокцидиоидоза и часто без какого-либо перерыва в его течении. Диссеминированный кокцидиоидоз сходен с прогрессирующим первичным туберкулезом. К диссеминации предрасположены люди с группой крови B и некоторыми HLA класса II. Отдельные состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией, повышают риск диссеминации или рецидива по внешним признакам непрогрессирующего кокцидиоидоза. Диссеминация также вероятна, если заражение произошло во время беременности. Могут возникать очаги поражения кожи или холодные абсцессы костей. Наиболее тяжелое проявление диссеминированного кокцидиоидоза — менингит, напоминающий по своему течению туберкулезный. У лиц европеоидной расы нередко менингит — единственный внелегочный очаг кокцидиоидоза. При образовании милиарных очагов и возникновении перитонита их удается отличить от туберкулезных только при выделении возбудителя. Течение перитонита, вызванного *C. immitis*, может быть очень легким. Летальность нелеченного менингита практически 100%, при других формах диссеминированного кокцидиоидоза варьирует.

Диагностика. Диссеминированный кокцидиоидоз диагностируется по биоптатам или при аутопсии. Количество возбудителей в мокроте обычно мало, поэтому следует исследовать промывные воды бронхов или аспират из желудка, особенно у детей. Подтверждением диагноза служит наличие (например, в удаленном бронхолегочном лимфатическом узле) характерных сферул с двухконтур-

ной оболочкой, в которых содержатся эндоспоры. Диагностическое значение также имеет посев (вид подтверждают путем анализа ДНК), тест на экзоантиген и заражение лабораторных животных. *Посевы C. immitis крайне опасны* и требуют специальных предосторожностей.

У больных с первичным и диссеминированным кокцидиоидозом СОЭ увеличена, что помогает оценивать состояние. Характерна эозинофилия, выраженность которой прямо пропорциональна тяжести инфекции. При остром кокцидиоидозе, даже в отсутствие явных признаков диссеминации, может увеличиваться активность сывороточной щелочной фосфатазы.

Изменения СМЖ при менингите, вызванном *C. immitis*, напоминают таковые при туберкулезном менингите (см. гл. 265). В СМЖ может повышаться число эозинофилов, изредка лейкоциты в СМЖ расцениваются как клетки опухоли. Люмбальная пункция показана при диссеминированном и прогрессирующем кокцидиоидозе. Кокцидиоидоз и туберкулез могут сочетаться, что запутывает врача.

Кожные тесты. Тест с внутрикожным введением кокцидиоидина или сферулина достаточно специфичен, однако у больных гистоплазмозом и бластомикозом возникают перекрестные реакции. Позитивные результаты кожных тестов не позволяют различить недавнюю и когда-то перенесенную инфекцию, кроме тех случаев, когда недавно проведенный тест был отрицательным. Тем не менее *отрицательные результаты кожных тестов не исключают кокцидиоидоз.* Выраженность кожной реакции, как правило, достигает максимума в течение 36 ч и должна оцениваться через 24 и 48 ч. Положительным результатом считается инфильтрат диаметром свыше 5 мм. У больных с узловатой эритемой имеется гиперчувствительность к кокцидиоидину, поэтому им данные препараты вводят в разведении 1:1000. Иногда при диссеминированном кокцидиоидозе наблюдается анергия, даже при разведении 1:10 реакция отсутствует. Выраженная реакция на кокцидиоидин не повышает риск диссеминации и не вызывает активации кокцидиоидоза, однако реакция на кокцидиоидин может быть как местной, так и общей. Кокцидиоидин не вызывает образования антител у людей, поэтому кожные тесты можно проводить перед серологическими исследованиями. Отрицательный результат кожных тестов не позволяет предсказать результат серологических исследований. Положительный кожный тест у здорового человека свидетельствует об устойчивости к реинфекции *C. immitis.*

Серологические исследования. У больных с бессимптомных острым кокцидиоидозом антитела к *C. immitis*, как правило, не обнаруживаются. Сывороточные преципитины (антитела IgM) и антитела, участвующие в связывании комплемента (антитела IgG), выявляются уже на ранних стадиях болезни и могут сохраняться при диссеминированном кокцидиоидозе. Обычно, чем выше титр антител в реакции связывания комплемента, тем тяжелее кокцидиоидоз. Изредка при активном кокцидиоидозе серологические исследования отрицательны; в основном это касается больных со сниженным иммунитетом.

Антитела, выявляемые в реакции связывания комплемента, не проникают сквозь гематоэнцефалический барьер, однако с помощью ИФА в концентрированной СМЖ удается обнаружить антитела IgG. Они также присутствуют в пуповинной крови в том же титре, что и в крови матери. Антитела, приобретенные от матери, исчезают в течение 6 мес. У некоторых грудных детей, матери которых страдали кокцидиоидозом, были обнаружены антитела IgM, хотя прочие признаки кокцидиоидоза у них отсутствовали.

Присутствие антител к *C. immitis* в СМЖ имеет диагностическое значение (они определяются у 95% больных менингитом), однако изредка эти антитела имеются и у больных с эпидуральными очагами кокцидиоидоза. Антитела, связывающие комплемент, обычно обнаруживают в люмбальной и цистернальной СМЖ, однако их отсутствие в желудочковой СМЖ может быть обманчиво.

Рентгенография. При первичном кокцидиоидозе изменений на рентгенограммах грудной клетки может не быть. В других случаях обнаруживаются единичные или множественные затенения разных размеров с четкой или нечеткой границей. Часто отмечается увеличение бронхолегочных лимфатических узлов. Милиарные очаги или сетчато-узелковое поражение свидетельствуют о плохом прогнозе. Каверны у детей возникают реже, чем у взрослых; стенка этих каверн обычно тонкая. Плевральный выпот выражен в разной степени. Очаги поражения в костях обычно остеолитические, преимущественно локализуются в губчатом веществе, могут быть единичными или множественными.

Лечение. Поскольку первичный кокцидиоидоз в большинстве случаев через то или иное время разрешается самостоятельно, исторически лечебная тактика при нем была консервативной. Активность больного ограничивали и проводили симптоматическое лечение до нормализации СОЭ, появления клинических и рентгенологических признаков улучшения и снижения титра антител в сыворотке крови, определенного с помощью реакции связывания комплемента. После внедрения в практику относительно безопасных триазолов и имидазолов для приема внутрь врачи часто стали начинать лечение, как только кокцидиоидоз был диагностирован или при подозрении на него. Тем не менее существует мало доказательств того, что данное лечение первичного кокцидиоидоза ускоряет выздоровление, а также снижает риск диссеминации или появления остаточных очагов в легких (например, каверны или единичного узла).

Противогрибковые средства показаны при высоком риске тяжелого кокцидиоидоза или при распространении кокцидиоидоза за пределы легких. В настоящее время доступны следующие препараты: флуконазол для приема внутрь, итраконазол для приема внутрь или внутривенного введения, кетоконазол для приема внутрь, амфотерицин В в виде дезоксихолата или липосомной формы. Четких показаний не разработано. При быстропрогрессирующем кокцидиоидозе следует назначать амфотерицин В до 1 мг/кг/сут. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. После того как достигнута полная доза препарата, его можно вводить через день или 2–3 раза в неделю, чтобы минимизировать нефротоксичность.

При системном введении амфотерицин В не проникает сквозь гематоэнцефалический барьер в достаточном для уничтожения *C. immitis* количестве, однако он может затушевывать симптомы менингита. Основной путь введения амфотерицина В при кокцидиоидозном менингите — интратекальный (в цистерну или путем люмбальной пункции). При кокцидиоидозном менингите доказана эффективность также итраконазола и флуконазола, хотя их иногда требуется назначать пожизненно.

При диссеминированном кокцидиоидозе без поражения ЦНС, который не прогрессирует и не распространен, с успехом применяется кетоконазол (3–10 мг/кг/сут), итраконазол (3–6 мг/кг/сут) и флуконазол (3–12 мг/кг/сут). Для лечения менингита требуются более высокие дозы. Триазолы и имидазолы все шире применяются при кокцидиоидозе детей и взрослых, однако данные об их побочных эффектах при длительном применении у молодых отсутствуют. Известно, что у взрослых кетоконазол может нарушать функцию печени и подавлять синтез тестостерона, однако у детей эти эффекты исследованы недостаточно. Флуконазол преимущественно выводится почками, итраконазол метаболизируется в печени; оба этих препарата не оказывают существенного влияния на синтез тестостерона и гормонов коры надпочечников. Сведений о лечении кокцидиоидоза у беременных немного; на их основании следует использовать амфотерицин В, который не оказывает отрицательного воздействия на плод. Триазолы и имидазолы беременным назначать не следует, пока эти препараты не будут всесторонне исследованы. Четких указаний о продолжительности лечения триазолами и имидазолами нет, поэтому ее надо определять индивидуально. После успешного лечения кокцидиоидоза, которое продолжалось более 1 года, зарегистрированы рецидивы.

Хирургическое лечение. При хроническом кокцидиоидозе легких, кавернозном или фиброзно-кавернозном, невозможно достичь существенного улучшения только за счет лечения имидазолами, триазолами или амфотерицином В. Каверны могут закрываться самостоятельно, и их часто оставляют без лечения, однако если каверна сохраняется длительно или расположена на периферии легких, а также при рецидивирующих кровотечениях из каверны или разрыве плевры над каверной показано хирургическое лечение. Если в каверне определяется уровень жидкости или у больного имеется лихорадка либо кровохарканье, вначале следует назначить антибактериальные средства. В отдельных случаях хирургическое лечение может осложниться образованием бронхоплеврального свища или повторным образованием каверны, очень редко наступает диссеминация. Если операция на грудной клетке необходима, в пред- и послеоперационный период желательно вводить амфотерицин В внутривенно.

При холодных абсцессах показано их дренирование, при поражении синовиальной оболочки — ее иссечение, при образовании очагов кокцидиоидоза в костях — их кюретаж или удаление. Для лечения кокцидиоидозного поражения суставов также используется местное и системное введение амфотерицина В. Согласно немногочисленным данным, инфицированные суставы можно заменить протезами на фоне лечения триазолами или имидазолами.

Профилактика. Единственный способ профилактики — избегать контакта с артроконидиями. Вакцина, приготовленная из убитых клеток гриба, оказалась неспособной предотвратить заболевание кокцидиоидозом у людей.

Литература

Bickel K. D., Press B. H., Hovey L. M. Successful treatment of coccidioidomycosis osteomyelitis in an infant. Ann Plast Surg 1993; 30: 462–5.

Boyle J. O., Coulthard S. W., Mandel R. M. Laryngeal involvement in disseminated coccidioidomycosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 433–8.

Dewsnup D. H., Galgiani J. N., Graybill J. R. et al. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? Ann Intern Med 1996; 124: 305–10.

Galgiani J. N., Ampel N. M., Catanzaro A. et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 658–61.

Herron L. D., Kissel P., Smilovitz D. Treatment of coccidioidal spinal infection: Experience in 16 cases. J Spinal Disord 1997; 10: 215–22.

Kafka J. A., Catanzaro A. Disseminated coccidioidomycosis in children. J Pediatr 1981; 98: 355–61.

Linsangan L. C., Ross L. A. Coccidioides immitis infection of the neonate: Two routes of infection. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 171–3.

Pappagianis D. Serologic studies in coccidioidomycosis. Seminars Resp Infect 2001; 16: 242–50.

Pappagianis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992, and 1993. Clin Infect Dis 1994; 19: S14–8.

Peterson C. M., Schuppert K., Kelly P. C. et al. Coccidioidomycosis and pregnancy. Obstet Gynecol Surg 1993; 48: 149–52.

Polesky A., Kirsch C. M., Snyder L. S. Airway coccidioidomycosis-reported cases and review. Clin Infect Dis 1999; 28: 1273–80.

Richardson V., Valenciano-Vega J. L., Valenzuela-Espinoza A. Bronchoesophageal fistulas secondary to coccidioidomycosis. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 159–61.

Глава 290
Паракокцидиоидоз

Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Этиология. Паракокцидиоидоз (паракокцидиоидомикоз, южноамериканский бластомикоз, бразильский бластомикоз, болезнь Лютца–Альмейды–Сплендоре) — редкий микоз, встречающийся в Центральной и Южной Америке. Возбудитель *Paracoccidioides brasiliensis* обладает температурным диморфизмом: в природе (при температуре 25–30 °С) он существует в мицелиальной форме, а в тканях человека при 37 °С — в дрожжеподобной.

Эпидемиология. *P. brasiliensis* встречается исключительно в Центральной и Южной Америке. Вспышки паракокцидиоидоза возникают, главным образом, в тропических лесах Бразилии; отдельные случаи заболевания регистрируются в Аргентине, Колумбии и Венесуэле. Недавнее эпидемиологическое исследование выявило повышенную заболеваемость в районах, где выращивается кофе и табак; эти районы расположены на умеренной высоте, здесь высокая влажность и большое количество осадков. Человек обычно заражается в результате вдыхания конидий. Передача паракокцидиоидоза от человека к человеку не доказана, поэтому данное заболевание считается незаразным. Животные-переносчики также не обнаружены.

Клинические проявления. Паракокцидиоидоз имеет две формы. Острый паракокцидиоидоз наблюдается редко, почти исключительно у детей и у лиц со сниженным иммунитетом. Мишенью возбудителя становится ретикулоэндотелиальная система. Симптомы поражения легких могут отсутствовать, однако на рентгенограммах грудной клетки обычно выявляются неоднородные сливающиеся или узловатые затенения. Типично острое начало с лихорадкой, недомоганием, слабостью, лимфаденопатией. Почти всегда наблюдается увеличение живота вследствие поражения лимфатических узлов брюшной полости, гепатомегалии или спленомегалии. Могут возникать множественные очаги остеомиелита, полиартрит и перикардиальный выпот. Летальность острого паракокцидиоидоза достигает 25%.

У взрослых, которые часто контактируют с почвой (например, фермеры), высок риск хронического паракокцидиоидоза. Начальными проявлениями этой формы служат симптомы, напоминающие грипп, лихорадка и похудение. Характерно поражение легких с нарастающей одышкой, кашлем, болью в груди и кровохарканьем. Данные физикального обследования обычно скудны, но при рентгенографии грудной клетки обнаруживаются инфильтраты, распространенность которых намного больше, чем ожидалось по клинической картине. Воспаление слизистой оболочки рта и носа проявляется местной болью, изменениями голоса или дисфагией. Со слизистой оболочки поражение может распространиться на кожу. Иногда встречается генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и поражение надпочечников, ведущее к надпочечниковой недостаточности.

Диагностика. Чтобы поставить окончательный диагноз, необходимо обнаружить элементы гриба при гистологическом исследовании биоптатов или выделить культуру *P. brasiliensis*. Во многих случаях паракокцидиоидоз также можно диагностировать при микроскопическом исследовании нативных препаратов мокроты, экссудата или гноя, к которым добавлен калия гидроксид. Гистологическое исследование с применением специальных окрасок на грибы — надежный метод диагностики. Для выращивания *P. brasiliensis* применяется среда Сабуро с глюкозой или агар с дрожжевым экстрактом. У большинства больных в крови присутствуют антитела к *P. brasiliensis*. Чтобы оценить реакцию на лечение, повторно определяют титр антител в сыворотке крови и пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены гриба. Кожные пробы с паракокцидиоидином ненадежны — примерно у $^1/_3$ больных с активным паракокцидиоидозом они отрицательны. Новые, высоконадежные методы диагностики включают ПЦР (позволяет обнаруживать возбудителя в тканях) и ловушечный ИФА (выявляет специфичные антитела класса IgE в сыворотке крови).

Лечение. Согласно последним данным, препаратом выбора служит итраконазол в дозе 50–400 мг/сут; лечение в среднем продолжается 6 мес. Можно также использовать флуконазол, однако требуются более высокие дозы (600 мг/сут) и бóльшая длительность лечения. При диссеминированном паракокцидиоидозе и неэффективности других противогрибковых средств рекомендуется назначать амфотерицин В (общая доза для взрослых 3–6 г). Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) целесообразна при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. В прошлом применялись сульфаниламиды, в том числе сульфадиазин и триметоприм/сульфаметоксазол, а также дапсон. Сульфаниламиды недороги, однако их необходимо принимать длительно — для разных препаратов этот срок колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет. Недавно появилось сообщение об успешном применении тербинафина — противогрибкового препарата с широким спектром действия из группы аллиламинов, который применяется при различных микозах у больных любого возраста. В описанном случае речь шла о паракокцидиоидозе у взрослого, при котором лечение триметоприм/сульфаметоксазолом оказалось бесполезным.

Литература

Benard G., Orii N. M., Marques H. H. S. et al. Severe acute paracoccidioidomycosis in children. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 510–5.

Borgia G., Reynaud L., Cerini R. et al. A case of paracoccidioidomycosis: Experience with long-term therapy. Infection 2000; 28: 11920.

Diaz M., Negroni R., Montero-Gei F. et al. A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in immunocompetent host. Pan-American Study Group. Clin Infect Dis 1992; 14: 68–76.

Gomes G. M., Cisalpino P. S., Taborda C. P. et al. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2000; 38: 3478–80.

Lortholary O., Denning D. W., Dupont B. Endemic mycoses. A treatment update. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 321–31.

Mamoni R. L., Rossi C. L., Camargo Z. P. et al. Capture enzyme-linked immunosorbent assay to detect specific immunoglobulin E in sera of patients with paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg 2001; 65: 237–41.

Motoyama A. B., Venancio E. J., Brandao G. O. et al. Molecular identification of *Paracoccidioides brasiliensis* by PCR amplification of ribosomal DNA. J Clin Microbiol 2000; 38: 3106–9.

Ollague J. M., de Zurita A. M., Calero G. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) successfully treated with terbinafine: First case report. Br J Dermatol 2000; 143: 188–91.

Глава 291
Споротрихоз

Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Этиология. Возбудитель *Sporothrix schenckii* обладает температурным диморфизмом: при температуре 25–30 °С (в природе) он существует в виде мицелия, а при 37 °С (в тканях человека) — в дрожжеподобной форме.

Эпидемиология. Споротрихоз — редкий микоз, который встречается по всему миру, как в виде спорадических случаев, так и в виде вспышек. *S. schenckii* распространен повсеместно, однако большинство случаев споротрихоза регистрируется в Северной и Южной Америке, а также в Японии. В США случаи споротрихоза отмечены на Среднем Западе, особенно вдоль рек Миссисипи и Миссури. Гриб растет на гниющей растительности; чаще всего его выделяют из сфагнума, кустов роз, барбариса, соломы и некоторых сортов сена. Споротрихоз обычно развивается вследствие попадания гриба в небольшие кожные раны. Заражение также возможно при укусах и нанесении царапин животными, в первую очередь кошками и броненосцами. Споротрихоз представляет профессиональную болезнь фермеров, садовников, огородников, ветеринаров и работников лабораторий. Сообщения о передаче споротрихоза от человека к человеку немногочисленны. Вдыхание большого количества спор может привести к споротрихозу легких. Диссеминация встречается очень редко и развивается после попадания спор в ЖКТ или легкие лиц с нарушениями иммунитета.

Патогенез. В клеточном иммунитете к *S. schenckii* участвуют нейтрофилы, оноциты, и Т-лимфоциты. Антитела не защищают от *S. schenckii*. Характерный гистологический признак споротрихоза — формирование гранулем с неказеозным некрозом и микроабсцессов. Поскольку количество клеток гриба невелико, его трудно обнаружить в биоптатах.

Клинические проявления. Во всех возрастных группах чаще всего встречается споротрихоз кожи, который подразделяют на две формы: *кожный* и *лимфатический*.

Более чем в 75% случаев у детей регистрируется лимфатический споротрихоз, который развивается после попадания возбудителя под кожу в результате травмы. Инкубационный период обычно длительный, его продолжительность варьирует от 1 до 12 нед. В месте внедрения гриба (обычно на конечностях, но у детей может локализоваться на лице) возникает изолированная безболезненная гиперемированная папула, которая увеличивается и изъязвляется. При кожном споротрихозе инфекция ограничена местом внедрения, при лимфатическом споротрихозе возникает лимфангиит, по ходу лимфатических сосудов, дренирующих очаг инфекции, образуются множественные болезненные *узелки*. Эти вторичные узелки представляют собой подкожные гранулемы, которые сливаются с кожей, а позже вызывают ее изъязвление. Самопроизвольного излечения не наступает. Без лечения язвы могут сохраняться годами. Системные проявления для споротрихоза нехарактерны.

Висцеральные формы споротрихоза в основном встречаются у взрослых с хроническими заболеваниями, а у детей наблюдаются редко. Из этих форм наиболее распространен споротрихоз костей и суставов. Легочный споротрихоз обычно протекает как хроническая пневмония, проявления которой сходны с туберкулезом легких.

Диагностика. Окончательная диагностика основана на выявлении элементов гриба в биоптатах и выделении культуры *S. schenckii*. Чтобы обнаружить дрожжеподобные клетки в тканях, необходима специальная окраска, такая как ШИК-реакция или окраска по Гомори–Грокотту, но даже при их использовании *S. schenckii* обнаруживается в биоптатах редко, поскольку он присутствует в тканях в небольшом количестве. При диссеминированном споротрихозе диагностическое значение имеют антитела к *S. schenckii* в сыворотке крови. Недавно были внедрены новые методы быстрого обнаружения диморфных грибов, основанные на анализе ДНК; в будущем они могут оказаться весьма полезными.

Дифференциальная диагностика. При кожном и лимфатическом споротрихозе необходимо исключить другие причины лимфангита с образованием узелков: инфекции, вызванные атипичными микобактериями, нокардиоз, лейшманиоз, туляремия, мелиоидоз, кожная форма сибирской язвы, а также системные микозы, включая кокцидиоидоз.

Лечение. Сравнения эффективности различных препаратов у детей не проводилось, тем не ме-

нее, при всех формах споротрихоза, не затрагивающих ЦНС, рекомендуется применять итраконазол. Обычные дозы для детей составляют 5 мг/кг/сут (до 100 мг/сут), для взрослых — 100–200 мг/сут. Альтернативный подход к лечению кожного споротрихоза заключается в использовании насыщенного раствора калия йодида (1 г/мл), который назначают внутрь. Начинают с 5–10 капель 3 раза в день, затем дозу постепенно увеличивают до 25–40 капель у детей и до 40–50 капель у подростков и взрослых. Побочные эффекты включают потерю аппетита, тошноту, металлический привкус во рту и сыпь. Эти проявления могут привести к тому, что больной перестанет принимать калия йодид. При возникновении данных реакций препарат временно отменяют, затем прием возобновляют в более низких дозах. Лечение продолжают до тех пор, пока кожные проявления споротрихоза не исчезнут, что обычно занимает 6–12 нед. При лечении других форм споротрихоза калия йодид бесполезен. Для лечения кожного споротрихоза с успехом был применен тербинафин, представитель аллиламинов, однако рекомендовать этот препарат можно будет лишь после дальнейших исследований. Препарат выбора для лечения диссеминированного споротрихоза, легочного споротрихоза и споротрихоза у больных со сниженным иммунитетом — амфотерицин В. При споротрихозе ЦНС амфотерицин В используется в комбинации с фторцитозином. Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. При некоторых формах споротрихоза, особенно при поражении костей и суставов, показано удаление нежизнеспособных тканей. Триазолы, имидазолы и калия йодид противопоказаны при беременности. Беременных со споротрихозом легких или диссеминированным споротрихозом необходимо лечить амфотерицином В. При кожном споротрихозе у беременных используется местное согревание с применением горячих компрессов или приборов с локальным согревающим эффектов, которые накладывают на 40–60 мин в день; лечение также можно отложить до разрешения беременности. Плоду споротрихоз не передается, беременность не ухудшает течение заболевание.

Литература

Burch J. M., Morelli J. G., Weston W. L. Unsuspected sporotrichosis in childhood. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 442–5.

Kauffman C. A., Hajjeh R., Chapman S. W. et al. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 684–7.

Kauffman C. A. Sporotrichosis. Clin Infect Dis 1999; 29: 231–6.

Lindsley M. D., Hurst S. F., Iqbal N. J. et al. Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific DNA probes. J Clin Microbiol 2001; 39: 3505–11.

Pappas P. G., Tellez I., Deep A. E. et al. Sporotrichosis in Peru: Description of an area of hyperendemicity. Clin Infect Dis 2000; 30: 65–70.

Perez A. Terbinafine: Broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases. Mycoses 1999; 42: 111–4.

Глава 292

Зигомикоз

Робин Б. Черчилль (Robin B. Churchill), Стефен К. Аронофф (Stephen C. Arnoff)

Этиология. Зигомикозы (фикомикозы) — это группа оппортунистических микозов, характеризующихся прорастанием в сосуды, тромбозом и некрозом; возбудителями их служат диморфные грибы порядка Mucorales, который входит в класс Zygomycetes. Наиболее распространенные возбудители — грибы родов *Absidia, Mucor, Rhizopus* и *Rhizomucor*; реже обнаруживаются представители родов *Cunninghamella* и *Apophysomyces*. Данные организмы относятся к сапрофагам и паразитическим грибам, которые повсеместно обитают в почве, гниющих растениях или на трупах животных; их также можно обнаружить на заплесневелом сыре, фруктах и хлебе.

Эпидемиология. Зигомикоз преимущественно поражает лиц, иммунитет которых снижен из-за хронических заболеваний и состояний, таких как сахарный диабет, гемобластозы, длительный ацидоз, перегрузка железом, лечение глюкокортикоидами, трансплантация органов, реже СПИД. Зигомикозы в основном регистрируются в развитых странах, вероятно, это объясняется скоплением людей с тяжелыми нарушениями иммунитета. У здо-

ровых детей зигомикозы возникают крайне редко; в описанных случаях заболевания развивались после укуса насекомого или проникающего ранения. Передачи от человека к человеку не происходит.

Патогенез. Основной способ попадания зигомицетов в организм — вдыхание спор. Занесение спор при ранении может привести к зигомикозу кожи и подкожной клетчатки, а попадание спор с едой или напитками в ЖКТ — к желудочно-кишечному зигомикозу. Наиболее значимым компонентом иммунного ответа в защите организма от мукоровых грибов служат нейтрофилы, этим можно объяснить то факт, что к зигомикозам предрасполагают состояния, сопровождающиеся нейтропенией или дисфункцией нейтрофилов.

Клинические проявления. Выделяют следующие формы зигомикозов: назоцеребральный, легочный, желудочно-кишечный, кожный и диссеминированный. Наиболее распространены назоцеребральный и легочный зигомикоз.

Назоцеребральный зигомикоз в основном поражает больных сахарным диабетом или гемобластозами. Заболевание начинается с симптомов синусита: головная боль, боль в глазах, лихорадка и выделения из носа. Затем появляются признаки поражения глазницы: периорбитальный отек, экзофтальм, птоз и офтальмоплегия. Выделения из носа часто темного цвета и содержат примесь крови. При осмотре слизистой оболочки носа обнаруживаются черные участки некроза. Типичен переход зигомикоза за пределы полости носа. Пораженные ткани становятся красными, затем фиолетовыми и, наконец, черными вследствие тромбоза сосудов и некроза. Деструктивный характер синусита с распространением на полость черепа подтверждают при КТ или МРТ. Контактный путь распространения зигомикоза из полости носа и придаточных пазух приводит к образованию абсцессов мозга, обычно в лобных долях или месте соединения лобной и височной долей. Возможна также диссеминация, при которой поражается затылочная доля или ствол мозга.

Легочный зигомикоз обычно развивается на фоне тяжелого иммунодефицита и проявляется лихорадкой, одышкой, кашлем с мокротой, кровохарканьем и болью в груди, усиливающейся при дыхании. При физикальном обследовании обнаруживается уплотнение ткани легких. Данные рентгенографии неспецифичны: паренхиматозные инфильтраты, затенение доли или очаговая тень.

Желудочно-кишечный зигомикоз — это осложнение диссеминированного зигомикоза или самостоятельное заболевание у больных сахарным диабетом, недоношенных, а также лиц с иммуносупрессией или недостаточным питанием. Желудочно-кишечный зигомикоз проявляется болью в животе, метеоризмом, кровавой рвотой, примесью крови к калу или меленой. Нередко заболевание осложняется перфорацией желудка или кишки.

Кожный зигомикоз осложняет ожоги или хирургические раны. Так, одна из вспышек кожного зигомикоза среди недоношенных была вызвана применением загрязненных деревянных шпателей для иммобилизации конечностей. Описаны вспышки, причиной которых послужили эластичные бинты. Кожный зигомикоз проявляется гиперемированной папулой, которая изъязвляется, и в центре язвы образуется черный участок некроза. Папулы и язвы болезненны. Обычно кожный зигомикоз сопровождается лихорадкой.

При диссеминированном зигомикозе поражаются два органа и более, обычно в их число входят легкие, но может вовлекаться любой орган. Эта форма зигомикоза развивается у больных с наиболее тяжелым угнетением иммунитета. Симптомы неспецифичны. Прогноз в целом плохой.

Диагностика. Окончательный диагноз ставят после выявления в биоптатах элементов гриба или после выделения его культуры. Для окраски биоптатов рекомендуется использовать калкофлоруайт или метод Гомори–Грокотта. В биоптатах легкого и других органов, окрашенных серебром, грибы порядка Mucorales выглядят как толстостенные несептированные гифы, ветвящиеся под прямым углом. При эндоскопических исследованиях ЖКТ очаги зигомикоза имеют вид черных язв с подрытыми гиперемированными краями. Отличительной чертой зигомикозов служит инвазия в сосуды. Грибы также можно выявить в отделяемом, перед микроскопией к нему добавляют 20% раствор калия гидрохлорида. Зигомицеты растут на стандартных лабораторных средах. Для посева используют мокроту, промывные воды бронхов, смывы с кожи или биоптаты. Серологические исследования не имеют клинического значения. Недавно появилось сообщение о диагностике диссеминированного зигомикоза с использованием ПЦР. Это доказывает то, что в будущем ПЦР станет хорошим дополнением к стандартным методам диагностики.

Лечение. Оптимальная схема лечения детей не определена. Все формы зигомикозов могут протекать агрессивно, быть устойчивыми к лечению и давать высокую летальность. Крайне важно нейтрализовать, по возможности, воздействие сопутствующих заболеваний. Благоприятных исходов удавалось добиться при широком иссечении тканей и применении высоких доз амфотерицина В (1–1,5 мг/кг/сут до общей дозы 70 мг/кг у детей или 3–4 г у взрослых). Изолированный легочный и кожный зигомикоз можно излечить более низкими дозами амфотерицина В (общая доза 30 мг/кг). Липосомная форма амфотерицина В (5 мг/кг/сут) рекомендуется при снижении функции почек (в том числе при удвоении концентрации креатинина в сыворотке крови на фоне лечения амфотерицина В дезоксихолатом), при одновременном применении других нефротоксичных препаратов, а также при непереносимости амфотерицина В дезоксихолата. В комбинации с амфотерицином В можно использовать рифампицин и фторцитозин. Из вспомогательных мероприятий следует отметить гипербарическую оксигенацию и введение ГМ-КСФ.

Литература

Garda-Diaz J. B., Palau L., Pankey G. A. Resolution of rhinocerebral zygomycosis associated with adjuvant administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Clin Infect Dis 2001; 32: 145–50.

Kontoyiannis D. P., Wessel V. C., Bodey G. P. et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. Clin Infect Dis 2000; 30: 851–6.

Rickerts V., Loeffler R. V., Bohme A. et al. Diagnosis of disseminated zygomycosis using a polymerase chain reaction assay. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 744–5.

Ribes J. A., Vanover-Sams C. L., Baker D. J. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 236–301.

Shah P. D., Peters K. R., Reuman P. D. Recovery from rhinocerebral mucormycosis with carotid artery occlusion. A pediatric case and review of the literature. Pediatr Infect Dis 1997; 16: 68–71.

Walsh T. J., Seibel N. L., Arndt C. et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 702–8.

Раздел 11
Вирусные инфекции

Глава 293
Корь

Ивонна Мальдонадо
(Yvonne Maldonado)

Корь — серьезное заболевание детского возраста, которое было широко распространено в США, но теперь встречается очень редко. Тем не менее в развивающихся странах корь остается важной причиной детской смертности и осложнений. Корь — острая вирусная инфекция, которая проявляется высокой лихорадкой, а в конечной стадии — также пятнисто-папулезной сыпью, появляющейся на шее и лице, туловище, руках и ногах.

Этилогия. Возбудитель кори — РНК-содержащий вирус из рода *Morbillivirus*, который входит в семейство Paramyxoviridae. Известен единственный серотип. В продромальный период, а также непродолжительное время после появления сыпи вирус присутствует в крови и выделяется с секретом носоглотки и с мочой. При комнатной температуре вирус кори сохраняет активность по меньшей мере 3–4 ч.

Эпидемиология. Корь широко распространена во всех странах. В прошлом в крупных городах эпидемии были склонны возникать нерегулярно весной с интервалом 2–4 года, поскольку появлялись новые группы восприимчивых к кори детей. Корь редко протекает бессимптомно. До внедрения в практику вакцины максимальная заболеваемость корью отмечалась в возрасте 5–10 лет. Считается,

что люди, родившиеся ранее 1957 г., обладают иммунитетом к кори, поскольку переболели ею.

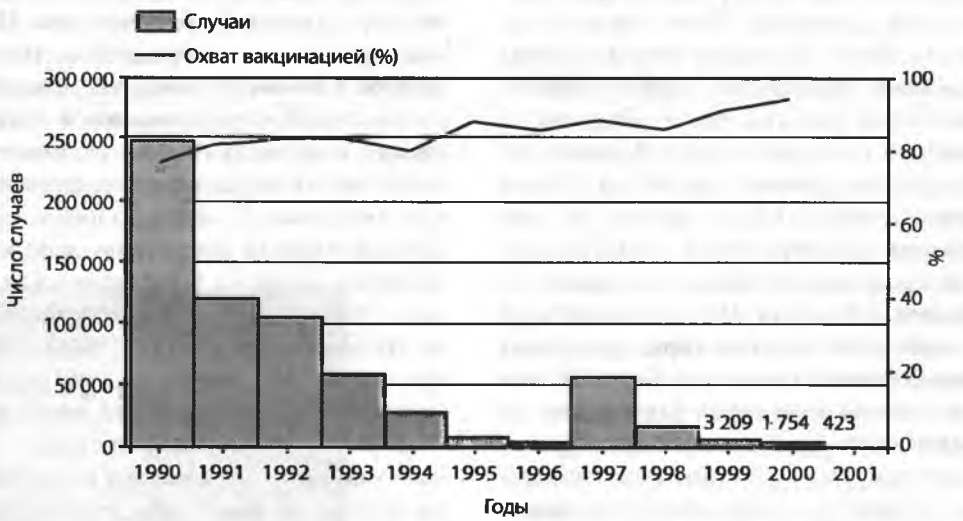
В 1980-е гг. заболеваемость корью в США возросла, возможно, из-за нарушения правил вакцинации и применения некачественной вакцины. В 1941 г. было зарегистрировано 894 134 случаев кори, к 2000 г. заболеваемость снизилась более чем на 99,7% и составила 80 случаев (самый низкий показатель за все время). Это произошло благодаря интенсивным усилиям по совершенствованию вакцинации. Корь в настоящее время преимущественно поражает непривитых детей дошкольного возраста, кроме того, изредка наблюдаются эпидемии в средних школах и колледжах, а также привозные случаи. Поскольку корь все еще остается широко распространенной во многих странах, приехавшие в США больные, могут заразить лиц, постоянно проживающих в США, кроме того, американцы, выезжающие за пределы США, также подвергаются риску заболевания. Более 50% из 108 случаев кори в США, зарегистрированных в 2001 г., были привозными или возникли в результате контакта с лицами, приехавшими из-за границы.

Панамериканская организация здравоохранения поставила задачу искоренить корь в Западном полушарии к 2000 г. Хотя данная цель и не была достигнута, удалось прервать распространение кори внутри США. В 1990–2000 гг. в Западном полушарии заболеваемость корью снизилась на 99,3% — примерно с 250 000 до 1754 случаев в год (рис. 293.1). Сходство биологических свойств кори и оспы дает надежду, что корь может быть искоренена. В число данных признаков входят следующие:

1) характерная сыпь как одно из ранних проявлений болезни;
2) отсутствие животных-резервуаров инфекции;
3) переносчик отсутствует;
4) сезонность с периодами, когда заболеваемость падает до нуля;
5) отсутствие латентного состояния вируса, в котором он может передаваться окружающим;
6) единственный серотип;
7) эффективная вакцина.

Чтобы создать зоны, свободные от кори, необходимо создать иммунитет более чем у 90% детей грудного возраста.

Передача. Корь — высококонтагиозное заболевание: заболевают примерно 90% восприимчивых лиц, проживающих вместе с больным. Наибольшее количество вируса выделяется с капельками секрета в продромальный период (катаральная стадия). Контактирующие лица часто заражаются еще до того, как будет диагностирована корь у больного.



1990–1994 = общее число зарегистрированных случаев;
1995–2001 = общее число подтвержденных случаев.
Так, на 26 ноября 2001 г. сообщалось о 423 подтвержденных случаях в 9 странах.

Рис. 293.1. Объединенные данные по числу зарегистрированных случаев кори и охвату вакцинацией (в %) грудных детей в Северной, Центральной и Южной Америке с 1990 по 2001 г. (Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward interrupting indigenous measles transmission — Region of the Americas, January–November 2001. MMWR 2001; 50: 1133–7)

Если женщина переболела корью или была вакцинирована, антитела против кори трансплацентарно проникают к плоду. Этот иммунитет исчезает обычно к 4–6 мес. жизни, однако степень его снижения различна. Несмотря на то что при использовании стандартных методик материнские антитела перестают определяться после 9-го месяца жизни, некоторый иммунитет к кори сохраняется и может повлиять на результаты вакцинации, проведенной до 12-месячного возраста. У большинства американок детородного возраста иммунитет к кори обусловлен вакцинацией. Исследования показали, что пассивно приобретенные антитела у их детей исчезают скорее, чем у детей, матери которых приобрели иммунитет вследствие заболевания. Дети матерей, восприимчивых к кори, не имеют иммунитета против данной инфекции и могут заболеть одновременно с матерью; то же самое касается и плода.

Патогенез. Характерные для кори изменения обнаруживаются в коже, конъюнктивах, а также в слизистой оболочке носоглотки, бронхов и кишечника. Вокруг капилляров накапливается серозный экссудат, и за счет пролиферации моноцитов и лимфоцитов возникают инфильтраты; в этих инфильтратах также обнаруживаются единичные нейтрофилы. Характерна гиперплазия лимфоидной ткани, особенно аппендикса, где образуются гигантские многоядерные клетки, достигающие 100 мкм в диаметре (*клетки Уортина–Финкельдея*). В коже изменения особенно выражены вокруг сальных желез и волосяных фолликулов. *Пятна Коплика* представляют собой участки, где накапливается серозный экссудат и выражена пролиферация эндотелиальных клеток (данные изменения сходны с наблюдаемыми в коже). Общая воспалительная реакция слизистой оболочки щек и глотки распространяется на лимфоидную ткань и на слизистую оболочку трахеи и бронхов. Интерстициальная пневмония, вызванная вирусом кори, принимает форму *гигантоклеточной пневмонии Хехта*. Вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции развивается бронхопневмония. При энцефаломиелите на аутопсии в головном и спинном мозге находят периваскулярную демиелинизацию. При подостром склерозирующем панэнцефалите развивается дегенерация коры и белого вещества головного мозга; при этом в ядрах и цитоплазме клеток обнаруживаются включения (см. п. 293.1).

Клинические проявления. В течении кори выделяют три периода: инкубационный, продромальный (появляются пятна Коплика и нерезко выраженные симптомы заболевания) и период высыпания (возникает пятнисто-папулезная сыпь и температура тела поднимается до высоких цифр). От заражения до появления первых симптомов продромального периода проходит примерно 10–12 дней, еще через 2–4 дня возникает сыпь; изредка инкубационный период может сокращаться до 6–10 дней. Температура тела может слегка повышаться в течение 9–10 дней заболевания, а затем снижается примерно за 24 ч. Больной становится заразным к 9–10-му дню после заражения, в отдельных случаях — на 7-й день, т. е. еще до того, как можно будет поставить диагноз.

Продромальный период обычно продолжается 3–5 дней и характеризуется небольшим или умеренным подъемом температуры тела, сухим кашлем, насморком и конъюнктивитом. Перечисленные симптомы практически всегда появляются за 2–3 дня до пятен Коплика — патогномоничного симптома кори. На твердом и мягком нёбе обычно имеется энантема в виде красных пятен. *Пятна Коплика* — это серовато-белые точки, обычно размером с песчинку, окруженные небольшим красноватым ободком; в отдельных случаях они приобретают геморрагический характер. Пятна Коплика чаще всего локализуются напротив нижних коренных зубов, но могут хаотично располагаться по всей слизистой оболочке щек. Изредка пятна обнаруживаются на средней части нижней губы, на нёбе и слизистой оболочке конъюнктивы. Пятна Коплика быстро появляются и быстро угасают, обычно в пределах 12–18 ч. На месте исчезнувших пятен может сохраняться изменение цвета слизистой оболочки. Появлению пятен Коплика может предшествовать воспаление конъюнктив и светобоязнь, которые тоже позволяют заподозрить корь. Характерна поперечная полоса гиперемии на конъюнктивах с четкой границей, проходящей вдоль края век. После того как вся конъюнктива становится воспаленной, эта линия исчезает.

В ряде случаев продромальный период протекает тяжело — с внезапным подъемом температуры тела до высоких цифр, иногда с судорожными припадками или пневмонией. Как правило, выраженность насморка, лихорадки и кашля нарастает вплоть до появления сыпи.

С появлением сыпи температура тела резко поднимается, обычно до 40 °С и даже выше. В неосложненных случаях с того момента, как сыпь

появляется на ступнях, симптомы значительно ослабевают в течение приблизительно 2 дней; типично также резкое падение температуры тела до нормальной. В течение 24 ч с момента падения температуры нормализуется также состояние больных, даже если до этого оно было тяжелым.

Первыми элементами сыпи обычно становятся бледные пятна, которые появляются на латеральных поверхностях шеи, за ушами, вдоль линии волос и на задних частях щек. По мере появления новых высыпаний все отчетливей проступает их пятнисто-папулезный характер. Примерно за 24 ч сыпь распространяется на все лицо и шею, проксимальную часть рук и верхнюю часть грудной клетки (рис. 293.2). За последующие 24 ч сыпь покрывает спину, живот, руки целиком и бедра. Ко 2–3-му дню сыпь достигает ступней и в это же время начинает бледнеть на лице. Сыпь угасает в том же нисходящем порядке, в каком и появилась. Распространенность высыпаний и выраженность их слияния прямо пропорциональны тяжести кори. В легких случаях большинство элементов сыпи обособлено, а в очень легких — сыпь отсутствует или появляются единичные элементы на бедрах. При тяжелой кори высыпания сливаются, покрывают всю кожу, включая ладони и стопы, а черты лица искажаются из-за отека.

Часто на фоне пятнисто-папулезной сыпи возникают единичные петехии, в тяжелых случаях со сливной сыпью наряду с множеством петехий могут образовываться крупные экхимозы. Зуд, как правило, слабый. Угасание сыпи сопровождается отрубевидным шелушением, а также коричневатой гиперпигментацией, которые исчезают в течение 7–10 дней.

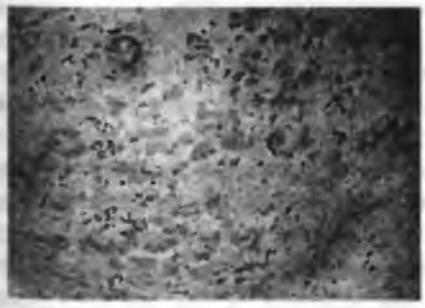


Рис. 293.2. Пятнисто-папулезная сыпь при кори (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, 3rd ed. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1982). См. также цветную вкладку

Внешний вид сыпи может варьировать в широких пределах. Изредка в ранний продромальный период могут появляться волдыри, бледные пятна или скарлатиноподобные высыпания, которые исчезают с развитием типичной сыпи. Полное отсутствие сыпи наблюдается нечасто, за исключением больных, которым в инкубационный период вводился иммуноглобулин, а также у некоторых ВИЧ-инфицированных и у отдельных детей до 9 мес. с определимыми титрами материнских антител. Геморрагическая форма кори (*черная корь*) сопровождается кровотечениями из полости рта, носа или кишечника. В легких случаях сыпь может становиться более папулезной с мельчайшими элементами, иногда напоминая сыпь при скарлатине или краснухе.

В большинстве случаев увеличиваются лимфатические узлы за нижней челюстью и заднешейные лимфоузлы. Нередко удается выявить легкую спленомегалию. Увеличение брыжеечных лимфатических узлов может вызвать боль в животе. Характерные для кори изменения слизистой оболочки аппендикса могут вызвать облитерацию его просвета и симптомы аппендицита. Описанные нарушения обычно ослабевают после исчезновения пятен Коплика. Средний отит, бронхопневмония и желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея и рвота, чаще встречаются у детей младшего возраста (особенно истощенных), чем у более старших детей.

Атипичные формы кори. Атипично корь протекает у лиц, которым вводилась убитая противокоревая вакцина (использовалась с 1963 по 1967 г.) и которые позднее заразились диким штаммом вируса. В этом случае типичные для кори продромальные симптомы возникают редко. Пятна Коплика тоже редко удается выявить. Атипичная корь проявляется резкой головной болью, сильной болью в животе (часто с рвотой), миалгией, симптомами поражения дыхательных путей, признаками пневмонии с плевральным выпотом, а также сыпью, которая значительно отличается от типичной коревой. При атипичной кори сыпь вначале появляется на ладонях, запястьях, ступнях и лодыжках, а затем распространяется на туловище. Вначале сыпь пятнисто-папулезная, затем появляются везикулы, а позднее сыпь может принять характер пурпуры.

Диагностика. При характерной клинической картине диагноз очевиден и в лабораторном под-

тверждении обычно нет необходимости. Тем не менее поскольку корь, вызванная местными штаммами вируса, в США встречается редко, при подозрении на корь важным становится серологическое подтверждение диагноза. Рекомендуется измерять титр противокоревого IgM (данное исследование бесплатно выполняют Центр по контролю заболеваемости и органы здравоохранения штата). Противокоревые антитела IgM продолжают определяться в течение месяца после заболевания, однако в первые 72 ч заболевания чувствительность данного исследования невысока. Целесообразно также выделение вируса с исследованием его генотипа, поскольку это позволяет проследить распространение заболевания. Обо всех предполагаемых случаях кори немедленно сообщают в местные органы здравоохранения. В продромальный период в мазках со слизистой оболочки носа можно обнаружить гигантские многоядерные клетки. Антитела начинают определяться с появлением сыпи. Сыворотку берут в острый период и в период выздоровления; диагностическим считается четырехкратное нарастание титра антител. Для выделения вируса кори используют культуру клеток эмбрионов человека или клеток почки макаки-резус. Цитопатические изменения становятся заметными через 5–10 дней и выражаются в появлении многоядерных гигантских клеток с включениями в ядрах.

Характерна лейкопения с относительным лимфоцитозом. При коревом энцефалите в СМЖ обычно повышается концентрация белка, а также возникает небольшой лимфоцитоз; содержание глюкозы остается в пределах нормы.

У взрослых корь нередко диагностируется поздно, поскольку большинство врачей, работающих с взрослыми, не сталкивались с этой болезнью и не включают ее в круг дифференциальной диагностики. Клиническая картина кори у взрослых и у детей сходна, однако у взрослых часто наблюдается гепатомегалия с болью в животе, легкое или умеренное повышение активности АсАТ в сыворотке крови, в отдельных случаях — желтуха.

Дифференциальная диагностика. Сыпь при кори необходимо отличать от сыпи при краснухе, внезапной экзантеме (возбудитель — герпесвирус человека типа 6), а также при инфекциях, вызванных ECHO-вирусами, вирусами Коксаки, аденовирусами, инфекционном мононуклеозе, менингококковом сепсисе, скарлатине, риккетсиозах, болезни Кавасаки, сывороточной болезни и лекарственной аллергии.

Пятна Коплика патогномоничны для кори. Экзантема при краснухе, энтеровирусных и аденовирусных инфекциях не столь выражена, как при кори; то же касается температуры тела и тяжести инфекции. Сыпь при внезапной экзантеме появляется после нормализации температуры тела, а при кори — на фоне лихорадки. Кашель может сопровождать многие риккетсиозы, однако сыпь при них обычно не покрывает лицо (при кори, напротив, сыпь на лице — одно из характерных проявлений). Отсутствие в анамнезе приема лекарственных средств и введения сывороток позволяет исключить сыпь при лекарственной аллергии и сывороточной болезни. Менингококковый сепсис может проявляться сыпью, похожей на наблюдающуюся при кори, однако кашель и конъюнктивит при нем обычно отсутствуют. Для острого менингококкового сепсиса характерна петехиальная сыпь или пурпура. При скарлатине сыпь диффузная, состоит из мелких папул (напоминает на ощупь «гусиную кожу») на гиперемированном основании, поэтому ее довольно легко отличить от пятнисто-папулезной сыпи при кори.

Лечение. Препаратов, которые действовали бы на вирус кори, не разработано, поэтому проводят симптоматическое лечение. Показаны НПВС (ацетаминофен или ибупрофен) для снижения температуры тела, постельный режим и обильное питье. Увлажнение воздуха помогает смягчить симптомы ларингита и ослабить кашель. Лучше, если воздух в комнате будет приятно теплым, а не прохладным. Если имеется светобоязнь, освещение должно быть неярким. При развитии бактериальных осложнений (средний отит, бронхопневмония) показаны антибактериальные средства.

При развитии энцефалита, подострого склерозирующего панэнцефалита, гигантоклеточной пневмонии и ДВС-синдрома лечение должно быть индивидуализировано. Большое значение приобретает поддержка функции жизненно важных органов. Результативность применения иммуноглобулина и глюкокортикоидов небольшая. Доступные в настоящее время противовирусные препараты бесполезны.

Витамин А. Концентрация ретинола в крови снижена более чем у 90% больных корью в Африке и у 22–72% детей, больных корью, в США. Существует обратная зависимость между концентрацией

ретинола и тяжестью кори. Прием ретинола внутрь снижает частоту осложнений и смертность детей с тяжелой корью в развивающихся странах. Хотя данные, позволяющие судить о потребности в назначении ретинола детям в США, неполные, ААП рекомендовала назначать ретинол детям от 6 мес. до 2 лет, госпитализированным по поводу кори и ее осложнений, а также детям старше 6 мес. с корью и иммунодефицитом, офтальмологическими признаками недостаточности ретинола (например, ухудшение сумеречного зрения, наличие бляшек Бито или ксерофтальмии), нарушением всасывания в кишечнике (например, при обструкции желчных путей, синдроме короткой кишки, муковисцидозе), умеренным или выраженном истощении; детям, недавно иммигрировавшим из местностей, в которых наблюдается высокая летальность от кори. Детям от 6 мес. до 1 года рекомендуется назначить однократно внутрь 100 000 МЕ ретинола, а детям в возрасте 1 год и старше — 200 000 МЕ. Детям с офтальмологическими признаками недостаточности ретинола дают вторую дозу на следующий день и еще одну — через 4 нед.

Осложнения. Основные осложнения кори — средний отит, пневмония и энцефалит. Очень редко наблюдается нома (молниеносная гангрена мягких тканей лица и рта). Гангрена других областей развивается на фоне молниеносной пурпуры или ДВС. Причиной интерстициальной пневмонии (гигантоклеточной пневмонии) служит вирус кори. Интерстициальная пневмония у ВИЧ-инфицированных обычно приводит к смерти и не всегда сопровождается сыпью. Тем не менее чаще встречается бактериальная суперинфекция и бронхопневмония; обычно их возбудителями становятся *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы А, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* типа b. У большинства больных развивается ларингит, трахеит или бронхит; их причиной может быть вирус кори. Корь утяжеляет течение туберкулеза, кроме того, может вызвать временную аллергию к туберкулину. У больных корью довольно часто наблюдаются изменения ЭКГ, однако такое серьезное осложнение, как миокардит, встречается редко.

Неврологические осложнения развиваются при кори чаще, чем при других заболеваниях, сопровождающихся сыпью. Частота энцефаломиелита составляет 1–2 на 1000 случаев кори. Корреляции между выраженностью сыпи и тяжестью поражения нервной системы, а также между тяжестью начальных проявлений энцефалита и прогнозом нет. Изредка первые признаки энцефалита могут возникнуть еще в продромальный период, однако обычно они развиваются через 2–5 дня после появления сыпи. Единой точки зрения о причине коревого энцефалита нет. Предполагалось, что энцефалит с ранним началом обусловлен прямой инвазией вируса, однако вирус кори редко выделялся из ткани мозга. Энцефалит с поздним началом преимущественно демиелинизирующий и может основываться на иммунных реакциях. Симптомы и течение демиелинизирующего энцефалита не отличаются от таковых при других параинфекционных энцефалитах. У детей, получающих иммуносупрессивную терапию, энцефалит может привести к смерти. Прочие осложнения со стороны ЦНС, включая синдром Гийена–Барре, гемиплегию, тромбофлебит вен мозга и ретробульбарный неврит, при кори наблюдаются редко.

Прогноз. Летальность от кори в США за последние годы стала очень низкой во всех возрастных группах. Это произошло, главным образом, за счет улучшения социально-экономических условий, частично также за счет эффективного лечения вторичных бактериальных инфекций. Несмотря на снижение заболеваемости и числа летальных исходов в США, смертность по-прежнему остается на уровне 1–3 на 1000 случаев. Основными причинами смерти служат пневмония и вторичные бактериальные инфекции. В развивающихся странах корь часто поражает грудных детей, вероятно, из-за того, что они получают недостаточное питание, и сопровождается высокой летальностью.

Если вирус кори попадает в высоковосприимчивую группу населения, результаты могут быть катастрофическими. Подобное произошло в 1846 г. на Фарерских островах: погибла примерно $^1/_4$ населения (почти 2000 человек). В канадской бухте Унгава, где заразилось 99% из 900 человек, летальность достигла 7%.

Профилактика. Необходима изоляция, особенно в лечебном учреждении или интернате, начиная с 7-го дня от контакта с больным до 5-го дня от появления сыпи.

Вакцинация. Первичную иммунизацию против кори, обычно в виде введения вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, рекомендуется проводить в возрасте 12–15 мес., однако для постэкспозиционной профилактики и для профилактики вспышек кори вакцину можно

вводить уже с возраста 6 мес. Ревакцинация (тоже вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи) рекомендуется в 4–6 лет, однако ее можно проводить в любое время детского возраста с интервалом не менее 4 нед. от первичной вакцинации. Детям, которые не получили ревакцинацию вовремя, необходимо ее провести к 11–12 годам. Ревакцинация также показана подросткам при поступлении в колледж или приеме на работу.

Иммунный ответ на живую противокоревую вакцину может быть подавлен, если недавно вводился иммуноглобулин (см. гл. 350). После вакцинации может наступить анергия к туберкулину, которая иногда сохраняется свыше 1 мес. Поэтому, если вакцинация проводится детям с активным туберкулезом, они должны получать противотуберкулезные средства. Если туберкулез подозревается, следует перед вакцинацией или одновременно с ней выполнить пробу Манту.

Противокоревая вакцина противопоказана беременным, детям с первичными иммунодефицитами, нелеченным туберкулезом, злокачественными опухолями, перенесшим трансплантацию органов, получающим длительную иммуносупрессивную терапию, а также ВИЧ-инфицированным детям с тяжелым иммунодефицитом. ВИЧ-инфицированным детям без тяжелого иммунодефицита, не имеющим иммунитета против кори, вакцину вводить можно.

Постэкспозиционная профилактика. Надежным средством, предупреждающим заболевание или уменьшающим тяжесть кори, служит иммуноглобулин, если он вводится в течение 6 дней от контакта с больным. Восприимчивым лицам, проживающим вместе с больным или контактировавшим с ним в больнице, которым не исполнилось 12 мес., а также беременным необходимо ввести иммуноглобулин (0,25 мл/кг, максимальная доза 15 мл) не позднее 5-го дня после контакта, лучше как можно скорее. Лицам с нарушениями иммунитета иммуноглобулин (0,5 мл/кг, максимальная доза 15 мл) показан независимо от того, проводилась ли им вакцинация против кори или нет. Иммуноглобулин показан также детям до 6 мес., матери которых не имеют иммунитета против кори. Если мать имеет иммунитет против кори, считается, что детей до 6 мес. защищают приобретенные от нее антитела. Восприимчивые дети в возрасте 6–12 мес. должны быть вакцинированы; в дальнейшем они должны получить 2 дозы вакцины (т. е. в постэкспозиционная профилактика не заменяет плановой вакцинации). Восприимчивым детям старше 12 мес. вводится только вакцина в течение 72 ч. Беременным и лицам с нарушениями иммунитета показан иммуноглобулин; вакцину им не вводят.

293.1. ПОДОСТРЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ПАНЭНЦЕФАЛИТ

Этиология. Подострый склерозирующий панэнцефалит (энцефалит Досона) — это хронический энцефалит, вызванный персистированием вируса кори в ЦНС. Джеймс Досон был первым, кто дал четкое описание этой болезни и теоретически обосновал вирусную этиологию. Позднее из ткани мозга больных, умерших от подострого склерозирующего панэнцефалита, был выделен вирус кори.

Эпидемиология. Подострый склерозирующий панэнцефалит — редкое заболевание, которое встречается во всех странах мира. Подострый склерозирующий панэнцефалит описан как у детей до 6 мес., так и у лиц старше 30 лет, но в основном он поражает детей и подростков. Более чем в 85% случаев начальные признаки появляются в возрасте 5–15 лет. Риск подострого склерозирующего панэнцефалита повышает заболевание корью в возрасте до 18 мес. У мальчиков риск более чем в 2 раза выше, чем у девочек. Кроме того, к факторам риска относят проживание в городе, наличие более 2 братьев или сестер и низкий социально-экономический статус. Подострый склерозирующий панэнцефалит особенно часто встречается в юго-восточных штатах США, в долине реки Огайо и в некоторых штатах, относящихся к Новой Англии. Большинство недавних случаев зарегистрировано в западных штатах и в Нью-Йорке, особенно среди детей испаноязычных иммигрантов. В анамнезе больных подострый склерозирующий панэнцефалит гораздо чаще, чем у других больных, выявляется контакт с птицами и другими животными, причина этого неизвестна.

Заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом в США значительно снизилась: в 1960 г. было зарегистрировано 0,61 случаев на 1 млн населения в год, а в 1980 г. — лишь 0,06 случаев. Начиная с 1982 г., согласно данным Национального регистра подострого склерозирующего

панэнцефалита, в США ежегодно возникает менее 5 случаев. Прогрессирующее снижение заболеваемости подострым склерозирующим панэнцефалитом приблизительно соответствует снижению заболеваемости корью, вызванным введением в практику в 1963 г. живой противокоревой вакцины. Было подсчитано, что риск подострого склерозирующего панэнцефалита составлял 8,5 случаев на 1 млн заболевших корью в течение 6 лет, а после вакцинации от кори — только 0,7 случаев на 1 млн доз вакцины. Таким образом, преимущество вакцинации от кори несомненно.

В недавнем контролируемом исследовании отсутствие вакцинации оказалось высокозначимым фактором риска подострого склерозирующего панэнцефалита. Согласно опросу, проведенному в Англии и Уэльсе, относительный риск подострого склерозирующего панэнцефалита после кори был в 29 раз выше, чем после вакцинации от кори. Что касается случаев подострого склерозирующего панэнцефалита, развившегося у вакцинированных детей, то неясно, что послужило его причиной: аттенуированный вакцинный вирус, недиагностированная инфекция, вызванная диким штаммом вируса кори, которой ребенок переболел перед вакцинацией, или отсутствие стойкого иммунитета после вакцинации, в результате чего ребенок перенес недиагностированную корь. Подострый склерозирующий панэнцефалит по-прежнему встречается в странах, где не проводится активная борьба с корью. Если протокол вакцинации выполняется плохо, следует ожидать увеличения частоты подострого склерозирующего панэнцефалита.

Для детей с подострым склерозирующим панэнцефалитом характерно наличие в анамнезе кори (как легкой, так и тяжелой), перенесенной за несколько лет до развития неврологических расстройств. У некоторых детей, больных подострым склерозирующим панэнцефалитом, в анамнезе имеется коревая пневмония, однако типичный коревой энцефалит не выявляется никогда. Средний интервал между корью и развитием подострого склерозирующего панэнцефалита ранее составлял 7 лет, но в последнее время он удлинился до 12 лет. У вакцинированных детей, не болевших корью, промежуток между вакцинацией и возникновением подострого склерозирующего панэнцефалита до 1980 г. составлял 5 лет, а в 1980–1986 гг. — 7,7.

Патогенез. К морфологическим проявлениям подострого склерозирующего панэнцефалита относятся воспаление, некроз и восстановительные процессы. В биоптатах головного мозга, взятых на ранних стадиях подострого склерозирующего панэнцефалита, выявляется умеренное воспаление мозговых оболочек и панэнцефалит, вовлекающий кору головного мозга и базальные ядра, а также белое вещество. При этом вокруг кровеносных сосудов образуются муфты из плазматических клеток и лимфоцитов (рис. 293.3); повсюду увеличивается количество клеток глии. Гибель нейронов может обнаруживаться только на поздних стадиях, когда становится явной связанная с ней демиелинизация. В ядрах нейронов, астроцитов и олигодендроцитов могут присутствовать включения, окруженные светлым ореолом (*тельца Каудри типа А*). При электронной микроскопии видно, что в этих включениях содержатся тубулярные структуры, типичные для нуклеокапсидов парамиксовирусов. С помощью меченых антител удается доказать, что данные включения, а также клетки без включений содержат антигены вируса кори. Очаги поражения распределены в головном мозге неравномерно, поэтому биопсия не всегда диагностически значима.

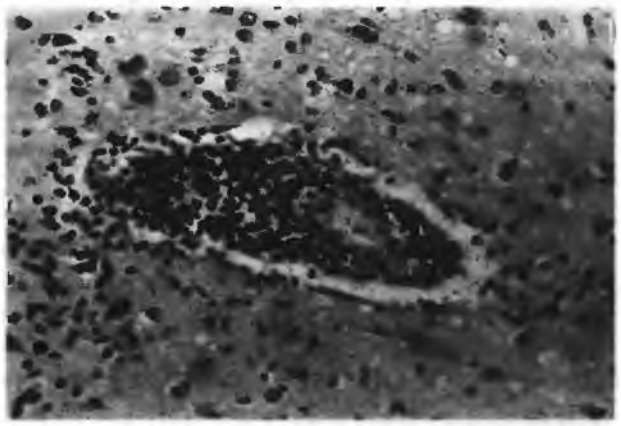


Рис. 293.3. Муфта из плазматических клеток и лимфоцитов вокруг кровеносного сосуда в коре головного мозга у ребенка с подострым склерозирующим панэнцефалитом (Фото любезно предоставлено Janice Stevens, MD, National Institute of Mental Health, и Peggy Swoveland, MD, University of Maryland School of Medicine.)

Та же картина панэнцефалита с включениями обычно обнаруживается и на аутопсии, тем не менее на поздних стадиях болезни выявить типичные очаги воспаления бывает нелегко, основными гистопатологическими находками становятся некроз и глиоз. Полагают, что первоначально пора-

жается кора головного мозга, затем процесс распространяется на субкортикальное белое вещество и базальные ядра (миоклонус, по-видимому, возникает вследствие поражения экстрапирамидной системы), а затем — на нижележащие структуры. Сообщалось о персистирующей инфекции лимфоидной ткани, вызванной вирусом кори, однако никаких морфологических изменений при этом зафиксировано не было.

Предполагалось, что мутации вируса кори могут увеличить вероятность персистирующей инфекции ЦНС; в штаммах, выделенных от больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом, обнаружены множественные мутации. Тем не менее аномалии генома у данных штаммов были непостоянными, кроме того, групповые случаи подострого склерозирующего панэнцефалита, причиной которых могли бы послужить высоковирулентные штаммы вируса, встречаются очень редко. Была также выдвинута теория о том, что к подострому склерозирующему панэнцефалиту предрасполагает едва заметное снижение иммунитета. Поскольку риск подострого склерозирующего панэнцефалита значительно возрастает после кори, перенесенной в грудном возрасте, развитие панэнцефалита может быть связано с незрелостью иммунитета или наличием материнских антител.

Цельные вирионы в головном мозге при подостром склерозирующем панэнцефалите не обнаруживаются. Кроме того, матриксный (М) белок, отвечающий за конечную сборку и построение вируса, отсутствует как в ткани мозга больных, так и в культурах клеток, полученных из этой ткани, однако генетический материал, кодирующий все белки, включая матриксный, присутствует и функционирует. Ряд исследований указывает на то, что матриксные белки кодируются, однако из-за различных мутаций они не могут связаться с нуклеокапсидом, в результате чего накапливаются неполноценные вирионы, против которых несостоятелен как гуморальный, так и клеточный иммунитет.

Клинические проявления. Клиническая картина подострого склерозирующего панэнцефалита очень стереотипна: почти в 70% случаев болезнь с той или иной скоростью прогрессирует, ремиссии наблюдаются менее чем в 10% случаев. Начало обычно постепенное: появляются малозаметные нарушения в поведении, снижается успеваемость в школе. Затем поведение становится странным, эксцентричным и, наконец, наступает глубокая деменция.

Такие признаки острого энцефалита, как лихорадка и светобоязнь, отсутствуют; отдельные дети жалуются на головную боль. С прогрессированием заболевания нарастают диффузные неврологические расстройства. На начало второй стадии подострого склерозирующего панэнцефалита указывают массивные повторяющиеся миоклонии, обычно симметричные и вовлекающие в первую очередь мускулатуру туловища. Интервал между миоклониями составляет 5–10 с. Миоклонии — это расстройства движений, а не судороги, однако на любой стадии подострого склерозирующего панэнцефалита могут возникать и судорожные припадки. По мере прогрессирования болезни миоклонии, как правило, ослабевают, однако им на смену приходят другие разнообразные нарушения движений и тонуса. Возможна мозжечковая атаксия. В некоторых случаях развивается ретинопатия и атрофия зрительного нерва, причем иногда они предшествуют расстройствам поведения. У больных с глубокой деменцией возникает ступор и кома, иногда с вегетативной недостаточностью. Тонус мышц может быть как повышенным (декортикационная ригидность), так и сниженным.

Скорость прогрессирования варьирует в широких пределах, однако по меньшей мере в 60% случаев подострый склерозирующий панэнцефалит неуклонно и довольно быстро прогрессирует. Смерть может наступить уже через нескольких месяцев, однако большинство больных живет 1–3 года (в среднем 18 мес.) после постановки диагноза. В отдельных случаях возникает некоторое спонтанное улучшение и продолжительность жизни превышает 10 лет. Жизнь нескольких больных, выявленных в США за последние годы, оказалась относительно продолжительной, что может объясняться улучшением ухода.

Диагностика. В крови повышены титры антител к вирусу кори, причем обнаруживаются как IgG, так и IgM, направленные против всех белковых компонентов вирионов, за исключением матриксного белка. Прочие показатели крови в пределах нормы. Количество клеток в СМЖ, как правило, в норме, но при окраске осадка иногда удается обнаружить плазматические клетки. Общее количество белка в СМЖ нормальное или слегка увеличено, однако фракция гамма-глобулинов повышена значительно (обычно составляет 20% общего белка и более), поэтому тип реакции СМЖ с коллоидным золотом паралитический.

При электрофорезе или изоэлектрофокусировании СМЖ нередко наблюдаются пики, соответствующие олигоклональным иммуноглобулинам. Основную часть иммуноглобулинов составляют антитела к вирусу кори классов IgG и IgM (в норме в неконцентрированной СМЖ они не обнаруживаются), причем обычно их можно выявить в разведении 1:8 и более. Для обнаружения антител в СМЖ лучше всего подходит реакция связывания комплемента, однако удовлетворительные результаты также дают реакция торможения гемагглютинации, РИФ и прочие серологические реакция, включая ELISA. Обычно отношение титра противокоревых антител в сыворотке крови к титру в СМЖ снижено (<1:200), однако отношение для других антител и концентрации альбумина в пределах нормы. Это свидетельствует о том, что повышенное количество противокоревых антител в СМЖ больных подострым склерозирующим панэнцефалитом обусловлено их синтезом в ЦНС, а гематоэнцефалический барьер не нарушен.

На ранних стадиях подострого склерозирующего панэнцефалита изменения на ЭЭГ отсутствуют или выражены умеренно и неспецифичны. Когда появляются миоклонии, у большинства больных обнаруживаются эпизоды подавления «взрыва»: на фоне медленных волн с интервалом в 3–5 с повторяются высокоамплитудные медленные и острые волны; следует заметить, что данные изменения ЭЭГ неспецифичны для подострого склерозирующего панэнцефалита. Позднее ЭЭГ становится все более дезорганизованной, возникает высокоамплитудное нерегулярное замедление ритма. В терминальной стадии амплитуда ЭЭГ может снизиться.

При КТ и МРТ выявляется та или иная степень атрофии коры и расширения желудочков. В белом веществе могут присутствовать фокальные или мультифокальные участки пониженной плотности. Тем не менее результаты КТ и МРТ могут оставаться в пределах нормы, особенно на ранних стадиях.

Для постановки диагноза более не требуется биопсии головного мозга. В биоптатах часто обнаруживают типичные гистопатологические изменения, описанные выше. Исследование замороженных срезов с помощью методик иммунофлюоресценции позволяет выявить антигены вируса кори. Меченые антитела позволяют обнаружить персистирование вируса кори в культурах клеток еще до того, как в них образуется полностью собранный вирус. В большинстве биоптатов не удается выявить полностью собранный вирус. Модификации ПЦР позволяют обнаруживать различные регионы РНК вируса кори в замороженных и даже в парафинированных биоптатах головного мозга больных подострым склерозирующим панэнцефалитом. Для выявления генома вируса кори также используются методы гибридизации нуклеиновых кислот.

Дифференциальная диагностика. В первую очередь необходимо исключить излечимые заболевания, такие как бактериальные инфекции и опухоли. Прогрессирующая деменция с судорожными припадками и параличами в детском возрасте наблюдается не только при подостром склерозирующем панэнцефалите, но и при различных болезнях накопления, полиодистрофиях, лейкодистрофиях и демиелинизирующих заболеваниях. Ранние стадии подострого склерозирующего панэнцефалита необходимо отличать от атипичных острых вирусных энцефалитов. В соответствующих возрастных группах следует также исключать медленные инфекции, такие как болезнь Крейтцфельдта–Якоба и прогрессирующий краснушный панэнцефалит. На подострый склерозирующий панэнцефалит указывают характерные изменения ЭЭГ и необычно высокие титры противокоревых антител в сыворотке крови. Еще большую убедительность диагнозу придает обнаружение противокоревых антител в СМЖ.

Персистирующая коревая инфекция при подостром склерозирующем панэнцефалите не приводит к образованию завершенных вирионов. Поэтому больные не представляют опасности для окружающих и специальные меры предосторожности, как правило, не нужны (тем не менее в определенных ситуациях оправдана осторожность при обращении с кровью больных).

Лечение. Иносиплекс (100 мг/кг/сут) может увеличить продолжительность жизни и несколько улучшить состояние. Прочие способы лечения бесполезны. Прием противосудорожных средств, поддержание питательного статуса, своевременное лечение вторичных бактериальных инфекций, лечебная физкультура и другие симптоматические мероприятия тоже удлиняют продолжительность жизни и улучшают качество жизни больного и его семьи.

Осложнения. Обычно при подостром склерозирующем панэнцефалите развиваются те же осложнения, что и при других инвалидизирующих

неврологических заболеваниях, например рецидивирующие пневмонии и пролежни.

Прогноз. Немногие больные живут более 3 лет с момента постановки диагноза, причем обычно у них наступает инвалидизация.

Профилактика. Наиболее эффективные метод — вакцинация против кори.

ЛИТЕРАТУРА

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Age of routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. Pediatrics 1998; 101: 129–33.

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Vitamin A treatment of measles. Pediatrics 1993; 91: 1014–5.

Alcardi J., Goutieres F., Arsenio-Nunes M. L. et al. Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. Pediatrics 1977; 59: 232–9.

Brem J. Koplik spots for the record: An illustrated historical note. Clin Pediatr 1972; 11: 161–3.

Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward interrupting indigenous measles transmission-Region of the Americas, January-November 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1133–7.

Centers for Disease Control and Prevention. Advances in global measles control and elimination. Summary of the 1997 international meeting. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47 (RR–11): 1–23.

Gustafson T. L., Brunell P. A., Lievens A. W. et al. Measles outbreak in a «fully immunized» secondary school population. N Engl J Med 1987; 316: 771–4.

Hussey G., Klein N. A randomized trial of vitamin A in children with severe measles. N Engl J Med 1990; 323: 160–4.

Jabbour J. T., Duenas D. A., Sever J. L. et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). A report of the SSPE registry. JAMA 1972; 220: 959–62.

Markowitz L. E., Preblud S. R., Orenstein W. A. et al. Patterns of transmission in measles outbreaks in the United States, 1985–1986. N Engl J Med 320: 75–81.

Mathias R. G., Meeklson W. C., Arcand T. A. et al. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. Am J Public Health 1989; 79: 475–8.

McLaughlin M., Thomas P., Onorato I. et al. Live virus vaccines in human immunodeficiency virus-infected children. A retrospective study. Pediatrics 1988; 82: 229–33.

Modlin J. F. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, SSPE. Pediatrics 1977; 59: 505–12.

Payne F. E., Baublis J. V., Itabashi H. H. Isolation of measles virus from cell cultures of brain from a patient with subacute sclerosing panencephalitis. N Engl J Med 1969; 281: 585–9.

Quiambao B. P., Gatchalian S. R., Halonen P. et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 89–93.

Vitek C. R., Redd S. C., Redd S. B. et al. Trends in importation of measles to the United States, 1986–1994. JAMA 1997; 277: 1952–6.

Глава 294
Краснуха

Ивонна Мальдонадо
(Ivonne Maldonado)

Краснуха — заболевание детского возраста, которое когда-то было широко распространено, но в наши дни встречается очень редко. Краснуха представляет собой острую вирусную инфекцию, которая обычно проявляется умеренным нарушением общего состояния, сыпью (напоминает сыпь при легкой кори или скарлатине), а также увеличением и болезненностью затылочных, заушных и заднешейных лимфатических узлов. Заражение краснухой на ранних сроках беременности может привести к фетальному синдрому краснухи — тяжелому мультисистемному заболеванию с разнообразными клиническими проявлениями и последствиями.

Этиология. Возбудитель краснухи — РНК-содержащий вирус, который относится к роду *Rubivirus* и семейству Togaviridae.

Эпидемиология. Краснухой болеет только человек. Вирус распространяется с капельками слюны или трансплацентарно (в последнем случае возникает врожденная инфекция). Вирус краснухи распространен по всему миру и поражает оба пола с одинаковой частотой. До 1969 г. (когда началась вакцинация от краснухи) каждые 6–9 лет возникали пандемии краснухи, причем большинство людей заболевало весной. Во время эпидемии 1964–1965 гг. в США заболело свыше 12 млн человек и еще 20 тыс. детей родилось с фетальным синдромом краснухи. Наивысшая заболеваемость краснухой регистрируется у детей 5–14 лет, тем не менее большинство случаев возникает среди восприимчивых подростков и молодежи. Описаны вспышки краснухи среди учащихся колледжей и невакцинированных групп населения, таких как аманиты (представители секты меннонитов) и взрослые, родившиеся за пределами США. В за-

крытых коллективах, таких как интернаты и казармы, заражаются почти 100% восприимчивых лиц. Для совместно проживающих этот показатель составляет 50–60%.

В США была поставлена цель искоренить краснуху и фетальный синдром краснухи, вызванные местными штаммами вируса, к 2000 г. Наивысшая заболеваемость (57 686 случаев) была зарегистрирована в 1969 г., затем до 1989 г. она снижалась. В 1990–1991 гг. наблюдался небольшой подъем заболеваемости, а затем она снизилась на 99,7%: с 1992 по 1997 г. ежегодно регистрировалось 128–192 случаев краснухи и 4–11 случаев фетального синдрома краснухи. В 2001 г. в США было зарегистрировано всего лишь 20 случаев краснухи. Несмотря на эти успехи, вспышки краснухи и фетального синдрома краснухи по-прежнему возникают преимущественно среди невакцинированных взрослых, рожденных за пределами США.

Во время клинических проявлений краснухи вирус присутствует в секрете носоглотки, крови, фекалиях и моче. Вирус был выделен из носоглотки за 7 дней до появления экзантемы и через 7–8 дней после ее исчезновения. Люди с бессимптомной краснухой тоже заразны.

Патогенез. Патогенез краснухи изучен недостаточно. Вирус был обнаружен как в высыпаниях, так и в неизмененной коже — это говорит о том, что важную роль могут играть иммунные процессы.

Риск пороков развития наиболее велик при первичной инфекции беременной во время I триместра. Пороки развития имеются примерно у 90% детей, чьи матери заразились краснухой до 11-й недели беременности; при заражении в конце I триместра частота пороков развития снижается до 10–20%; общий риск пороков развития при заражении в I триместре составляет приблизительно 70%. При заражении после 16-й недели беременности риск пороков развития невелик, несмотря на то что краснуха может возникнуть у плода.

Клинические проявления. Инкубационный период длится 14–21 день. В продромальный период появляются легкие симптомы катарального воспаления, которые исчезают быстрее, чем при кори, и могут быть столь мало выраженными, что больной не обращает на них внимания. Примерно в 66% случаев краснуха течет бессимптомно.

Наиболее характерный признак краснухи — увеличение и болезненность заушных, заднешейных и затылочных лимфатических узлов. Ни при одном другом заболевании не наблюдается столь выраженного увеличения лимфатических узлов данных групп. У 20% больных непосредственно перед появлением экзантемы возникает энантема — розовые пятна на мягком нёбе (*симптом Форхгеймера*), которые могут сливаться и выходить за пределы зева.

Лимфаденопатия становится заметной по меньшей мере за 24 ч до появления сыпи и может сохраняться более недели. При краснухе сыпь более разнообразна, чем при кори. Сыпь сначала возникает на лице (рис. 294.1), а затем быстро распространяется. Развитие сыпи происходит столь быстро, что к моменту появления сыпи на туловище высыпания на лице начинают угасать. Характерна обильная пятнисто-папулезная сыпь, а также обширные области гиперемии, которые быстро (обычно в течение 24 ч) распространяются на все тело. Элементы сыпи могут сливаться, особенно на лице. На 2-е сутки элементы сыпи (особенно находящиеся на туловище) могут покрыться точечными выступами, в результате чего сыпь начинает напоминать скарлатинозную. Возможен слабый зуд. Обычно на 3-и сутки сыпь угасает. Шелушение не выражено. Описана также краснуха без сыпи.

Воспаление слизистой оболочки глотки и конъюнктив выражено слабо. Светобоязнь, в отличие от



Рис. 294.1. Сыпь при краснухе (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, 3rd ed. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1982). См. также цветную вкладку

кори, отсутствует. Появление сыпи может сопровождаться субфебрильной температурой; температура тела нормализуется спустя 1, 2, изредка 3 сут. Отсутствие аппетита, головная боль и недомогание встречаются нечасто.

Краснуха, особенно у девочек старшего возраста и женщин, может сопровождаться полиартритом. Поражаются любые суставы, но чаще всего страдают мелкие суставы кистей. Характерны артралгия, болезненность, отечность и появление выпота, которые, как правило, проходят бесследно. Продолжительность артрита составляет от нескольких дней до 2 нед., изредка — до нескольких месяцев. Описаны также парестезии.

Фетальный синдром краснухи. См. Осложнения.

Диагностика. Диагноз нередко можно поставить по клинической картине и данным физикального обследования, однако требуется подтверждение с помощью серологических или вирусологических исследований. Селезенка в большинстве случаев слегка увеличивается. Содержание лейкоцитов в крови нормальное или немного снижено, изредка встречается тромбоцитопения, которая может послужить причиной пурпуры. Эталонным методом серологической диагностики считается реакция торможения гемагглютинации, однако в настоящее время чаще используются другие, менее трудоемкие методики. Латекс-агглютинация, ИФА, реакция пассивной гемагглютинации и РИФ не уступают по чувствительности реакции торможения гемагглютинации или превосходят ее. Антитела IgM обнаруживаются уже в первые дни болезни; их наличие считается диагностическими. Диагностически значимыми также считается сероконверсия и 4-кратное нарастание титра антител IgG. Выявление антител IgM у плода имеет большое значение в диагностике фетального синдрома краснухи, поскольку эти антитела не проходят сквозь плаценту.

Вирус краснухи можно выделить из отделяемого носоглотки и крови. Выявление вируса краснухи основано на том, что он делает культуру клеток почки африканской зеленой мартышки невосприимчивой к энтеровирусам.

Дифференциальная диагностика. Вне эпидемий краснуху трудно диагностировать по клинической картине, поскольку сходные симптомы и сыпь наблюдаются при многих вирусных инфекциях. Анамнестические сведения о перенесенной краснухе или вакцинации от нее ненадежны, иммунитет необходимо подтвердить с помощью серологических исследований. Краснуху, особенно ее более тяжелые формы, можно принять за легко протекающую скарлатину или корь. Внезапная экзантема (младенческая розеола) отличается высокой температурой тела и появлением сыпи перед ее снижением, а не на высоте клинических проявлений. Инфекционный мононуклеоз тоже сопровождается сыпью, однако лимфаденопатия при нем генерализованная, кроме того, в крови появляются атипичные мононуклеары. Энтеровирусные инфекции, сопровождающиеся сыпью, в некоторых случаях удается отличить по респираторным и желудочно-кишечным расстройствам, а также по нормальным размерам заушных лимфатических узлов. Сыпь при аллергии на лекарственные средства порой очень трудно отличить от сыпи при краснухе, однако характерное увеличение лимфатических узлов позволяет с уверенностью говорить о краснухе.

Лечение. Специфического противовирусного лечения не разработано, проводят лишь симптоматические мероприятия. При лихорадке показаны НПВС (ацетаминофен или ибупрофен).

Осложнения. У детей осложнения встречаются редко. Энцефалит, напоминающий коревой, возникает примерно у 1 из 6000 заболевших. Тяжесть энцефалита варьирует в широких пределах, летальность достигает 20%. У выживших неврологические расстройства обычно полностью исчезают в течение 1–3 нед. Примерно в 1 из 3000 случаев краснуха осложняется тромбоцитопенической пурпурой.

Наиболее значимое последствие краснухи — синдром врожденной краснухи. Прогрессирующий краснушный панэнцефалит — это хроническая медленно прогрессирующая инфекция ЦНС (см. п. 294.1).

Синдром врожденной краснухи. При врожденной краснухе поражаются практически все органы. Самое распространенное последствие — внутриутробная задержка развития, за ней следует одно- или двусторонняя катаракта, которая часто сочетается с микрофтальмией, миокардитом и пороками сердца (например, открытым артериальным протоком или стенозом легочной артерии), изменениями кожи по типу «оладий с черникой» (сходные изменения кожи наблюдаются при врожденной ЦМВ-инфекции), нейросенсорной глухотой и менинго-

энцефалитом. Персистирование инфекции ведет к пневмонии, гепатиту, повышению прозрачности костей, тромбоцитопенической пурпуре и анемии. К поздним последствиям относятся задержка моторного развития и умственная отсталость.

Подтверждением диагноза служит наличие в сыворотке крови новорожденного антител к вирусу краснухи класса IgM или выделение вируса краснухи из отделяемого носоглотки, мочи или тканей. С мочой вирус краснухи может выделяться в течение года и более. Пренатальная диагностика краснухи основана на выделение вируса из амниотической жидкости, а также на определении антител к нему в пуповинной крови.

Если имеется весь спектр проявлений синдрома врожденной краснухи, прогноз плохой, особенно если на первом году жизни неврологические расстройства продолжают нарастать. У грудных детей с небольшим количеством проявлений данного синдрома (предположительно инфицированных на более поздних сроках внутриутробного развития) прогноз лучше. Лишь примерно у 30% грудных детей с энцефалитом в дальнейшем отсутствуют остаточные нервно-мышечные расстройства, включая аутизм.

Прогноз. У детей прогноз благоприятный. Как правило, краснуха оставляет стойкий иммунитет, однако возможна реинфекция.

Частота реинфекции, вызванной дикими штаммами, среди переболевших краснухой составляет 3–10%, а среди вакцинированных штаммом RA 27/3 — 14–18%. При реинфекции в одних случаях наблюдаются клинические проявления краснухи, в других — лишь усиленная выработка IgM и IgG либо только IgG. Реинфекция беременной ведет к синдрому врожденной краснухи аснухи. Единого мнения о последствиях реинфекции нет.

Профилактика. Вакцину изготовляют из штамма RA 27/3, который ослаблен многократным перевиванием в культурах диплоидных клеток человека WI-38 или MRC-5. После введения вакцины антитела вырабатываются более чем у 99% серонегативных лиц, а протективный иммунитет развивается более чем в 90% случаев. Вакцинный штамм может выделяться в небольшом количестве с секретом носоглотки в течение 18–25 дней после вакцинации, однако передача его окружающим не доказана.

Первичную вакцинацию против краснухи рекомендуется проводить в 12–15 мес.; обычно используется вакцина MMR (против кори, паротита и краснухи). Ревакцинацию рекомендуется тоже проводить вакциной MMR в 4–6 лет, однако ревакцинацию можно проводить на протяжении всего детства с интервалом не менее 4 нед. после первичной вакцинации. Если ревакцинация не проведена вовремя, ее необходимо осуществить до 11–12 лет. Особенно это важно для девочек — они должны получить иммунитет к краснухе до вступления в детородный возраст.

Поскольку вакцина содержит живой вирус, она противопоказана беременным. Кроме того, после введения вакцины женщина должна предохраняться от беременности в течение 3 мес. В массовом обследовании женщин перед вакцинацией на антитела к краснухе нет необходимости. Случайное введение вакцины беременной, как правило, не служит показанием для прерывания беременности. Ни у одной из более чем 200 беременных, которым по неосторожности был введен вирус штамма 27/qa3, не было зарегистрировано фетального синдрома краснухи. Противопоказания также включают аллергию к компонентам вакцины (анафилактический шок в ответ на неомицин), умеренно тяжелые и тяжелые острые заболевания (протекающие как с лихорадкой, так и без нее), снижение иммунитета (первичные иммунодефициты, злокачественные опухоли и противоопухолевая химиотерапия, длительный прием высоких доз глюкокортикоидов, выраженное угнетение иммунитета, в том числе вследствие ВИЧ-инфекции) и недавнее введение иммуноглобулина (см. гл. 350).

После введения вакцины может возникнуть лихорадка (5–15%), сыпь (5%), лимфаденопатия, артралгия и артрит. Поражение суставов (обычно мелких суставов кистей) развивается через 10–21 день после вакцинации и может длиться несколько недель. Для детей данное осложнение нехарактерно, но довольно часто отмечается у женщин (артралгия — у 25%, преходящий артрит — у 10%). Изредка встречаются преходящие периферические парестезии и боль в руках или ногах.

Все медицинские работники должны иметь иммунитет к краснухе, так же как к кори и ветряной оспе. Считается, что иммунитет к краснухе имеется у лиц, родившихся до 1957 г., однако это правило не распространяется на женщин детородного возраста, которые могут забеременеть. Девушки-подростки и женщины в пременопаузе должны быть вакцинированы либо иметь лабораторное под-

тверждение иммунитета к краснухе. Детей первых 6 мес. жизни защищают материнские антитела.

Постэкспозиционная профилактика. Небеременных контактирующих женщин, не имеющих иммунитета к краснухе, необходимо вакцинировать. Вакцинация не предотвращает заболевания, однако обеспечивает иммунитет против заражения в будущем.

Все беременные, как вакцинированные, так и нет, должны избегать контакта с больными краснухой. Если беременная, иммунный статус которой неизвестен, контактировала с больным, следует немедленно определить наличие у нее антител к вирусу краснухи. Если иммунитет к краснухе имеется, женщину необходимо успокоить. Восприимчивым к краснухе беременным, которые контактировали с больным, нельзя вводить вакцину из-за возможного заражения плода. У таких женщин исследование на антитела к краснухе повторяют через 3–4 нед.; если и в этот раз результат отрицателен, показано третье исследование через 6 нед. после контакта с больным. В случае сероконверсии матери рассказывают о риске передачи вируса плоду и развития пороков. Введение иммуноглобулина в качестве постэкспозиционной профилактики показано только тем беременным, которые категорически возражают против медицинского аборта. Используют иммуноглобулин в дозе 0,55 мг/кг — эта мера снижает риск инфицирования плода, но не устраняет его. По-видимому, можно использовать также ВВИГ, однако его испытаний не проводилось. Если беременная может согласиться на аборт и время, необходимое для сероконверсии, позволяет провести аборт, вводить иммуноглобулин не следует, поскольку данная мера дает обманчивое ощущение безопасности и мешает серологической диагностике краснухи. Следует помнить, что краснуха плода может развиться даже при отсутствии клинических проявлений краснухи у беременной.

294.1. ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ КРАСНУШНЫЙ ПАНЭНЦЕФАЛИТ

Эпидемиология. Прогрессирующий краснушный панэнцефалит — крайне редкая форма хронического энцефалита, причиной которого служит персистирование вируса краснухи в головном мозге. Заболевание было описано в 1974 г. С тех пор зарегистрировано 20 больных в возрасте от 8 лет до 21 года, все мужского пола. У большинства имелись характерные признаки синдрома врожденной краснухи (катаракта, глухота и умственная отсталость), однако двое больных перенесли краснуху в детстве, причем болезнь завершилась полным выздоровлением. За последние годы новых случаев прогрессирующего краснушного панэнцефалита в США не регистрировалось, по всей видимости, благодаря действенной программе иммунизации детей.

Патогенез. Вирус краснухи был выделен из культур клеток головного мозга и из лимфоцитов крови. Гистологические изменения в головном мозге напоминают наблюдаемые при подостром склерозирующем панэнцефалите: муфты из лимфоцитов и плазматических клеток вокруг кровеносных сосудов, глиальные узелки в коре, уменьшение количества нейронов, повсеместное увеличение числа астроцитов как в сером, так и (более выраженное) белом веществе. Однако при прогрессирующем краснушном панэнцефалите клетки не содержат включений, отсутствуют также отложения ШИК-положительного материала вокруг сосудов в субкортикальных отделах белого вещества.

Клинические проявления. Начало прогрессирующего краснушного панэнцефалита напоминает подострый склерозирующий панэнцефалит (см. п. 293.1): исподволь появляются малозаметные расстройства поведения, снижается успеваемость в школе. Позднее становятся явными деменция и другие признаки мультифокального поражения головного мозга, в том числе судорожные припадки, мозжечковая атаксия и спастический паралич. Могут наблюдаться гиперкинезы (например, миоклония), однако они встречаются реже, чем при подостром склерозирующем панэнцефалите. Возможна ретинопатия и атрофия зрительного нерва.

Диагностика. Ранние стадии прогрессирующего краснушного панэнцефалита следует отличать от атипичных вирусных энцефалитов. В соответствующих возрастных группах необходимо исключить другие медленные инфекции, например болезнь Крейтцфельдта–Якоба и подострый склерозирующий панэнцефалит. В пользу прогрессирующего краснушного панэнцефалита свидетельствуют признаки синдрома врожденной краснухи или проявления краснухи.

Лабораторные отклонения включают повышенные титры антител к вирусу краснухи, нормальное

или слегка увеличенное число клеток в СМЖ, немного повышенную концентрацию белка в СМЖ, значительную часть которого (иногда более 50%) составляют глобулины. При электрофорезе СМЖ обнаруживаются полосы, соответствующие олигоклональным иммуноглобулинам (они представляют собой антитела к антигенам вируса кори). Антитела к вирусу кори выявляются в СМЖ легко, часто в разведениях 1:8 и выше (удовлетворительные результаты дают реакция торможения гемагглютинации, реакция связывания комплемента и ИФА). Основная часть присутствующих в СМЖ антител к вирусу краснухи относится к классу IgG, однако на ранних стадиях прогрессирующего краснушного панэнцефалита также выявляется некоторое количество антител IgM. Отношение титров антител к краснухе в СМЖ к титрам этих антител в крови высокое (по сравнению с отношением для антител к вирусу кори и другим вирусам). Следует попытаться выделить вирус краснухи из лимфоцитов крови. Биопсия головного мозга не показана.

ЭЭГ демонстрирует генерализованное замедление ритма с отдельными высокоамплитудными колебаниями; характерные для подострого склерозирующего панэнцефалита периодические разряды высокоамплитудных остроконечных медленных волн, чередующиеся с периодами подавления активности, не встречаются. На ЭЭГ (когда изучались опубликованные случаи, КТ не применялась) видны расширение всех желудочков, особенно IV, и выраженная атрофия мозжечка.

Прогноз. По течению прогрессирующий краснушный панэнцефалит напоминает подострый склерозирующий коревой панэнцефалит: за 2–5 лет развивается кома, спастичность, поражение ствола мозга и смерть.

Больные с прогрессирующим краснушным панэнцефалитом незаразны. Выделения вируса с мочой не обнаружено.

Профилактика. Наилучший способ предотвращения прогрессирующего краснушного панэнцефалита — вакцинация против краснухи.

ЛИТЕРАТУРА

Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella — vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998; 47(RR-8): 1–57.

Chang T. W. Editorial: Rubella reinfection and intrauterine involvement. J Pediatr 1974; 84: 617–8.

Dudgeon J. A. Congenital rubella. J Pediatr 1975; 87: 1078–86.

Howson C. P., Katz M., Johnston R. B. et al. Chronic arthritis after rubella vaccination. Clin Infect Dis 1992; 15: 307–12.

Lee S. H., Ewert D. P., Frederick P. D. et al. Resurgence of congenital rubella syndrome in the 1990s. Report on missed opportunities and failed prevention policies among women of childbearing age. JAMA 1992; 267: 2616–20.

Miller E., Cradock-Watson J. E., Pollock T. M. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982; 2: 781–4.

Rawls W. E., Desmyter J., Melnick J. L. Serologic diagnosis and fetal involvement in maternal rubella. Criteria for abortion. JAMA 1968; 203: 627–31.

Rawls W. E., Phillips C. A., Melnick J. L. et al. Persistent virus infection in congenital rubella. Arch Ophthalmol 1967; 77: 430–3.

Reef S. E., Frey T. K., Theall K. et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA 2002; 287: 464–72.

Tardieu M., Grospierre B., Durandy A. et al. Circulating immune complexes containing rubella antigens in late-onset rubella syndrome. J Pediatr 1980; 97: 370–3.

Townsend J. J. Progressive rubella panencephalitis. Late onset after congenital rubella. N Engl J Med 1975; 292: 990–3.

Weibel R. E., Benor D. E. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines. A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Program. Arthritis Rheum 1996; 39: 1529–34.

Глава 295

Эпидемический паротит

Ивонна Мальдонадо
(Yvonne Maldonado)

Эпидемический паротит — серьезное заболевание детского возраста, которое прежде было широко распространено, однако в наши дни стало чрезвычайно редким. Это острая вирусная инфекция, характерным проявлением которой служит увеличение и болезненность слюнных желез, особенно околоушных.

Этиология. Возбудитель эпидемического паротита — РНК-содержащий вирус, который относится к роду *Paramyxovirus* и семейству *Paramyxoviridae*

(в это семейство также входят вирусы парагриппа). Известен единственный серотип вируса.

Эпидемиология. Эпидемический паротит часто встречается среди невакцинированных групп населения. Вирус передается контактно-бытовым и воздушно-капельным (с частичками слюны, секрета) путями, возможна также передача через мочу. Вирус эпидемического паротита распространен по всему земному шару; мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой. До 1967 г. (года внедрения вакцины) максимальная заболеваемость отмечалась у детей 5–9 лет; 85% больных составляли дети и подростки до 15 лет. В настоящее время эпидемический паротит в основном поражает молодых людей, вызывая вспышки в колледжах и производственных коллективах. По-видимому, возникновение вспышек объясняется отсутствием иммунизации (особенно это касается людей, родившихся с 1967 по 1977 г.), а не угасанием иммунитета. Вспышки возникают в любое время года, несколько чаще — в конце зимы и весной.

Широкомасштабная вакцинация, которая проводится с 1968 г., привела к резкому снижению заболеваемости эпидемическим паротитом. Заболеваемость в США постоянно снижается (исключение — 1987 г., когда наблюдался небольшой рост заболеваемости). В 2001 г. было зарегистрировано 226 случаев, т. е. по сравнению с 1968 г., когда было зарегистрировано 152 209 случаев, заболеваемость снизилась более чем на 99%.

Вирус был выделен из слюны за 6 дней до увеличения слюнных желез и через 9 дней после нормализации их размеров. Больной становится заразным не ранее, чем за 24 ч до появления отека слюнных желез, и остается заразным не более 3 сут после того, как отек спал. В моче вирус обнаруживается с 1-го по 14-й день от увеличения слюнных желез.

Патогенез. Попав в организм, вирус размножается в клетках дыхательных путей, а затем гематогенным путем заносится в различные ткани; наиболее чувствительны к действию вируса слюнные и прочие железы.

Клинические проявления. Инкубационный период длится от 14 до 24 дней, но чаще всего составляет 17–18 дней. Примерно 30–40% случаев протекает бессимптомно. В продромальный период возникает лихорадка, миалгия (особенно в мышцах шеи), головная боль и недомогание. Следует отметить, что у детей продромальный период чаще всего отсутствует.

Эпидемический паротит обычно начинается с боли и отека одной или обеих околоушных слюнных желез. Характерна следующая последовательность развития отека: сначала заполняется пространство между задним краем нижней челюсти и сосцевидным отростком, затем в несколько этапов отек распространяется вниз и вперед; вверху его ограничивает скуловая кость. Отек кожи и мягких тканей обычно имеет бóльшую протяженность и сглаживает границы отекшей слюнной железы, поэтому их легче определить визуально, чем на ощупь. Отек может распространяться очень быстро и достигать максимальной выраженности за несколько часов; тем не менее обычно это происходит за 1–3 сут. Из-за отека тканей мочка уха смещается вверх и оттопыривается, а угол нижней челюсти становится визуально неразличимым. Затем в течение 3–7 дней (в отдельных случаях — дольше) отек постепенно спадает. Лишь примерно в $^1/_4$ случаев поражение одностороннее, в остальных — с интервалом в 1–2 дня отекают обе околоушные железы. Отекшие ткани болезненны, кроме того, боль провоцируется кислыми жидкостями, такими как лимонный сок или уксус. Характерны гиперемия и отек вокруг устья протока околоушной слюнной железы. Отек околоушной железы сопровождается отеком соответствующей половины глотки и мягкого нёба; нёбная миндалина смещается медиально. Описан также острый отек гортани. Иногда отек распространяется на рукоятку грудины и верхнюю часть грудной клетки; по-видимому, причина этого кроется в обструкции лимфатических сосудов. Отек околоушных желез часто (но не всегда) сопровождается субфебрильной температурой тела.

У большинства больных поражаются только околоушные железы, у остальных вовлекаются и подчелюстные железы, их отек развивается одновременно с отеком околоушных или следует за ним с небольшим опозданием. У 10–15% больных поражаются только подчелюстные железы или одна из них. Боль при поражении подчелюстной железы слабая, однако отек спадает медленнее, чем при поражении околоушной железы. Отек подчелюстной железы часто сопровождается гиперемией и отеком ее устья. Реже вовлекаются подъязычные слюнные железы. Поражение обычно двусторон-

нее, отек заметен в подбородочной области и на дне полости рта.

Диагностика. Обычно диагноз можно поставить по клинической картине и данным физикального обследования. Если локализация поражения нетипична, диагноз затрудняется, однако и в этом случае его можно заподозрить при наличии вспышки заболеваемости.

Стандартные лабораторные исследования выявляют неспецифичные изменения. В большинстве случаев имеется лейкопения с относительным лимфоцитозом. Часто повышается активность амилазы в крови; ее уровень меняется параллельно с выраженностью отека околоушных желез и обычно нормализуется в течение 2 нед.

Лабораторная диагностика основана на серологических исследованиях и на выделении вируса. Чаще всего для диагностики используется определение антител к вирусу классов IgG и IgM методом ИФА. Антитела IgM обнаруживаются уже в первые дни заболевания, и их присутствие считается диагностически значимым. Титры данных антител могут оставаться повышенными несколько недель или месяцев. Большинство определяемых антител IgG представляет собой антитела к белку слияния (F-белку); эти антитела могут перекрестно реагировать с вирусами парагриппа. Диагностически значимой считается сероконверсия или 4-кратное нарастание титра антител IgG.

Вирус эпидемического паротита можно выделить из слюны, СМЖ, крови, мочи, пораженных тканей, в том числе тканей головного мозга. Для выделения вируса в основном используются культуры клеток человека или почки обезьяны. Наиболее чувствительный показатель присутствия вируса в культуре — реакция гемадсорбции. В отдельных случаях проявляется цитопатическое действие вируса.

Диагностика эпидемического паротита и определение восприимчивости к нему с помощью кожных проб ненадежны.

Дифференциальная диагностика. Паротит могут вызывать такие вирусы, как ВИЧ, ЦМВ, вирусы гриппа, парагриппа серотипов 1 и 3, Коксаки. Острый гнойный паротит — бактериальная инфекция, причиной которой обычно служит *Staphylococcus aureus*; частый признак гнойного паротита — выделение гноя из околоушного протока. Причиной рецидивирующего отека слюнных желез служит слюннокаменная болезнь; обструкции чаще подвергается проток не околоушной, а подъязычной железы. Отек при лимфадените околоушных или передних шейных лимфатических узлов отличается четкими границами (по краям лимфатического узла) и локализацией — полностью за углом нижней челюсти. Причиной орхита могут быть вирусы Коксаки.

Лечение. Специфических противовирусных средств нет, поэтому лечение исключительно симптоматическое. При лихорадке показаны НПВС (ацетаминофен или ибупрофен). Постельный режим назначают в зависимости от состояния больного, нет доказательств того, что постельный режим предотвращает осложнения. Пища должна соответствовать способности больного ее пережевывать. При орхите назначают ношение суспензория и постельный режим. Артрит нередко удается устранить 2-недельным приемом НПВС или глюкокортикоидов; салицилаты бесполезны.

Осложнения. По всей видимости, за осложнения отвечает виремия, которая возникает на ранних стадиях эпидемического паротита. Четких свидетельств тератогенного действия вируса (в частности, способности его вызывать фиброэластоз эндокарда) нет. Заболевание эпидемическим паротитом на ранних сроках беременности не повышает риск самопроизвольного аборта.

Менингоэнцефаломиелит. Это самое частое осложнение эпидемического паротита у детей. Истинную распространенность менингоэнцефаломиелита оценить трудно из-за нередко бессимптомного течения, однако более чем у 65% больных эпидемическим паротитом обнаруживается плеоцитоз в СМЖ. Клинические проявления энцефаломиелита имеются более чем у 10% больных. Частота менингоэнцефалита составляет примерно 250 на 100 000 больных эпидемическим паротитом, в 10% случаев поражаются больные старше 20 лет. Летальность около 2%. Мужчины болеют в 3–5 раз чаще женщин.

Менингоэнцефалит представляет собой либо первичную инфекцию нейронов, либо постинфекционный энцефалит с демиелинизацией. В первом случае паротит возникает одновременно с энцефалитом или вскоре после него. Во втором случае энцефалит развивается в среднем через 10 дней после паротита. У некоторых больных паротит отсутствует. Эпидемический паротит может осложняться

стенозом сильвиева водопровода и гидроцефалией. Парентеральное введение вируса эпидемического паротита новорожденным хомякам приводит к аналогичной патологии.

По клинической картине менингоэнцефалит, вызванный вирусом эпидемического паротита, не отличается от менингоэнцефалита другой этиологии (см. п. 242.2). При неврологическом исследовании обычно удается выявить лишь умеренную ригидность затылочных мышц. В СМЖ имеется лимфоцитоз (менее 500 клеток/мм^3, в отдельных случаях — свыше 2000 клеток/мм^3).

Орхит и эпидидимит. У мальчиков эти осложнения встречаются редко, однако у подростков и взрослых их частота достигает 14–35%. Чаще всего возникает орхит, который может сочетаться с эпидидимитом; возможен и изолированный эпидидимит. Примерно у 30% больных орхит двусторонний. Гидроцеле формируется редко. Орхит обычно развивается в течение 8 дней от появления паротита, но может возникнуть и у больных без признаков поражения слюнных желез. Начало орхита, как правило, острое: подъем температуры тела с ознобом, головная боль, тошнота и боль внизу живота. Если поражается правое яичко, зачастую предполагается аппендицит. Пораженное яичко отечно и болезненно, окружающая его кожа гиперемирована. Как правило, орхит длится 4 дня. Примерно в 30–40% случаев пораженное яичко атрофируется, что причиняет косметические неудобства. Бесплодие даже при двустороннем орхите развивается редко.

Оофорит. Примерно у 7% женщин детородного возраста отмечается боль внизу живота и болезненность при пальпации. Отрицательное влияние оофорита на фертильность не доказано.

Панкреатит. Бессимптомный или малосимптомный панкреатит — одно из распространенных проявлений заболевания; тяжелый панкреатит, напротив, встречается редко. Панкреатит может возникнуть и у больных без поражения слюнных желез, в таком случае нередко ошибочно диагностируется гастроэнтерит. На панкреатит указывает боль в эпигастрии и болезненность при пальпации; эти симптомы могут сочетаться с лихорадкой, ознобами, рвотой и резкой слабостью. Повышенная активность амилазы в сыворотке — характерный признак эпидемического паротита, который наблюдается даже в отсутствие клинических проявлений панкреатита.

Миокардит. Тяжелое поражение сердца — исключительно редкое осложнение эпидемического паротита. Тем не менее легкий миокардит может встречаться чаще, чем принято думать. Так, в одном исследовании изменения ЭКГ (главным образом, депрессия сегмента *ST*) были зарегистрированы у 13 взрослых больных эпидемическим паротитом. Эти данные помогают объяснить боль в области сердца, брадикардию и утомляемость, которые иногда наблюдаются у подростков и взрослых с эпидемическим паротитом.

Артрит. У некоторых взрослых возникает мигрирующая полиартралгия и даже артрит, но у детей они встречаются редко. Чаще всего поражаются коленные, голеностопные, плечевые и лучезапястные суставы. Симптомы сохраняются от нескольких дней до 3 мес., в среднем 2 нед.

Тиреоидит. Для детей это осложнение нехарактерно, тем не менее порой примерно через 1 нед. после начала паротита щитовидная железа становится болезненной и отечной, позднее появляются антитиреоидные антитела.

Глухота. В прошлом эпидемический паротит был лидирующей причиной односторонней нейросенсорной глухоты. Сейчас глухота встречается редко — у 1 из 15 000 заболевших. Глухота обычно односторонняя, может быть как преходящей, так и постоянной.

Поражение глаз. Дакриоаденит проявляется болью и отеком в области слезной железы; обычно процесс двусторонний. Возможен также неврит зрительного нерва (папиллит), проявления которого варьируют от слепоты до умеренной нечеткости зрения; выздоровление наступает в течение 10–20 дней.

Прогноз. Прогноз эпидемического паротита у детей благоприятный. Инфекция обычно оставляет стойкий иммунитет, хотя доказана и реинфекция.

Профилактика. Для изготовления вакцины используется живой вирус *штамма Jeryl Lynn*, который ослаблен многократным культивированием на куриных эмбрионах и культуре их клеток. Антитела образуются у 96% серонегативных реципиентов, у 97% из них формируется протективный иммунитет.

Первичную иммунизацию против эпидемического паротита рекомендуется проводить в возрасте 12–15 мес.; обычно используется вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи. Ревакцинацию проводят в 4–6 лет этой же вакциной, но

можно и в любой момент на протяжении детского возраста с интервалом не менее 4 нед. после первичной иммунизации. Детям, которые получили лишь первичную иммунизацию, ревакцинация необходима к возрасту 11–12 лет. Женщины, которым была введена вакцина только против эпидемического паротита, должны предохраняться от беременности в течение 30 дней; если использовалась комбинированная вакцина, содержащая вирус краснухи, беременность противопоказана в течение 3 мес. Противопоказания к вакцинации включают аллергию к компонентам вакцины (анафилактический шок на неомицин), умеренно тяжелые и тяжелые заболевания (в том числе сопровождающиеся лихорадкой), недостаточность иммунитета (первичные иммунодефициты, злокачественные опухоли и их лечение, длительный прием высоких доз глюкокортикоидов, выраженное угнетение иммунитета, в том числе вызванное ВИЧ) и недавнее введение иммуноглобулина (см. гл. 350). Изредка через 10–14 дней после вакцинации наблюдается паротит и субфебрильная температура тела. Вакцинированные не выделяют вирус.

Считается, что у людей, родившихся до 1957 г., есть иммунитет к эпидемическому паротиту. Детей младше 6 мес. защищают материнские антитела.

Литература

Bistrian B., Phillips C. A., Kaye I. S. Fatal mumps meningoencephalitis: Isolation of virus premortem and postmortem. JAMA 1972; 222: 478–9.

Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella: Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998; 47(RR–8): 1–57.

Centers for Disease Control and Prevention. Mumps surveillance — United States, 1988–1993. MMWR 1995; 44(SS–3): 1–14.

Cochi S. I. Preblud S. R., Orenstein W. A. Perspectives in the relative resurgence of mumps in the United States. Am J Dis Child 1988; 142: 499–507.

Gordon S. C., Lauter C. B. Mumps arthritis. A review of the literature. Rev Infect Dis 1984; 6: 338.

Ni J., Bowles N. E., Kim Y. H. et al. Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis. Molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent. Circulation 1997; 95: 133–9.

Quast U., Hennessen W., Widmark R. M. Vaccine-induced mumps-like disease. Dev Biol Stan 1979; 43: 269–72.

Глава 296
Полиомиелит

Эрик А. Ф. Симоз (Eric A. F. Simoes)

Этиология. Вирусы полиомиелита — это лишенные суперкапсида, РНК-содержащие вирусы, принадлежащие к семейству *Picomaviridae*, роду *Enterovirus*. Вирусы полиомиелита разделяют на три антигенно несходных типа (1, 2 и 3). Из ЖКТ вирусы полиомиелита проникают в ЦНС, где вызывают серозный менингит и полиомиелит. Данные вирусы очень устойчивы: при комнатной температуре сохраняют активность несколько дней, а при –20 °С — неопределенно долго. Тем не менее их быстро инактивирует температура более 56 °С, формальдегид, хлорирование и УФ-излучение. Вирусы полиомиелита хорошо растут в большинстве клеточных культур и быстро вызывают цитопатические эффекты.

Эпидемиология. В 1952 г. в США было зарегистрировано 57 879 случаев полиомиелита, в том числе 21 269 случаев его паралитической формы; более 3000 человек погибло. Сходные эпидемии описаны и в Европе. Во время эпидемий в основном заболевали подростки и молодежь, причем число случаев непрерывно нарастало, что ускорило создание вакцин — инактивированной Солка, живых аттенуированных Сэбина, Кокса и Копровски. Глобальное применение вакцин Солка и Сэбина привело к почти полному искоренению полиомиелита.

Самое тяжелое последствие полиомиелита — паралич, однако более чем в 90% случаев инфекция протекает бессимптомно или в стертой форме, при этом все равно возникает протективный иммунитет. Полиомиелит с клиническими проявлениями, но без паралича составляет примерно 5% случаев, а паралитическая форма у грудных детей возникает с частотой приблизительно 1:1000, а у подростков — 1:100. До внедрения вакцины в США и Европе были улучшены санитарные условия, что затруднило фекально-оральное заражение полиомиелитом, в результате эпидемии стали поражать людей более старшего возраста, причем паралич возникал у каждого сотого больного. Таким образом, в развитых странах до всеобщей вакцинации паралитическая форма полиомиелита в основном

наблюдалась у подростков. В развивающихся странах, где санитарные условия были и остаются плохими, полиомиелит, напротив, вызывает паралич у детей раннего возраста. Почти полное исчезновение полиомиелита в США в начале 1960-х годов, несомненно, объясняется хорошими санитарными условиями (в это время вакциной Солка было иммунизировано лишь около $^2/_3$ населения); чуть позже дикие штаммы вируса перестали циркулировать в США и Европе. Наоборот, в некоторых бедных странах Африки и Азии санитарные условия по-прежнему неудовлетворительные, а население проживает скученно, поэтому циркуляция вирусов полиомиелита там сохраняется, несмотря на монументальные попытки по глобальной эрадикации этого заболевания — в некоторых районах детям до 5 лет вводится в среднем 12–13 доз вакцины.

Передача. Единственный известный резервуар вирусов полиомиелита — человек. Вирусы были обнаружены в кале более чем за 2 нед. до развития паралича, а также через несколько недель от появления симптомов полиомиелита.

Патогенез. В заражении клеток вирусами полиомиелита участвует адсорбция к специфическим генетически детерминированным рецепторам, в том числе к рецептору вирусов полиомиелита (PVR). Проникнув в клетку, вирус освобождается от своей оболочки («раздевание»), в результате чего высвобождается вирусная РНК. Затем РНК транслируется, при этом образуются белки, отвечающие за репликацию РНК, подавляющие синтез белков клетки-хозяина, а также структурные компоненты капсида вируса. Через 6–8 ч образуются зрелые вирионы, которые выделяются в окружающее пространство при разрушении клетки.

Вирусы полиомиелита проникают в организм через ЖКТ. Патогенез полиомиелита, вызванного вакцинным штаммом, напоминает патогенез природного полиомиелита. Основным местом репликации могут быть М-клетки, выстилающие слизистую оболочку тонкой кишки. В процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы, и через 2–3 дня развивается первичная виремия. Вирус оседает в различных органах и тканях, включая ретикулоэндотелиальную систему, бурую жировую ткань и скелетные мышцы. Вероятно, вирус проникает в ЦНС по периферическим нервам. Поскольку вирусы реплицируются в эндотелии, наибольшей поддержкой пользуется виремическая теория проникновения вирусов полиомиелита в ЦНС. Однако эти вирусы практически никогда не удается выделить из СМЖ больных с паралитической формой полиомиелита, кроме того, у больных с серозным менингитом, вызванным вирусами полиомиелита, никогда не развивается паралича. Первые симптомы инфекции, не связанные с ЦНС, по-видимому, говорят о вторичной виремии, которая развивается вследствие бурной репликации вируса в ретикулоэндотелиальной системе.

Точный механизм проникновения вируса в ЦНС неизвестен. Попав в ЦНС, вирус может распространяться по нервным путям; часто поражаются многочисленные участки ЦНС. Наиболее яркое влияние вирус оказывает на мотонейроны и нейроны, относящиеся к вегетативной нервной системе; это воздействие находит свое отражение в клинической картине. Вокруг нейронов развивается воспалительная реакция, в которой участвуют как нейтрофилы, так и лимфоциты. Воспаление сопровождается обширным разрушением нейронов. В пораженных тканях также наблюдаются петехиальные кровоизлияния и выраженный воспалительный отек. Вирусы полиомиелита поражают главным образом мотонейроны спинного мозга (клетки передних рогов) и продолговатого мозга (ядра черепных нервов). Поскольку зоны иннервации 2–3 смежных сегментов спинного мозга перекрываются, слабость мышц конечностей становится заметной лишь тогда, когда погибает более 50% мотонейронов. В продолговатом мозге даже менее обширные очаги поражения вызывают паралич. Вовлечение ретикулярной формации, в которой содержатся центры дыхания и кровообращения, может привести к гибели. Поражение клеток средних и задних рогов, а также спинномозговых ганглиев приводит к характерной для острого полиомиелита гиперестезии и миалгии. Кроме того, могут поражаться ядра крыши и червя мозжечка, черная субстанция, в отдельных случаях красное ядро моста; возможна та или иная степень вовлечения ядер таламуса, гипоталамуса, бледного шара и двигательных зон коры.

Кроме ЦНС, воспалительные изменения выражены во всех составляющих ретикулоэндотелиальной системы. Очевидна связь воспалительного отека и слабовыраженной лимфоцитарной инфильтрации с гиперплазированными лимфатическими фолликулами.

Грудные дети обладают иммунитетом к полиомиелиту благодаря трансплацентарно приобретен-

ным антителам; этот иммунитет исчезает к 4–6-му месяцу жизни. Активный иммунитет, возникший после заболевания, по всей видимости, пожизненный, однако он защищает лишь от одного серотипа вируса; другой серотип способен вызвать инфекцию. Антитела, нейтрализующие вирус, появляются в течение нескольких дней после заражения. Причиной их выработки служит репликация вируса в М-клетках кишки и лимфоидной ткани. Ранняя выработка и поступление в кровоток антител IgG защищает от проникновения вируса в ЦНС. Важным фактором защиты от реинфекции служит местный иммунитет слизистых оболочек, обусловленный, главным образом, секреторным IgA.

Клинические проявления. Инкубационный период обычно составляет 8–12 дней (от 5 до 35). Выделяют следующие формы полиомиелита: бессимптомная (составляет 90–95% случаев и проходит бесследно), абортивная, непаралитическая и паралитическая. Параличи возникают через 3–8 дней от появления первых симптомов.

Абортивная форма полиомиелита. Наблюдается приблизительно в 5% случаев. Через 1–2 нед. после заражения развивается неспецифический гриппоподобный синдром, основными проявлениями которого служат лихорадка, недомогание, потеря аппетита и головная боль. Также встречаются боль в горле, боль в животе или мышцах. Рвота — непостоянный признак. Продолжительность заболевания невелика (до 2–3 сут). При физикальном обследовании патологии не обнаруживают или находят неспецифический фарингит, болезненность при пальпации живота или мышц и слабость. Выздоровление полное, неврологических расстройств не наблюдается.

Непаралитическая форма полиомиелита. Развивается приблизительно у 1% инфицированных. Симптомы те же, что и при абортивной форме, но головная боль, тошнота и рвота выражены сильнее. К ним присоединяется болезненность и напряжение мышц задней поверхности шеи и спины, а также разгибателей конечностей. Часто встречается кратковременная атония мочевого пузыря и кишечника. Примерно у $^2/_3$ детей с непаралитической формой полиомиелита наблюдается непродолжительный бессимптомный промежуток между первой (*легкие нарушения*) и второй (*поражение ЦНС*) фазой болезни. У взрослых двухфазное течение встречается реже, расстройства у них нарастают постепенно. Основные признаки второй фазы, позволяющие заподозрить непаралитический полиомиелит, — ригидность затылочных мышц и мышц спины.

При физикальном обследовании обнаруживается ригидность затылочных мышц и мышц спины, а также изменения поверхностных и глубоких рефлексов. Если ребенок готов следовать инструкциям врача, ему предлагают выполнить ряд проб. Во-первых, ребенка просят сесть без посторонней помощи. Если ребенок прилагает несоразмерно много усилий, сгибает колени и опирается на руки (симптом треножника), при этом его туловище покачивается из стороны в сторону, ригидность мышц спины не вызывает сомнений. После того как ребенок сел, его просят дотронуться подбородком до груди, чтобы оценить тонус затылочных мышц. Вместо этого можно использовать другой прием: ребенок лежит на спине, а врач мягко надавливает на его колени; ребенка просят сесть и поцеловать свои колени. Если колени резко сгибаются или ребенок не может дотянуться лицом до колен, имеется ригидность (повышенный тонус мышц) спины. В случае, когда перечисленные пробы не дали четкого результата, а также у грудных детей следует попробовать выявить симптомы Кернига и Брудзинского. Осторожное сгибание головы вперед позволяет обнаружить ригидность затылочных мышц. Чтобы выявить запрокидывание головы, ребенка приподнимают за плечи. В норме голова остается примерно на одном уровне с туловищем, а при полиомиелите — бессильно запрокидывается назад, однако это не связано с парезом сгибателей шеи. У сопротивляющегося ребенка трудно отличить произвольное напряжение затылочных мышц от ригидности. В таком случае ребенка укладывают на стол так, чтобы его плечи находились на краю; врач поддерживает его голову, а затем пытается приподнять ее. При выполнении этой пробы истинная ригидность затылочных мышц сохраняется. Если большой родничок еще не закрылся, он может быть напряженным или выпуклым.

До тех пор пока не развился паралич, рефлексы остаются в норме. Изменения рефлексов (ослабление или усиление) могут предшествовать за 12–24 ч до появления слабости мышц, следовательно, важно исследовать рефлексы, особенно у больных непаралитической формой полиомиелита, которые лечатся на дому. Обычно первыми ослабевают поверхностные рефлексы (кремастерный, брюшные, спинальный и ягодичный). Спинальный и яго-

дичный рефлексы могут исчезать ранее брюшных и кремастерного. Сухожильные рефлексы, как правило, угнетаются на 8–24 ч позже поверхностных. Угнетение сухожильных рефлексов свидетельствует о приближающемся парезе конечностей. При параличе сухожильные рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности при полиомиелите не бывает.

Паралитический полиомиелит. Возникает примерно у 0,1% заразившихся. Паралитические формы представляют собой единый континуум, однако по преимущественному поражению того или иного отдела ЦНС выделяют спинальную, бульбарную и энцефалитическую формы.

Спинальная паралитическая форма. Спинальная форма возникает во вторую фазу полиомиелита. Проявления первой фазы соответствуют абортивной форме, затем наступает кажущееся выздоровление, которое длится 2–5 дней. После этого вновь повышается температура тела, возникает сильная головная боль, а также нарастают системные нарушения. Появляется выраженная боль в мышцах, которая может сопровождаться двигательными и чувствительными нарушениями — парестезиями, гиперестезией, фасцикуляциями, спазмами и др. При физикальном обследовании выявляется характерное неравномерное распределение параличей, которые захватывают отдельную мышцу, множество мышц или группы мышц в любом сочетании. Асимметричный вялый паралич или парез развивается в течение 1–2 сут. Чаще всего возникает паралич ноги, за ним следует паралич руки. Двигательные нарушения в проксимальных отделах конечностей, как правило, выражены сильнее, чем в дистальных. Осторожное противодействие отдельным группам мышц помогает обнаружить незначительную мышечную слабость. При физикальном обследовании на этом этапе выявляется ригидность затылочных мышц, болезненность мышц, сухожильные рефлексы на непродолжительное время оживляются, затем ослабляются или исчезают, развивается вялый парез или паралич. При спинальной форме наблюдается слабость мышц шеи, живота, туловища, диафрагмы, мышц грудной клетки или конечностей. Чувствительность не страдает. Если появились расстройства чувствительности, следует думать о другом заболевании, а не полиомиелите.

Течение паралитической фазы полиомиелита очень непостоянно: у одних больных двигательные нарушения прогрессируют (парез превращается в паралич), у других — претерпевают обратное развитие, быстро или медленно. Распространенность пареза или паралича прямо связана с распространенностью поражения нейронов: паралич возникает, когда гибнет более 50% нейронов, иннервирующих данную мышцу. Распространенность поражения обычно становится ясной в течение 2–3 дней, очень редко двигательные нарушения прогрессируют позднее этого срока. Паралич ног обычно сочетается с нарушениями функции мочевого пузыря и кишечника, которые варьируют от преходящего недержания до атонии с запором и задержкой мочи.

Начало и течение паралича вариабельны и зависят от возраста. У детей младшего возраста полиомиелит часто течет двухфазно с выраженными продромальными симптомами. У лиц более старшего возраста полиомиелит нередко имеет монофазное течение, при котором продромальные симптомы и паралич не разделены «светлым» промежутком. В развивающихся странах, где примерно у 50–60% больных параличи развиваются после внутримышечных инъекций, больной может поступать с лихорадкой и параличом без характерного двухфазного течения болезни (*провокационный паралич*). Выраженность и продолжительность боли в мышцах тоже различны: одни больные не ощущают боли, а другие жалуются на нее несколько дней или недель. У некоторых больных возникают спазмы и повышение мышечного тонуса с преходящим усилением сухожильных рефлексов, у других — вялый паралич развивается внезапно. В большинстве случаев с нормализацией температуры тела прогрессирование параличей прекращается. Улучшение двигательных функций обычно становится очевидным в течение 6 мес., однако небольшое улучшение может отмечаться уже в первые дни или недели. Сила мышц и рефлексы восстанавливаются медленно, улучшение может продолжаться до 18 мес. от острого периода полиомиелита. Если выраженность паралича остается неизменной на протяжении первых нескольких недель или месяцев, его следует считать постоянным. В таких случаях, как правило, наступает атрофия, отставание в росте и деформация конечности, которые становятся особенно заметными по мере роста ребенка.

Бульбарная форма полиомиелита. При бульбарной форме явные признаки поражения спинного мозга могут отсутствовать. Как уже говорилось,

различные формы полиомиелита составляют единый континуум, отнесение болезни к бульбарной форме говорит лишь о преобладании в клинической картине нарушения функции черепных нервов и центров продолговатого мозга. Проявления бульбарной формы полиомиелита с затруднением дыхания (помимо паралича глазодвигательных, мимических и жевательных мышц) следующие:

1) гнусавость голоса и плача, вызванные слабостью мышц мягкого нёба и глотки (лучше всего это выявляется при произнесении слов, содержащих твердые согласные, — столбы, пистолет);
2) невозможность регулярно сглатывать из-за слабости мышц глотки, в результате чего в глотке накапливается слюна (чтобы выявить это, необходимо, придерживая гортань, попросить ребенка сглотнуть);
3) нерегулярность дыхания из-за накопления секрета в глотке — каждый вдох должен сознательно контролироваться, чтобы избежать аспирации; дыхание при этом может стать настолько нерегулярным и поверхностным, что имитирует парез межреберных мышц и диафрагмы;
4) нарушение откашливания мокроты, что проявляется непрерывными и утомительными попытками «прочистить горло»;
5) попадание слюны и жидкости в полость носа вследствие паралича мягкого нёба и его неспособности разделять ротоглотку и носоглотку во время глотания;
6) отклонение мягкого нёба, нёбного язычка или языка в сторону парализованных мышц;
7) поражение жизненно важных центров продолговатого мозга приводит к нарушению частоты, глубины и ритма дыхания, изменениям АД (в первую очередь, повышению), поочередному покраснению и побледнению кожи, аритмиям и быстрому изменению температуры тела;
8) паралич одной или обеих голосовых связок приводит к хрипоте, афонии и (если не проведена экстренная трахеостомия) асфиксии;
9) стеноз — внезапное сужение дыхательных путей из-за смещения подъязычной кости кзади; происходит вследствие слабости подъязычных мышц.

Поражение продолговатого мозга изредка может привести к восходящему параличу: вначале возникает паралич ног, который распространяется вверх. Бульбарная форма полиомиелита часто сопровождается артериальной гипертонией и другими вегетативными расстройствами, преходящими или сохраняющимися в течение недели.

В отдельных случаях артериальная гипертония сменяется гипотонией или шоком, что сопровождается нерегулярным или ослабленным дыханием, делирием или комой. Данная разновидность бульбарной формы полиомиелита может быстро привести к летальному исходу.

Течение бульбарной формы полиомиелита различно: одни больные умирают вследствие обширного и тяжелого поражения различных центров продолговатого мозга, другие — частично выздоравливают, но нуждаются в непрерывной ИВЛ, третьи — выздоравливают полностью. Поражение черепных нервов обычно преходяще. Может быть явной атрофия мышц. У больных, которые длительно находятся в неподвижном состоянии, нередко развивается пневмония. Резорбция костей ведет к гиперкальциемии и гиперкальциурии, а те, в свою очередь, могут привести к мочекаменной болезни.

Энцефалитический полиомиелит. Это редкая форма, которая характеризуется тяжелым поражением более высоких центров головного мозга. Могут наблюдаться судорожные припадки, кома и спастический паралич с повышением рефлексов. Описаны раздражительность, дезориентация, спутанность сознания и крупноразмашистый тремор, которые нельзя объяснить дыхательной недостаточностью. Параличи периферических и черепных нервов сочетаются. Гипоксия и гиперкапния, развившиеся вследствие дыхательной недостаточности, могут приводить к дезориентации и в отсутствие энцефалита. Те же проявления наблюдаются при энцефалитах и другой этиологии; установить причину удается, лишь выделив вирус полиомиелита либо при сочетании энцефалита с вялыми параличами.

Паралитический полиомиелит с дыхательной недостаточностью. Целый ряд совместно действующих факторов может приводить к дыхательной недостаточности, а следовательно, к гипоксии и гиперкапнии, которые оказывают выраженное влияние на многие системы органов. Поскольку дыхательная недостаточность иногда развивается быстро, крайне важно внимательное и непрерывное наблюдение за больным. Иногда, несмотря на слабость дыхательных мышц, из-за тревоги и страха развивается столь выраженное напряжение дыхательных мышц, что возникает гипервентиляция,

приводящая к респираторному алкалозу. Подобные усилия утомляют больного и способствуют дыхательной недостаточности.

Характерного набора признаков не существует. При изолированном спинальном полиомиелите с дыхательной недостаточностью наблюдается напряженность, парез или паралич дыхательных мышц (главным образом, диафрагмы и межреберных мышц) без заметного поражения черепных нервов или центров, контролирующих дыхание, кровообращение и температуру тела. В наибольшей степени поражаются шейные и грудные сегменты спинного мозга. При чисто бульбарной форме полиомиелита возникает паралич двигательных ядер черепных нервов, который может сочетаться с поражением жизненно важных центров. Поражение IX, X и XII пар черепных нервов приводит к параличу глотки, языка и гортани с последующей обструкцией дыхательных путей. При бульбоспинальной форме полиомиелита с дыхательной недостаточностью паралич дыхательных мышц сочетается с параличом ядер черепных нервов.

Проявления пареза дыхательных мышц следующие:

1) лицо больного становится тревожным;
2) речь прерывается частыми паузами (короткие, отрывистые высказывания, которые произносятся «запыхавшись»);
3) частота дыхания нарастает;
4) в дыхании участвуют дополнительные дыхательные мышцы, крылья носа раздуваются;
5) больной не может полностью откашляться или сделать глубокий вдох носом;
6) появляется парадоксальное движение передней брюшной стенки, причиной которого служит неподвижность диафрагмы вследствие спазма или слабости одного или обоих ее куполов;
7) наблюдается относительная неподвижность межреберных промежутков (сегментарная, одно- или двусторонняя).

Угроза паралича диафрагмы особенно велика при парезе мышц рук, в первую очередь дельтовидной мышцы, поскольку иннервирующие их нейроны спинного мозга расположены вблизи ядер диафрагмального нерва. Чтобы выявить слабовыраженный парез дыхательных мышц, используется следующий прием: врач кладет руки на живот больного, препятствуя его движению во время дыхания, и наблюдает за движениями грудной клетки. Чтобы оценить результативность движений диафрагмы, врач осторожно надавливает на грудную клетку, ограничивая ее подвижность.

Диагностика. Полиомиелит необходимо исключать у всех неиммунизированных или получивших неполный курс вакцинации детей с неспецифической лихорадкой, серозным менингитом или параличами. Полиомиелит, вызванный вакцинным штаммом, следует подозревать у всех детей, параличи у которых возникли через 7–14 дней после введения живой полиомиелитной вакцины. Иногда полиомиелит, вызванный вакцинным штаммом, развивается в более поздние сроки, поэтому в регионе, где дикий штамм вируса искоренен, полиомиелит, вызванный вакцинным штаммом, необходимо подозревать у любого ребенка с параличами, в прошлом получавшего живую полиомиелитную вакцину или контактировавшего с ребенком, привитым данной вакциной. Сочетание лихорадки, головной боли, боли в шее и спине, асимметричных вялых параличей без нарушений чувствительности и плеоцитоза характерно только для полиомиелита.

ВОЗ рекомендует, чтобы диагноз полиомиелита был подтвержден выделением вируса из кала с идентификацией его штамма (дикого или вакцинного). При остром развитии вялых параличей, как только заподозрен полиомиелит, берут две пробы кала с интервалом в 24–48 ч. Содержание вируса полиомиелита в кале наиболее высоко в первую неделю от появления параличей — это время оптимально для исследования кала. В острый период заболевания вирус полиомиелита удается выделить у 80–90% больных, а спустя 3–4 нед. от появления параличей — менее чем у 20%. Поскольку у большинства детей со спинальной и бульбоспинальной формами полиомиелита развивается запор, для получения пробы кала можно использовать ректальный катетер; необходимо получить не менее 8–10 г кала. Выделенный в лаборатории штамм вируса следует отослать либо в Центр по контролю заболеваемости, либо в одну из лабораторий, получивших сертификат ВОЗ на работу с вирусом полиомиелита. В этих лабораториях анализируется последовательность ДНК вируса, что позволяет отличить дикие штаммы от вирулентных для нервной системы вакцинных штаммов-ревертантов. В соответствии с текущим планом ВОЗ по глобальной эрадикации полиомиелита большинство регионов мира (Америка, Европа и Австралия) признаны свободными от дикого вируса полиомиелита; в этих регионах

полиомиелит, как правило, вызывается вакцинным штаммом. Следовательно, крайне важным становится определение типа вируса — дикий или мутировавший вакцинный.

При бессимптомной и атипичной формах СМЖ часто остается неизменной, однако при вовлечении ЦНС появляется плеоцитоз: на ранних стадиях в СМЖ обнаруживаются нейтрофилы, но вскоре начинают преобладать лимфоциты. Ко 2-й неделе полиомиелита с поражением ЦНС количество клеток в СМЖ снижается почти до нормы. Уровень белка в СМЖ, напротив, на ранних стадиях полиомиелита с поражением ЦНС находится в пределах нормы или слегка повышен, но ко 2-й неделе обычно повышается до 50–100 мг/дл. При энцефалитической форме полиомиелита изменения СМЖ незначительны или отсутствуют. При серологических исследованиях сывороток, взятых в острый период полиомиелита и 3–6 нед. спустя, обнаруживается сероконверсия или нарастание титров антител в 4 раза и более.

Дифференциальная диагностика. О полиомиелите следует всегда помнить при дифференциальной диагностике любых параличей, однако полиомиелит — лишь одна из множества причин остро возникших вялых параличей у детей и взрослых. Полиомиелит необходимо исключить у каждого больного с остро возникшими вялыми параличами, даже в странах, где полиомиелит был искоренен. Чаще всего за полиомиелит принимают синдром Гийена–Барре, поперечный миелит и травматический паралич вследствие повреждения седалищного нерва. Наиболее трудно отличить от полиомиелита синдром Гийена–Барре. Для этого синдрома характерны симметричные параличи, нарушения чувствительности и пирамидная симптоматика, отсутствующие при полиомиелите. Лихорадка, головная боль и менингеальные симптомы менее выражены, клеток в СМЖ немного, зато повышен уровень белка. При поперечном миелите в течение короткого времени (часы — дни), развивается симметричный острый паралич ног в сочетании с анестезией и снижением чувствительности. Часто встречаются вегетативные нарушения (гипотермия ног), а также нарушение функции мочевого пузыря. Параметры СМЖ, как правило, в норме. Травматический неврит развивается в течение нескольких часов или дней после травмы, паралич при нем асимметричный, острый и захватывает только одну ногу. Тонус мышц снижен или отсутствует, исследование сухожильных рефлексов парализованной ноги сопровождается болью в ягодице. СМЖ не изменена.

Существует множество других причин острых вялых параличей (табл. 296.1). Как правило, дифференциальную диагностику можно провести по клинической картине, однако в некоторых случаях требуется исследование скорости распространения возбуждения по нервам, электромиография и биопсия мышц.

При псевдопараличе не наблюдается ригидности затылочных мышц и мышц спины, а также плеоцитоза. Причины псевдопаралича включают невыявленную травму, преходящий (токсический) синовит, острый остеомиелит, ревматическую атаку, цингу и врожденный сифилис (псевдопаралич Парро).

Лечение. Ввиду того, что специфических антивирусных средств не разработано, лечение исключительно симптоматическое и направлено на сдерживание прогрессирования полиомиелита, предупреждение деформаций скелета, подготовку ребенка и его семьи к длительному лечению, а в некоторых случаях — и к необратимой патологии. Больных с непаралитическими и легкими паралитическими формами полиомиелита можно лечить на дому. В острую фазу (особенно в первую неделю) болезни противопоказаны любые операции и внутримышечные инъекции, поскольку они способствуют прогрессированию полиомиелита.

Абортивный полиомиелит. Как правило, достаточно назначить анальгетики и седативные препараты, а также постельный режим до тех пор, пока не нормализуется температура тела; питание зависит от пожеланий больного. В последующие 2 нед. желательно избегать физических нагрузок. Через 2 мес. проводят тщательное исследование нервной, а также костно-мышечной системы, чтобы не пропустить даже минимальных нарушений.

Непаралитический полиомиелит. Лечение сходно с лечением абортивной формы, однако особое значение приобретает облегчение боли, вызванной ригидностью и спазмами мышц шеи, туловища и конечностей. Эффективность анальгетиков повышают горячие компрессы, которые накладывают на 15–30 мин каждые 2–4 ч. Иногда положительное действие оказывают горячие ванны. Постель должна быть жесткой; в домашних условиях для этого под матрац подкладывают лист фанеры, доски и т. п. Стопы должны быть под прямым углом

Таблица 296.1

Дифференциальный диагноз остро возникшего вялого паралича

Состояние или болезнь, причина	Клинические проявления	Начало паралича	Прогрессирование паралича	Расстройства чувствительности	Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов	Остаточные явления паралича	Плеоцитоз
Поражение клеток передних рогов спинного мозга							
Полиомиелит (вызванный вакцинным или диким штаммом)	Паралич	Инкубационный период 7–14 дней (от 4 до 35)	Для полного развития паралича требуется 24–48 ч, проксимальный > дистального, асимметричный	Нет	Да	Да	Серозный менингит (умеренное повышение числа нейтрофилов на 2–3-й день)
Другие энтеровирусы	Вирусная энантема полости рта и конечностей, серозный менингит, острый геморрагический конъюнктивит	Как при полиомиелите	Как при полиомиелите	Нет	Да	Да	Как при полиомиелите
Прочие нейротропные вирусы							
Вирус бешенства		Месяцы и годы	Острый, симметричный, восходящий	Да	Да	Нет	±
Вирус varicella-zoster	Везикулярная экзантема	Инкубационный период 10–21 день	Острый, симметричный, восходящий	Да	±	±	Да
Вирус японского энцефалита		Инкубационный период 5–15 дней	Острый, проксимальный, асимметричный	±	±	±	Да
Синдром Гийена–Барре							
Острая воспалительная полирадикулоневропатия	Недавно перенесенная инфекция, двусторонний паралич лицевого нерва	От нескольких часов до 10 дней	Острый, симметричный, восходящий (от нескольких дней до 4 нед.)	Да	Да	±	Нет
Острая моторная аксональная невропатия	Молниеносный, тотальный паралич, двусторонний паралич лицевого нерва, вовлечение языка	От нескольких часов до 10 дней	1–6 дней	Нет	Да	±	Нет
Острый травматический неврит седалищного нерва							
Внутримышечная инъекция в ягодицу	Острый, асимметричный	Полный, пораженная нога	От нескольких часов до 4 дней	Да	Да	±	Нет
Острый поперечный миелит	Возникает вслед за инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, *Schistosoma spp.* или вирусами, паразитарной инвазией	Острый, симметричная гипотония ног	Часы — дни	Да	Да, рано	Да	Да

Состояние или болезнь, причина	Клинические проявления	Начало паралича	Прогрессирование паралича	Расстройства чувствительности	Снижение или отсутствие сухожильных рефлексов	Остаточные явления паралича	Плеоцитоз
Эпидуральный абсцесс	Головная боль, боль в спине, локальная болезненность при пальпации позвоночника, менингизм	Полный		Да	Да	±	Да
Сдавление или травма спинного мозга		Полный	Часы — дни	Да	Да	±	±
Невропатии							
Экзотоксин *Corynebacterim diphtheriae*	В тяжелых случаях паралич мягкого нёба, нечеткость зрения	Инкубационный период 1–8 дней (паралич развивается через 8–12 дней после появления симптомов дифтерии)		Да	Да		±
Токсин *Clostridium botulinum*	Боль в животе, диплопия, нарушение аккомодации, мидриаз	Инкубационный период 18–36 ч	Быстрое развитие; паралич нисходящий, симметричный	±	Нет		Нет
Клещевой энцефалит	Расстройство движений глаз	Латентный период 5–10 дней	Острый, симметричный, восходящий	Нет	Да		Нет
Поражение нервно-мышечных синапсов							
Миастения	Слабость, утомляемость, диплопия, птоз, дизартрия		Мультифокальный	Нет	Нет	Нет	Нет
Мышечные заболевания							
Полимиозит	Злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание	Подострый, проксимальный > дистальный	Недели — месяцы	Нет	Да		Нет
Вирусный миозит		Псевдопаралич	Часы — дни	Нет	Нет		Нет
Метаболические нарушения							
Гипокалиемический периодический паралич		Проксимальные отделы конечностей, дыхательные мышцы	Внезапное после приема пищи	Нет	Да	±	Нет
Вялые параличи у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии							
Полиневропатия критических состояний	Вялые параличи конечностей, парез дыхательных мышц	Острый, вслед за развитием ССВР или сепсиса	Часы — дни	±	Да	±	Нет

Marx A., Glass J. D., Sutter R. W. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. Epidemiol Rev 2000; 22: 298–316; с изменениями.

к голеням, для чего в кровати сооружают упоры для стоп либо накладывают шину. Поскольку даже при непаралитических формах полиомиелита неприятные ощущения в мышцах и спазмы могут сохраняться несколько недель, возможны применение горячих компрессов и легкая ЛФК. Больных непаралитической формой полиомиелита тоже тщательно обследуют спустя 2 мес., чтобы выявить незначительные остаточные расстройства, которые могут нарушить осанку в последующие годы.

Паралитический полиомиелит. Большинство больных с этими формами полиомиелита нуждаются в госпитализации. На первые 2–3 нед. необходим полный физический и психический покой. С помощью досок, мешочков с песком, а в отдельных случаях и шин больному придают определенную позу, которая обеспечивает покой, а также предотвращает выраженные деформации скелета: стопы под прямым углом к голеням, колени слегка согнуты, бедра и спина выпрямлены. Позу больного меняют каждые 3–6 ч. Как только боль исчезнет, начинают активные и пассивные движения. Мышечную боль и спазмы помогают облегчить горячие влажные компрессы. Опиаты и седативные средства можно назначать только больным без риска дыхательных нарушений. Часто встречается запор, необходима профилактика калового завала. При атонии мочевого пузыря показаны М-холиномиметики, например бетанехол, введение которого вызывает мочеиспускание в течение 15–30 мин. Некоторые больные нечувствительны к М-холиномиметикам, у других они вызывают тошноту, рвоту и сердцебиение. Атония мочевого пузыря редко длится более нескольких суток. Если бетанехол бесполезен, пытаются использовать надавливание рукой на область мочевого пузыря и звук текущей воды. Если требуется катетеризация, необходима профилактика инфекции мочевых путей. Больные, у которых нет рвоты, должны с первых дней по возможности употреблять свои любимые блюда и относительно много жидкости. Если в помещении жарко или горячие компрессы вызывают обильное потоотделение, больной должен получать увеличенное количество соли. На ранних стадиях полиомиелита аппетит часто отсутствует, чтобы поддержать питательный статус и достаточное потребление жидкости, иногда приходится устанавливать центральный венозный катетер. Как можно раньше больного следует показать ортопеду и специалисту по ЛФК, чтобы избежать закрепления деформаций.

При чисто бульбарной форме полиомиелита уход состоит из сохранения проходимости дыхательных путей и снижения риска аспирации слюны, пищи или рвотных масс. Чтобы обеспечить отток секрета под действием силы тяжести, головной конец кровати приподнимают на 20–25°, а голову больного поворачивают набок. Больных с парезом дыхательных мышц или расстройствами глотания укладывают набок. Для непосредственной аспирации содержимого полости рта и глотки используют жесткие или полужесткие наконечники, а для назофарингеальной аспирации — мягкие, гибкие катетеры. Наилучший метод для поддержания водно-электролитного баланса — внутривенная инфузия, поскольку прием пищи или кормление через зонд в первые несколько дней могут вызывать рвоту. Помимо тщательного наблюдения, чтобы вовремя выявить дыхательную недостаточность, необходимо не реже 2 раз в сутки измерять АД из-за высокого риска артериальной гипертензии, которая может привести к гипертонической энцефалопатии. При параличе голосовых связок или сдавлении дыхательных путей необходима трахеостомия. Остаточные явления после выздоровления, как правило, незначительны, в некоторых случаях развивается легкая дисфагия, изредка — афония, невнятность речи.

Дыхательные нарушения должны быть выявлены как можно раньше. Показаниями для упреждающего вмешательства служат тревога, беспокойство и утомляемость. При чисто бульбарной форме, спинальной форме с параличом дыхательных мышц и бульбоспинальной форме полиомиелита иногда показана трахеостомия, поскольку эти больные, как правило, не могут кашлять, порой по нескольку месяцев. Часто также требуется ИВЛ.

Осложнения. Паралитические формы полиомиелита могут сопровождаться целым рядом осложнений. Так, может возникнуть мелена, требующая переливания крови; причина мелены — эрозия кишечника. Перфорация кишки встречается редко. В острую фазу полиомиелита, а также в фазу выздоровления внезапно может возникнуть острое расширение желудка, еще больше затрудняющее дыхание; показана экстренная аспирация содержимого желудка и приложение пузыря со льдом. В острую стадию часто встречается умеренная артериальная гипертония, которая длится несколько дней или недель, вероятные причины — в первую очередь, дыхательная недостаточность,

а также поражение вазорегуляторных центров продолговатого мозга. На более поздних стадиях из-за неподвижности артериальная гипертония может сочетаться с гиперкальциемией, нефрокальцинозом и поражением сосудов. Нечеткость зрения, головная боль и головокружение, возникшие на фоне артериальной гипертонии, — предвестники судорожного припадка. Аритмии встречаются редко, однако изменения ЭКГ, свидетельствующие о миокардите, наблюдаются довольно часто. У некоторых больных, в первую очередь с артериальной гипертонией, возникает острый отек легких. ТЭЛА встречается редко, несмотря на малоподвижность больных. Причиной гиперкальциемии служит декальцификация скелета, которая начинается вскоре после обездвиживания и приводит к гиперкальциурии, а та, в свою очередь, предрасполагает к мочекаменной болезни, особенно при наличии застоя мочи и инфекции мочевых путей. Единственная действенная мера профилактики — потребление большого количества жидкости.

Прогноз. Исход бессимптомной и абортивной форм, а также серозного менингита благоприятный, летальные случаи крайне редки, отдаленных последствий не наблюдается. Исход паралитических форм определяется, главным образом, степенью и тяжестью поражения ЦНС. При тяжелой бульбарной форме летальность может достигать 60%, при менее тяжелой бульбарной и/или спинальной формах летальность колеблется от 5 до 10% и причиной смерти, как правило, служит не инфекция, вызванная вирусом полиомиелита.

Параличи обычно максимально выражены на 2–3-й день от начала паралитической фазы заболевания, затем наступает стабилизация, а за ней — постепенное восстановление функции мышц. Фаза выздоровления обычно длится около 6 мес.; если паралич сохраняется дольше, значит, он необратим. Параличи чаще возникают у мальчиков и взрослых женщин. Летальность и выраженность нарушений у взрослых больше. Беременность повышает риск паралитической формы. Тонзиллэктомия увеличивает вероятность развития бульбарной формы, а внутримышечные инъекции — спинальной формы полиомиелита. Усиленная физическая активность, физические упражнения и утомительная работа на ранних стадиях полиомиелита считаются факторами, увеличивающими риск паралитической формы. Наконец, было четко доказано, что полиомиелит, вызванный вирусом типа 1, ближе всего к природной форме, а вызванный вирусом типа 3 — к полиомиелиту вследствие вакцинного штамма.

Постполиомиелитный синдром. У 30–40% лиц, которые 30–40 лет назад (в детстве) перенесли паралитическую форму полиомиелита, появляется боль в мышцах и нарастает слабость пораженных мышц, а также могут развиться новые парезы и параличи. Это состояние, названное постполиомиелитным синдромом, встречается исключительно у лиц, переболевших полиомиелитом в те времена, когда еще циркулировал дикий штамм вируса. Факторы риска постполиомиелитного синдрома включают увеличение промежутка времени, прошедшего от острой фазы полиомиелита, наличие постоянных парезов или параличей, а также женский пол.

Профилактика. Единственный эффективный метод профилактики полиомиелита — вакцинация. Ограничить распространение инфекции среди у младшего возраста помогают гигиенические мероприятия, однако, чтобы прервать передачу среди других возрастных групп, необходима иммунизация. Доказана эффективность как инактивированной полиомиелитной вакцины (в настоящее время технология ее производства усовершенствована по сравнению с оригинальной, вследствие чего такую вакцину иногда называют усиленной), так и живой аттенуированной полиомиелитной вакцины для приема внутрь. Обе вакцины предотвращают инфекцию, вызванную вирусом полиомиелита, в том числе ее паралитические формы. Обе вакцины индуцируют выработку антител против всех трех серотипов вируса. Титры антител в сыворотке крови после применения инактивированной вакцины выше, однако живая вакцина вызывает гораздо более мощную выработку IgA в ротоглотке и ЖКТ, которая препятствует местной репликации дикого вируса. Живая вакцина затрудняет фекально-оральную передачу его. На иммуногенность инактивированной вакцины не влияют материнские антитела, кроме того, данная вакцина лишена побочных эффектов. Вакцинный штамм может мутировать и вновь становиться вирулентным для нервной системы, а также вызывать полиомиелит у вакцинированных и контактировавших с ними. Риск полиомиелита, вызванного вакцинным штаммом, составляет 1 случай на 6,2 млн доз вакцины. Согласно постановлению от января 2000 г., для иммунизации в США рекомендована только инактивированная полиомиелитная вакцина. Все дети

должны получить 4 дозы инактивированной полиомиелитной вакцины в возрасте 2, 4, 6–18 мес. и 4–6 лет.

В 1988 г. Ассамблея ВОЗ постановила ликвидировать полиомиелит во всем мире к 2000 г., с тех пор в этом направлении удалось добиться существенных успехов. Чтобы добиться эрадикации вируса, ВОЗ использовала четыре основные стратегии: плановая иммунизация, Национальные дни иммунизации, наблюдение за остро возникшими вялыми параличами и иммунизация остального населения. ВОЗ рекомендует использовать только живую полиомиелитную вакцину. К концу 1999 г. в каждой стране с высокой заболеваемостью полиомиелитом была проведена, по меньшей мере, одна серия Национальных дней иммунизации. Данная стратегия привела к тому, что число случаев полиомиелита снизилось более чем на 99 %, и к февралю 2002 г. эндемичными по полиомиелиту оставались лишь 10 стран. Во всем мире было зарегистрировано 542 случая полиомиелита, из них 478 были вызваны диким штаммом вируса. После столь быстрого продвижения вперед было начато планирование глобальной инициативы по искоренению полиомиелита. Основными проблемами были нераспространение вируса полиомиелита из лабораторий (поскольку имеется риск непреднамеренной передачи вируса из лаборатории населению) и циркуляция вирусов, возникших из вакцинного штамма. До тех пор пока применяется живая вакцина, существует риск того, что мутантный вакцинный штамм в результате циркуляции станет вирулентным для нервной системы и приобретет характеристики передачи, свойственные дикому типу вируса. Такие случаи произошли в Египте в 1993 г., Испании в 2000–2001 гг. и на Филиппинах в 2001 г. По-видимому, основным фактором риска циркуляции мутантных вакцинных штаммов служит низкий охват населения вакцинацией. Кроме того, существует опасение, что люди с иммунодефицитами могут стать хроническими носителями вируса и представлять угрозу для населения. Однако в развивающихся странах хронических носителей выявлено не было, а во всем мире было обнаружено 12 человек, от которых вирус полиомиелита выделялся более чем 6 мес., в настоящее время лишь 4 из них выделяют вирус. ВИЧ-инфекция не служит причиной длительного выделения вируса.

На сегодня эндемичными по полиомиелиту являются 10 стран, поскольку они столкнулись с проблемами при эрадикации полиомиелита. Индийский субконтинент, Нигерия, Эфиопия и Демократическая Республика Конго считаются резервуарами вируса полиомиелита, в них передача инфекции особенно интенсивна вследствие большой плотности населения, низкого охвата иммунизацией и несоблюдения санитарно-гигиенических норм. Вторая большая категория — это страны, охваченные конфликтами, например Афганистан, Ангола, Сомали и Судан; в этих условиях вакцинация и наблюдение сильно затрудняются. Все эти страны нуждаются в многоуровневой эрадикации вируса, но они представляют проблему для окружающих стран, поскольку дикий тип вируса может быть импортирован из упомянутых стран в страны, где уровень иммунизации упал, но которые объявлены свободными от полиомиелита, например Китай и Болгария. Следовательно, чтобы достичь эрадикации во всем мире, во всех оставшихся выявленных странах необходимо проводить усиленные меры. Как только вирус будет искоренен, что возможно в ближайшем будущем, возможны три стратегии:

1) координированный отказ от использования живой полиомиелитной вакцины;
2) замена живой полиомиелитной вакцины на инактивированную;
3) разработка новых живых вакцин, которые не будут вызывать полиомиелита и не будут передаваться контактирующим лицам.

Очевидно, что наиболее желанна первая стратегия, однако споры не утихают и основным поводом для беспокойства служит то, что циркуляция вакцинных штаммов может продолжаться, особенно если живая полиомиелитная вакцина будет рекомбинирована с другими энтеровирусами. Поскольку структура генома вируса полиомиелита полностью расшифрована, будет нетрудно генетически реконструировать вирус для биотерроризма. До того времени, пока это решение принимается, в странах, в которых риск полиомиелита, вызванного вакцинным штаммом, выше, чем риск распространения полиомиелита, иммунизацию следует проводить инактивированной вакциной, а в других странах, которые либо не могут использовать инактивированную вакцину, либо имеют высокую заболеваемость полиомиелитом, для плановой иммунизации и для Национальных дней иммунизации по-прежнему будет применяться живая полиомиелитная вакцина.

Литература

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of poliomyelitis: Recommendations for use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. Pediatrics 1999; 104: 1404–6.

Dalakas M. C., Elder G., Hallett M. et al. A long-term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptom. N Engl J Med 1986; 314: 959–63.

Hull H. F., Aylward R. B. Progress towards global polio eradication. Vaccine 2001; 19: 4378–84.

Marx A., Glass J. D., Sutter R. W. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. Epidemiol Rev 2000; 22: 298–316.

Nomoto A., Arita I. Eradication of poliomyelitis. Nature Immunol 2002; 3: 205–8.

Sutter R. W., Suleiman A. J. M., Malankar P. et al. Trial of a supplemental dose of four poliovirus vaccines. N Engl J Med 2000; 343: 767–73.

Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. «Endgame» Issues for the Global Polio Eradication Initiative. Clin Infect Dis 2002; 34: 72–7.

Wattigney W. A., Mootrey G. T., Braun M. M. et al. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: Impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. Pediatrics 2001; 107: 1–7.

World Health Organization. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2001–2005. World Health Organization, 2000.

Глава 297

Прочие энтеровирусы[1]

Марк Дж. Эбзаг (Mark J. Abzug)

Род *Enterovirus* содержит очень много вирусов, которые вызывают разнообразные заболевания у человека. Название рода отражает важную роль ЖКТ как основного источника заражения и основного места для инвазии и репликации вирусов. Тем не менее большинство клинических проявлений, вызванных энтеровирусами, обусловлено гематогенным распространением данных вирусов в отдаленные органы.

Этиология. Энтеровирусы лишены суперкапсида, геном их представлен плюс-цепью РНК. Энтеровирусы входят в семейство *Picornaviridae*, названное так из-за того, что оно включает мелкие РНК-содержащие вирусы. В данное семейство также входит род *Rhinovirus*, род *Hepatovirus* (к нему относится вирус гепатита А) и рода, содержащие родственные вирусы животных. Первичные подгруппы энтеровирусов — вирусы полиомиелита (см. гл. 296), вирусы Коксаки и ECHO-вирусы — различают по характеру репликации в культурах клеток и животных (бокс 297.1). Вирусы Коксаки получили свое наименование от города Коксаки в штате Нью-Йорк, где они были открыты. В названии ECHO-вирусов содержится акроним (*e* — enteric, *c* — cytopathic, *h* — human, *o* — orphan вирусы, буквально кишечные цитопатические вирусы-сироты), поскольку первоначально их не связывали с развитием заболеваний. Вновь открытым вирусам присваивают номера. Серотипы различают по антигенам. Всего выделено свыше 60 серотипов, однако бóльшую часть заболеваний вызывают 11 из них. Ни одно из энтеровирусных заболеваний не связано точно с определенным серотипом, тем не менее некоторые проявления в основном вызываются конкретными серотипами.

◆ **Бокс 297.1.** Классификация энтеровирусов человека

Семейство. *Picornaviridae*
Род: *Enterovirus*
Подгруппы:
- Вирус полиомиелита серотипов 1–3
- Вирус Коксаки А серотипов А1–А22, А24 (А23 реклассифицирован как ECHO-вирус 9)
- Вирус Коксаки В серотипов В1–В6
- ECHO-вирусы серотипов 1–9, 11–27, 29–33 (ECHO-вирусы 10 и 28 реклассифицированы как не относящиеся к энтеровирусам, ECHO-вирус 34 реклассифицирован как вирус Коксаки А24 ECHO-вирусы 22 и 23 могут быть реклассифицированы в отдельный род парентеровирусов)
- Нумерованные энтеровирусы серотипов 68–71 (энтеровирус 72 реклассифицирован как вирус гепатита А; недавно предположено существование нового серотипа — энтеровируса 73)

Эпидемиология. Энтеровирусные инфекции распространены очень широко и встречаются во всех странах. В умеренном климате они имеют четкую сезонность с годовыми эпидемическими пиками летом и осенью. Тем не менее некоторая передача инфекции продолжается круглый год.

[1] В главу включен материал главы «Энтеровирусы», написанной Эбрахамом Моргом и Пирэй Л. Огра, 16-го издания.

Обнаружено, что в США энтеровирусы ответственны за 33–65% острых лихорадочных заболеваний и 55–65% госпитализаций в связи с подозрением на сепсис у грудных детей летом и осенью и за 25% — за год. В тропиках и субтропиках энтеровирусы часто циркулируют на протяжении всего года. В целом одновременно циркулирует лишь несколько серотипов. Встречаются инфекции, вызванные разными серотипами, у одного ребенка в течение одного сезона. Заболеваемость и/или тяжесть энтеровирусных инфекций повышают такие факторы, как молодой возраст, мужской пол, несоблюдение гигиены, скученное проживание и низкий социально-экономический статус. Более 25% энтеровирусных инфекций с клиническими проявлениями возникает у детей до 1 года. Грудное вскармливание снижает риск инфекции.

Люди — единственный известный резервуар человеческих энтеровирусов. Механизм передачи вирусов фекально-оральный или респираторный, возможна также вертикальная передача — от матери к ребенку (в антенатальный или перинатальный периоды). Энтеровирусы сохраняют активность на различных поверхностях, что делает возможным контактно-бытовой путь передачи. Кроме того, энтеровирусы часто обнаруживаются в сточных водах и могут месяцами сохранять активность во влажной почве. Тем не менее основной путь распространения — от человека к человеку. Загрязнение окружающей среды энтеровирусами — скорее результат, а не причина инфекции у человека. Распространение чаще происходит внутри семей, в которых есть маленькие дети, в дневных детских учреждениях, центрах отдыха, летних лагерях, сиротских приютах и отделениях новорожденных; вспышки в отделениях новорожденных могут сопровождаться тяжелыми вторичными инфекциями. Смена пеленок повышает риск распространения, а мытье рук — снижает.

Возможны крупные вспышки энтеровирусных инфекций. Так, в последние годы в Малайзии, Японии, Тайване и Австралии произошли вспышки вирусной пузырчатки полости рта и конечностей, связанные с тяжелым поражением ЦНС и/или сердца и легких; возбудителем послужит энтеровирус 71. В Индии и некоторых тропических регионах зарегистрированы вспышки острого геморрагического конъюнктивита, вызванного энтеровирусом 70 или вирусом Коксаки A24. Сообщалось также о вспышках энтеровирусного менингита. Для быстрой идентификации возбудителей, доказательства общности вызвавших вспышку штаммов, а также обнаружения различий между вызвавшими вспышку штаммами и старыми штаммами-прототипами использовались современные методы молекулярной диагностики, такие как ПЦР с обратной транскрипцией, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, анализ конформационного полиморфизма одноцепочечной РНК и расшифровывание генома. Данные методы показали, что энтеровирусы подвержены генетическому дрейфу, который может привести к изменению их антигенности.

Инкубационный период при энтеровирусных инфекциях в типичном случае составляет 3–6 дней, однако при остром геморрагическом конъюнктивите он короче — 1–3 дня. У детей инфекция (как бессимптомная, так и с клиническими проявлениями), как правило, сопровождается выделением вируса с секретом дыхательных путей на протяжении, по меньшей мере, 1–3 нед., а выделение вируса с калом продолжается несколько недель — до 8.

Патогенез. После попадания в организм через ЖКТ или дыхательные пути наступает первичное размножение вируса в глотке и тонкой кишке, возможно, внутри М-клеток слизистой оболочки. Отсутствие суперкапсида улучшает выживаемость энтеровирусов в суровых условиях ЖКТ. Рецепторами для энтеровирусов в ЖКТ служат макромолекулы клеточной поверхности, в том числе рецептор вируса полиомиелита (PVR); интегрин VLA-2; фактор, регулирующий комплемент (DAF/CD55); молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), а также рецептор вирусов Коксаки и аденовирусов. Одновременно заселять ЖКТ и размножаться в нем могут два энтеровируса и более, но размножение вируса одного типа часто тормозит рост вирусов гетерологичного типа (интерференция).

После того как энтеровирус прикрепился к рецептору на поверхности клетки, поверхностные белки его капсида облегчают проникновение в клетку и выделение вирусной РНК в цитоплазму (раздевание). Вслед за этим начинается трансляция плюс-цепи РНК, что приводит к синтезу полипротеина, который подвергается последовательному разрезанию протеиназами, закодированными в нем. Образовавшиеся несколько белков направляют синтез минус-цепи РНК, которая служит шаблоном для репликации новой плюс-цепи РНК. Длина генома составляет приблизительно

7500 нуклеотидов. Геном включает высококонсервативный 5′-некодирующий участок, важный для эффективности репликации, и 3′-полиА участок, тоже высококонсервативный, который кодирует белки вируса. 5′-конец ковалентно связан с малым вирусным белком (VPg), необходимым для инициирования синтеза РНК. Существует большая вариабельность в участках генома, кодирующих структурные белки, и соответствующее этому разнообразие антигенных свойств. После репликации происходит дальнейшее расщепление белков, а также сборка генома и вирусного капсида в икосаэдрические вирионы диаметром 30 нм. Из четырех структурных белков вирусного капсида, VP1–VP4 (дополнительные регуляторные белки, такие как РНК-зависимая РНК-полимераза и протеазы, в вирионе тоже присутствуют), наиболее значимой детерминантой серотипической специфичности служит VP1. В течение 5–10 ч зараженная клетка лизируется и из нее выделяется примерно 10^4–10^5 вирионов.

Предположительный патогенез энтеровирусной инфекции за пределами ЖКТ в основном основан на исследованиях животных моделей. Вслед за начальным размножением в глотке и кишечнике через несколько дней начинается размножение в лимфоидной ткани, например в миндалинах, пейеровых бляшках и регионарных лимфатических узлах. Первоначальная, преходящая виремия (*малая виремия*) приводит к распространению в отдаленные части ретикулоэндотелиальной системы, включая печень, селезенку, костный мозг и отдаленные лимфатические узлы. Иммунный ответ может ограничить размножение вируса и его выход за пределы ретикулоэндотелиальной системы, в результате чего инфекция протекает бессимптомно. Инфекция с клиническими проявлениями развивается, когда в ретикулоэндотелиальной системе продолжается и вирус распространяется посредством вторичной, устойчивой виремии (*большой виремии*) в такие органы и ткани, как ЦНС, сердце и кожа. Тропизм к определенным органам определяется серотипом.

Энтеровирусы способны повреждать самые разнообразные органы и системы, включая ЦНС, сердце, печень, легкие, поджелудочную железу, почки, мышцы и кожу. Повреждение опосредовано как местным некрозом, так и воспалительным ответом. Инфекция ЦНС часто сопровождается плеоцитозом СМЖ за счет макрофагов и активированных Т-лимфоцитов и смешанным воспалительным ответом мозговых оболочек. Вовлечение паренхимы ЦНС может быть множественным и включать белое и серое вещество больших полушарий, мозжечок, базальные ядра, ствол мозга и спинной мозг; могут выявляться периваскулярное, паренхиматозное, смешанное или лимфоцитарное воспаление, периваскулярные муфты из лимфоцитов, глиоз, дегенерация клеток. Во время недавней вспышки, возбудителем которой был энтеровирус 71, энцефалит характеризовался тяжелым поражением ствола головного мозга и спинного мозга. Миокардит характеризуется периваскулярными и интерстициальными смешанными воспалительными инфильтратами и повреждением миоцитов. После того как вирус исчез из организма, хроническое воспаление может сохраняться.

Первыми проявлениями тяжелых инфекций новорожденных могут оказаться некроз печени с выраженным в различной степени воспалением, смешанные воспалительные инфильтраты, отек и некроз миокарда, воспаление мозговых оболочек и головного мозга, кровоизлияние, глиоз и некроз, воспаление легких, легочное кровотечение и тромбоз сосудов легких, воспаление и некроз поджелудочной железы, воспаление, кровоизлияние, инфаркт и некроз надпочечников, ДВС.

Возможно, в развитии дилатационной кардиомиопатии участвует хроническая энтеровирусная инфекция, особенно вызванная вирусами Коксаки В. Согласно некоторым исследованиям, в значительной доле образцов миокарда выявлены РНК-последовательности и/или антигены энтеровирусов. Тем не менее другие исследования не обнаружили значимой связи. Хроническая энтеровирусная инфекция, вероятно, вовлечена в развитие и других заболеваний, таких как синдром хронической усталости и боковой амиотрофический склероз. Этиологическая роль энтеровирусов при этих заболеваниях окончательно не доказана.

Инфекция, вызванная вирусами Коксаки В и А, ECHO-вирусами, также имеет значение в патогенезе сахарного диабета типа 1 (инсулинзависимого). На возможную связь указывают способность данных вирусов вызывать повреждение β-клеток у мышей, а также сообщения об временной связи инфекции у людей, перенесенной внутриутробно или в раннем детстве, с развитием клинических проявлений сахарного диабета или лабораторных признаков нарушенной толерантности к глюкозе. Дру-

гие доказательства включают выявление вирусной РНК у детей с сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе, а также демонстрацию нарушенного иммунного ответа на энтеровирусы у больных сахарным диабетом. Наконец, в отдельных случаях энтеровирусы были выделены из пораженной поджелудочной железы. Предполагается также, что энтеровирусы ответственны и за другие аутоиммунные заболевания, например диффузный токсический зоб.

По-видимому, наиболее важный аспект иммунного ответа, который обеспечивает выздоровление от энтеровирусной инфекции и предупреждает реинфекцию, — появление в кровотоке типоспецифических нейтрализующих антител. Сначала образуются антитела IgM, затем длительно сохраняющиеся антитела IgA и IgG. Иммунитет слизистых оболочек, который, главным образом, обеспечивается секреторным IgA, — тоже важный фактор защиты, защищающий от кишечной реинфекции. Несмотря на то что местная инфекция в ЖКТ может возникнуть, репликация обычно ограничена и не приводит к генерализации. Данные также свидетельствуют о том, что клеточный иммунитет (особенно функция макрофагов) играет важную роль в выздоровлении. Нарушенный ответ Т-лимфоцитов на энтеровирус 71 во время последних эпидемий был связан с тяжелым менингоэнцефалитом.

Состояния с недостаточностью клеточного иммунитета, в том числе гипогаммаглобулинемия и агаммаглобулинемия, предрасполагают к тяжелым, часто хроническим энтеровирусным инфекциям. Подобным образом у перинатально инфицированных новорожденных, у которых не имеется материнских типоспецифических антител к возбудителю, высок риск тяжелой энтеровирусной инфекции. Остальные факторы риска тяжелых энтеровирусных инфекций включают молодой возраст, иммуносупрессию (например, после трансплантации органов) и, согласно животным моделям и/или эпидемиологическим наблюдениям, физические нагрузки, переохлаждение, недоедание и беременность.

Клинические проявления. Клиническая картина энтеровирусных инфекций многообразна — от бессимптомного течения или неспецифического лихорадочного либо респираторного заболевания (в большинстве случаев) до тяжелых заболеваний, таких как менингоэнцефалит, миокардит или сепсис новорожденных. Инфекция с клиническими проявлениями чаще наблюдается у детей младшего возраста.

Бессимптомная инфекция. Значительная доля энтеровирусных инфекций протекает бессимптомно. У большинства лиц, выделяющих вирус, нарушения самочувствия отсутствуют или крайне незначительны, однако они служат существенным источником инфекции.

Неспецифическое лихорадочное заболевание. Неспецифическое лихорадочное заболевание — самое частое клиническое проявление энтеровирусных инфекций, особенно часто оно встречается у детей младшего возраста. Поскольку симптомы неотчетливы и заболевание трудно клинически отличить от серьезных инфекций, таких как бактериемия и бактериальный менингит, детям младшего возраста нередко ставится предположительный диагноз бактериальной инфекции, их госпитализируют, интенсивно обследуют и назначают эмпирическое лечение.

Обычно заболевание начинается внезапно с повышения температуры тела до 38,5–40,0 °С, недомогания и раздражительности. Возможны также спутанность сознания, отказ от еды, диарея, тошнота и рвота, неприятные ощущения в животе, сыпь, боль в горле и симптомы поражения дыхательных путей. Дети более старшего возраста нередко также жалуются на головную боль и миалгию. Данные физикального обследования, как правило, неспецифичны и могут включать признаки легкого конъюнктивита, легкого фарингита, увеличение шейных лимфатических узлов. Возможен менингит, однако у грудных детей определить его наличие клинически не всегда удается. Лихорадка в среднем сохраняется 3 сут. Изредка температурная кривая носит двухволновый характер: подъем в 1-й день, нормальная температура тела 2–3 дня и второй подъем на 2–4 дня. Продолжительность заболевания обычно 4–7 дней с колебаниями от 1 дня до 1 нед. и более. Содержание лейкоцитов в крови и результаты прочих стандартных лабораторных исследований обычно в норме. У небольшого числа грудных детей наблюдалось сочетание энтеровирусной инфекции с бактериальной.

Энтеровирусные инфекции могут сопровождаться разнообразными кожными проявлениями, частота которых, в целом, обратно пропорциональна возрасту. Сыпь часто вызывают ECHO-вирусы серотипов 9, 11, 16 и 25; вирусы Коксаки А серотипов 2, 4, 9 и 16; вирусы Коксаки В серотипов 3–5.

Сыпь разнообразна и проявляется пятнистыми, пятнисто-папулезными, везикулярными и петехиальными элементами, а также крапивницей. В отдельных случаях из элементов сыпи можно выделить вирус. Вызванные энтеровирусами лихорадка и сыпь могут имитировать другие заболевания, такие как менингококкемия, корь и краснуха.

Пузырчатка полости рта и конечностей. Это один из наиболее отличительных синдромов, вызываемых энтеровирусами. Пузырчатка полости рта и конечностей чаще всего вызывается вирусом Коксаки A16, но может и энтеровирусом 71, вирусами Коксаки A5, A7, A9 и A10, а также Коксаки B2 и B5. Обычно заболевание протекает легко; температура тела субфебрильная или нормальная. Ротоглотка воспалена; на языке, слизистой оболочке щек, задней стенке глотки, нёбе, десне и/или губах разбросаны везикулы. Везикулы могут вскрываться, оставляя неглубокие язвы диаметром 4–8 мм, окруженные ободком гиперемии. Энантема может сочетаться с пятнисто-папулезными, везикулезными и/или пустулезными высыпаниями на кистях, пальцах, стопах, ягодицах и в паховых областях; кисти вовлекаются чаще, чем стопы. На кистях и стопах высыпания обычно болезненные и представлены везикулами диаметром 3–7 мм, основная часть которых располагается на тыльной стороне кистей или стоп, однако высыпания часто распространяются и на ладони, и на подошвы. Везикулы обычно рассасываются примерно через неделю. На ягодицах везикулы обычно не образуются. На фоне экземы везикулярная сыпь может стать генерализованной.

Пузырчатка полости рта и конечностей, вызванная энтеровирусом 71, обычно протекает тяжелее, чем вызванная вирусом Коксаки A16, и нередко осложняется неврологическими расстройствами, включая серозный менингит, энцефалит и паралич. Недавние вспышки в Малайзии, Японии и Тайване отличали энцефалит ствола мозга, нейрогенный отек легких, легочные кровотечения, шок и быстрое наступление летального исхода, особенно у детей младшего возраста.

Герпангина проявляется внезапным появлением лихорадки, болью в горле, дисфагией и характерными высыпаниями на задней стенке глотки. Температура тела в начале заболевания варьирует от нормальной до 41 °C; чем ребенок младше, тем температура выше. Более старшие дети жалуются на головную боль и боль в спине, у 25% наблюдается рвота и боль в животе. Высыпания могут локализоваться на нёбных миндалинах, мягком нёбе, язычке, задней стенке глотки, в отдельных случаях — на слизистой оболочке щек. Характерны отдельные везикулы диаметром 1–2 мм и язвы, которые за 2–3 дня увеличиваются до 3–4 мм и окружены гиперемированным ободком, ширина которого может достигать 10 мм. В среднем имеется 5 высыпаний (от 1 до более 15). Остальные части глотки выглядят обычно или минимально гиперемированы. В большинстве случаев герпангина протекает легко и без осложнений, однако в некоторых случаях развиваются серозный менингит или другие серьезные осложнения. Лихорадка обычно длится 1–4 дня, а симптомы разрешаются в течение 3–7 дней. Герпангину могут вызывать различные энтеровирусы, но чаще всего возбудителем становится вирус Коксаки A. Во время недавних вспышек, вызванных энтеровирусом 71, зафиксировано несколько случаев герпангины.

Респираторные заболевания. Признаки поражения дыхательных путей, такие как боль в горле и ринит, часто сопровождают энтеровирусные инфекции. В некоторых случаях симптомы поражения дыхательных путей доминируют в клинической картине. Они могут включать расстройства со стороны верхних дыхательных путей, свистящее дыхание, апноэ, дыхательную недостаточность, пневмонию, средний отит, бронхиолит, круп, паротит и фаринготонзиллит. В последнем случае может наблюдаться гиперемия глотки, изредка — экссудация.

Миалгия эпидемическая (*борнхольмская болезнь*) — заболевание, которое характеризуется пароксизмами, болью в грудной клетке, вызванной миозитом, захватывающим мышцы грудной стенки и живота. Возбудителями чаще всего служат вирусы Коксаки B3 и B5, а также Коксаки B1 и B2 и ECHO-вирусы 1 и 6. Заболевание может быть эпидемическим или спорадическим. Во время эпидемий поражаются дети и взрослые, причем в основном болеют лица до 30 лет. Продромальные симптомы включают недомогание, миалгию и головную боль, затем внезапно возникает лихорадка и характерная боль. Боль в типичном случае локализуется в груди или верхней части живота, носит прерывистый характер и может быть мучительной. Боль усиливается при глубоком дыхании, кашле, чиханье и движениях. Приступ боли длится от нескольких минут до нескольких часов. Во время приступа дыхание

обычно учащенное, поверхностное, стонущее, что наводит на мысль о пневмонии или плеврите. Во время приступа иногда выслушивается шум трения плевры. Данные рентгенографии грудной клетки обычно в норме. Если боль локализуется в животе, она обычно схваткообразная, у детей младшего возраста заставляет предполагать колики. Бледность, потливость, напоминающие внешние признаки шока, могут указывать на непроходимость кишечника; болезненность и напряжение мышц передней брюшной стенки могут также говорить об аппендиците или перитоните. Эпидемическая миалгия обычно длится 3–6 дней, но может затягиваться до 2 нед. Течение нередко трехфазное. Изредка на протяжении нескольких недель возникает несколько рецидивов, во время которых подъемы температуры тела не столь высокие. В отдельных случаях боль в груди наблюдается при менингите, орхите, миокардите и перикардите.

Острый геморрагический конъюнктивит. Основные возбудители — энтеровирус 70 и вирус Коксаки A24. Эпидемии острого геморрагического конъюнктивита возникают как в тропических регионах, так и в регионах с умеренным климатом (в том числе и в США). Эпидемии протекают бурно, возбудители распространяются главным образом по пути глаз–руки–предметы–глаз. Наибольшему риску подвергаются подростки и взрослые в возрасте 20–50 лет, дети младшего возраста заболевают редко. Внезапно возникает сильная боль в глазу, которая сопровождается светобоязнью, нечеткостью зрения, слезотечением, гиперемией конъюнктивы и отеком век. У части больных возникают субконъюнктивальные кровоизлияния разного размера. Часто развивается поверхностный точечный кератит. Выделения из глаза вначале серозные, но затем становятся слизисто-гнойными из-за присоединения вторичной бактериальной инфекции. Иногда обнаруживается увеличение околоушных лимфатических узлов. Системные проявления, включая лихорадку, редки, но в некоторых случаях клиническая картина напоминает фарингоконъюнктивальную лихорадку. Выздоровление обычно полное, наступает в пределах 1–2 нед. В небольшом числе случаев после острого геморрагического конъюнктивита, вызванного энтеровирусом 70, возникают полирадикулоневропатия или параличи.

Миокардит и перикардит. Энтеровирусы — одни из наиболее частых возбудителей, участвующих в развитии миокардита и перикардита: на их долю приходится 25–35% случаев с доказанной этиологией. Наиболее заметную роль играют вирусы Коксаки B, причиной миокардита и перикардита также могут быть вирусы Коксаки A и ECHO-вирусы. Миокардит встречался во время вспышек пузырчатки полости рта и конечностей и неврологических расстройств, вызванных энтеровирусом 71. Непропорционально большую долю среди заболевших энтеровирусным миокардитом занимают подростки и молодые люди, особенно мужчины. В одних случаях миоперикардит — основное проявление болезни, в других — он входит в структуры диссеминированного заболевания, как это наблюдается у новорожденных. Заболевание может быть как относительно легким, так и тяжелым, быстро приводящим к смерти. Нередко вначале заболевание течет как респираторная инфекция, но затем возникают признаки поражения сердца: утомляемость, одышка, боль в груди, сердечная недостаточность и аритмии. Клиническая картина может напоминать инфаркт миокарда, в некоторых случаях заболевание выглядит как внезапная смерть. Шум трения перикарда указывает на его вовлечение. На рентгенограммах грудной клетки тень сердца часто расширена. ЭКГ выявляет аномалии сегмента *ST*, зубца *T* и/или ритма. ЭхоКГ подтверждает дилатацию камер сердца, сниженную сократимость миокарда и/или наличие жидкости в полости перикарда. Может повышаться активность сердечных изоферментов в сыворотке крови. Летальность в острый период энтеровирусного миокардита колеблется от 0 до 4%. Выздоровление в большинстве случаев полное, без остаточных нарушений. Изредка заболевание может привести к хронической кардиомиопатии или констриктивному перикардиту. Вопрос о роли хронической энтеровирусной инфекции в развитии хронической дилатационной кардиомиопатии остается спорным.

Желудочно-кишечные расстройства. Энтеровирусные инфекции часто сопровождаются желудочно-кишечными расстройствами, которые, однако, обычно не занимают доминирующего положения. Данные расстройства включают рвоту (особенно при менингите), диарею (как правило, нетяжелую) и боль в животе. Во время вспышек в отделениях новорожденных у недоношенных детей наблюдались диарея с неизмененной кровью в кале, пневматоз кишечника и некротизирующий энтероколит. У больных гипогаммаглобулинемией

энтеровирусы могут послужить причиной хронического воспаления кишечника.

Неврологические расстройства. Энтеровирусы — самые частые возбудители вирусного менингита у лиц, иммунизированных против эпидемического паротита: на их долю приходится свыше 90% случаев с установленной этиологией. Менингит преимущественно поражает грудных детей, в первую очередь детей до 3 мес., причем заболевание нередко возникает во время эпидемии среди населения. Частыми возбудителями служат вирусы Коксаки B2–B5, ECHO-вирусы 4, 6, 7, 9, 11, 16 и 30; энтеровирусы 70 и 71. У детей младшего возраста инфекция обычно протекает нетяжело и не имеет специфических симптомов. Лихорадка имеется в 75–100% случаев. Прочие симптомы включают раздражительность, недомогание, головную боль, светобоязнь, тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, спутанность сознания, сыпь, кашель, выделения из носа, фарингит, диарею и миалгию. Более чем у 50% детей старше 1–2 лет выявляется ригидность затылочных мышц. В некоторых случаях течение двухфазное: лихорадка и неспецифические симптомы на протяжении нескольких дней, период нормального самочувствия длительностью тоже несколько дней, после чего возврат лихорадки и появление менингеальных симптомов. Температура тела обычно нормализуется в течение 3–5 дней, остальные симптомы у детей младшего возраста могут исчезнуть в течение 1 нед. У взрослых инфекция склонна к более длительному и тяжелому течению. В СМЖ обнаруживают плеоцитоз, обычно ниже 500 лейкоцитов в 1 мм^3 (в отдельных случаях до 1000–8000/мм^3); в первые 48 ч большинство лейкоцитов представляет собой нейтрофилы, затем начинают преобладать лимфоциты и моноциты. Концентрация глюкозы в СМЖ в норме или слегка снижена (в 10% случаев менее 40 мг/дл), концентрация белка в норме или немного увеличена (как правило, менее 100 мг/дл). В отдельных случаях параметры СМЖ остаются в пределах нормы, несмотря на выделение вируса в культуре клеток или положительные результаты ПЦР. Примерно у 10% детей младшего возраста менингит протекает с осложнениями: простые и сложные эпилептические припадки, оглушенность, сопор или кома, повышение ВЧД, синдром неадекватной секреции АДГ. Прогноз при энтеровирусном менингите у большинства детей благоприятный. Ранние исследования указывали на задержку развития, языковые и когнитивные нарушения у детей младшего возраста, однако недавние крупные проспективные сравнительные исследования не выявили неблагоприятных отдаленных последствий менингита.

Энтеровирусы также отвечают за 10–20% энцефалитов установленной этиологии. Часто их возбудителями становятся ECHO-вирусы 3, 4, 6, 9 и 11; вирусы Коксаки B2, B4, B5 и A9; энтеровирус 71. Начальные проявления неспецифичны, наличие энцефалита становится явным при развитии оглушенности, сопора, слабости, спутанности сознания и/или раздражительности. Угнетение функций обычно генерализованное, в отдельных случаях также наблюдаются очаговые симптомы, такие как фокальные судорожные припадки, гемихорея, острая мозжечковая атаксия и/или очаговые изменения при КТ и МРТ. Проявления энцефалита разнообразны — от нарушений сознания до комы и децеребрационной ригидности. Тяжелый энцефалит может оставлять стойкие неврологические нарушения.

Неврологические нарушения выступали на передний план во время последних эпидемий, вызванных энтеровирусом 71. У большинства детей развилась пузырчатка полости рта и конечностей, у некоторых — герпангина, а у остальных проявлений со стороны кожи и слизистых оболочек не было. Наблюдались следующие неврологические синдромы: менингит; менингоэнцефаломиелит; заболевание с развитием параличей, напоминающее полиомиелит; синдром Гийена–Барре; поперечный миелит; мозжечковая атаксия; синдром опсоклонуса-миоклонуса; доброкачественная внутричерепная гипертензия; стволовой энцефалит (ромбэнцефалит, поражающий средний мозг, мост и продолговатый мозг). Стволовой энцефалит проявляется миоклонусом, рвотой, атаксией, нистагмом, тремором и нарушением функции черепных нервов. В некоторых случаях нарушения умеренные и обратимые, в других — быстро развивается нейрогенный отек легких, кровотечение, шок и кома. Летальность высока, особенно у детей до 5 лет. У выживших наблюдались неврологические расстройства.

Недостаточность гуморального иммунитета повышает риск хронического менингоэнцефалита, при котором изменения СМЖ приобретают стойкий характер, вирус годами выявляется методом посева или ПЦР, возникает рецидивирующий энцефалит и/или прогрессирующие неврологические

расстройства. Клинические данные включают нарушения сознания, судороги, парезы и признаки внутричерепной гипертензии. Хотя течение может быть волнообразным, неврологические расстройства, как правило, нарастают и в конце концов могут привести к смерти. Поздние стадии могут сопровождаться синдромом, напоминающим дерматомиозит, и гепатитом. К счастью, у больных гипогаммаглобулинемией, которые получают заместительную терапию ВВИГ, хронический энтеровирусный менингоэнцефалит стал встречаться реже.

Энтеровирусы, особенно серотипов 70 и 71, вирусы Коксаки А7 и В могут вызывать заболевание, напоминающее полиомиелит, с остро возникающими парезами и параличами вследствие поражения нейронов передних рогов спинного мозга. Как правило, такое заболевание протекает легче, чем полиомиелит; бульбарные симптомы, а также стойкие парезы и параличи возникают реже.

Прочие неврологические синдромы, наблюдаемые при энтеровирусных инфекциях, включают мозжечковую атаксию, поперечный миелит, синдром Гийена–Барре и периферический неврит.

Миозит и артрит. Хотя миалгия — характерная жалоба при энтеровирусных инфекциях, о прямых доказательствах вовлечения мышц сообщается лишь в единичных случаях.

Локальный миозит и полиомиозит вызываются несколькими типами энтеровирусов. У больных с гипогаммаглобулинемией на фоне энтеровирусной инфекции может наблюдаться синдром, напоминающий дерматомиозит. Артрит редко вызывается энтеровирусами.

Панкреатит и орхит. Сообщалось о панкреатите, вызванным различными вирусами Коксаки В и ECHO-вирусами. Что касается орхита, то чаще, чем вирусы Коксаки В, его причиной бывает лишь вирус эпидемического паротита. Орхит часто протекает двухфазно: за лихорадкой и болью в груди или менингитом следует период мнимого выздоровления, а приблизительно через 2 нед. развивается орхит, часто с эпидидимитом.

Инфекции новорожденных. Энтеровирусы вызывают заболевания новорожденных относительно часто, частота таких заболеваний сравнима или превосходит таковую при вызванных ВПГ, ЦМВ и стрептококками группы В. Инфекции новорожденных вызываются различными энтеровирусами, но чаще других обнаруживаются вирусы Коксаки В2–В5 и ECHO-вирусы 6, 9, 11 и 19. Заражение может происходить вертикальным путем до, во время и после родов. Возможно также заражение от другого члена семьи или распространение инфекции в отделении новорожденных с возникновением спорадических случаев или вспышки. Внутриутробное заражение приводит к плацентиту, гибели плода, заболеванию новорожденного, а возможно, и к порокам развития. Клиническая картина энтеровирусных инфекций новорожденных многообразна — от отсутствия симптомов (в большинстве случаев) или доброкачественного лихорадочного заболевания до тяжелой инфекции с полиорганным поражением. В большинстве случаев инфекция поражает доношенных новорожденных, которые выглядели здоровыми. В анамнезе у матери часто удается выявить недавнее вирусное заболевания, включая лихорадку и часто боль в животе. Инфекция может проявиться в любой момент на протяжении периода новорожденности, иногда в первый день жизни; тяжелые инфекции обычно начинаются в пределах первых 2 нед. жизни. К частым проявлениям относят лихорадку или гипотермию, раздражительность, сонливость, отказ от еды, сыпь (обычно пятнисто-папулезную, в отдельных случаях петехиальную или папулезно-везикулезную), желтуху, симптомы поражения дыхательных путей, апноэ, гепатомегалию, вздутие живота, рвоту, диарею и нарушение гемодинамики. Инфекция с клиническими проявлениями у большинства новорожденных протекает благоприятно, температура тела нормализуется в среднем через 3 дня, а прочие симптомы исчезают примерно через неделю. У остальных симптомы тяжелые, в клинической картине на первый план выходит любое сочетание сепсиса, менингоэнцефалита, миокардита, гепатита, коагулопатии и пневмонита. На менингоэнцефалит указывают фокальные или сложные судорожные припадки, выбухание родничка, ригидность затылочных мышц или нарушения сознания. Миокардит, самым частым возбудителем которого служит вирус Коксаки В, проявляется тахикардией, одышкой, цианозом и кардиомегалией. Гепатит чаще вызывается ECHO-вирусами, но может и вирусом Коксаки В. Пневмонит тоже преимущественно вызывается ECHO-вирусами. Лабораторные и инструментальные исследования могут выявить лейкоцитоз, тромбоцитопению, плеоцитоз, повышенную активность трансаминаз, увеличенное содержание билирубина, признаки

коагулопатии, инфильтраты в легких, а также изменения ЭКГ. Осложнения включают некроз ЦНС, генерализованные или очаговые неврологические расстройства, аритмии, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, некроз печени и печеночную недостаточность, внутричерепное кровоизлияние, другие кровоизлияния, быстро прогрессирующий пневмонит. Редко встречается миозит, некротический энтероколит, неадекватная секреция АДГ, гемафагоцитарный синдром и внезапная смерть. Летальность при тяжелом течении значительная и чаще всего обусловлена гепатитом и связанными с ним геморрагическими осложнениями, затем следует миокардит и пневмонит. У выживших в большинстве случаев нарушения функции печени и сердца постепенно проходят, тем не менее возможен хронический кальцифицирующий миокардит. Инфекция ЦНС, особенно с клиническими проявлениями энцефалита, может осложняться нарушениями речи, когнитивным нарушениями, мышечной гипер- или гипотонией, парезами, судорожными припадками, микроцефалией или гидроцефалией, патологией глаз. Тем не менее у большинства выживших детей отдаленных последствий не наблюдается. На тяжелое течение инфекции указывает ее развитие в первые дни жизни, заболевание матери непосредственно перед родами, недоношенность, мужской пол, этиология (ECHO-вирус 11 или Коксаки B), положительный результат посева крови на вирусы, отсутствие нейтрализующих антител к вызвавшему инфекцию вирусу, наличие тяжелого гепатита и/или полиорганного поражения.

Инфекции у реципиентов костного мозга. В последние годы появились сообщения о разнообразных тяжелых и/или продолжительных энтеровирусных инфекциях у реципиентов костного мозга или стволовых клеток. Описывались прогрессирующая пневмония, тяжелая диарея, перикардит с сердечной недостаточностью и диссеминированная инфекция. Летальность была высокой.

Диагностика. Обычно энтеровирусную этиологию можно заподозрить на основании клинической картины, особенно если имеются такие относительно специфические синдромы, как пузырчатка полости рта и конечностей или герпангина. Ключами к диагнозу также может стать сезонность заболевания, вспышка среди населения или контакт с больным предположительно энтеровирусной инфекцией. У новорожденных на энтеровирусную инфекцию указывают соответствующий сезон года и наличие в анамнезе у матери лихорадки, недомогания и/или боль в животе незадолго до или после родов.

Эталонный метод подтверждения энтеровирусных инфекций — посев на вирус с использованием комбинации клеточных линий. Чувствительность посева составляет 50–75%. При посеве материала из нескольких мест чувствительность повышается. Например, у ребенка с менингитом шанс выделить вирус возрастает, если для посева используется не только СМЖ, но и отделяемое глотки, материал из прямой кишки. У новорожденных высокая частота обнаружения вируса наблюдалась, если помимо мазков со слизистых оболочек на посев направлялись кровь, моча и СМЖ. Серьезным недостатком посева служит то, что большинство вирусов Коксаки A не растут *in vitro*. Вирусы Коксаки A можно выделить путем заражения мышат-сосунков, однако эта методика доступна, главным образом, исследовательским центрам. На результатах посева отрицательно сказывается присутствие нейтрализующих антител в материале, неправильная техника взятия материала и обращения с ним, а также невосприимчивость используемой клеточной линии к данному вирусу. Кроме того, культуральный метод отнимает много времени (обычно рост становится заметным через 3–8 сут). Исследование на антигены вируса позволяет быстрее обнаружить вирус, но обладает низкой чувствительностью; его комбинируют с посевом. В целом, если удалось обнаружить энтеровирус методом посева, это свидетельствует о недавней инфекции, однако если материалом служит мазок из прямой кишки или кал, присутствие вируса может говорить и о его выделении после инфекции, произошедшей довольно давно. Аналогично выделение вируса со слизистых оболочек лишь указывает на возможную его связь с заболеванием, в то время как выделение вируса из жидкостей, в норме стерильных, таких как СМЖ и кровь, а также из тканей — убедительное доказательство его этиологической роли. Серотип определяется в специализированных лабораториях с помощью нейтрализующих антисывороток. Определение серотипа, как правило, требуется лишь для исследования вспышки либо инфекции с необычными проявлениями, а также чтобы отличить вирус полиомиелита (вакцинный или дикий штамм) от прочих энтеровирусов.

Прямое исследование материала, полученного от больного, на антиген или РНК энтеровирусов

разрабатываются, чтобы преодолеть недостатки культурального метода — недостаточную чувствительность и отсроченное получение результатов. Определение антигенов, например, с помощью ELISA пользовалось некоторым успехом, однако его чувствительность невысока из-за того, что не существует поверхностных антигенов, одинаковых для большинства энтеровирусов. Лучших результатов позволила добиться ПЦР с обратной транскрипцией, в которой определяются высококонсервативные участки 5′-некодирующего региона генома энтеровирусов. Данный метод, который обнаруживает большинство энтеровирусов (однако ECHO-вирусы 22 и 23, как правило, не выявляются), был применен для исследования самых разнообразных материалов — СМЖ, крови, мочи, отделяемого с конъюнктив, из носоглотки, глотки и материала из прямой кишки. Чувствительность и специфичность оказались высокими, кроме того, анализ можно выполнить за 5 ч. ПЦР с СМЖ от детей с острым серозным менингитом и больных гипогаммаглобулинемией и хроническим энтеровирусным энцефалитом часто оказывается положительной, несмотря на отрицательные результаты посева. У новорожденных ПЦР с сывороткой и мочой чаще дает положительный результат, чем посев этих жидкостей. Доказано, что широкое применение ПЦР для исследования СМЖ детей младшего возраста с менингитом сокращает время обследования, продолжительность госпитализации, использование антибиотиков и общие затраты.

Энтеровирусные инфекции также можно диагностировать серологически, либо по нарастанию титра нейтрализующих, связывающих комплемент и прочих типоспецифических антител, либо по наличию типоспецифических антител IgM. Однако для серологической диагностики необходимо заранее узнать серотип вызвавшего инфекцию вируса, либо путем выделения вируса от больного или контактного, либо в связи с эпидемией, вызванной известным серотипом. Чувствительность серодиагностики невысокая. В целом, за исключением эпидемиологических исследований, лучше использовать культуральный метод или методы анализа нуклеиновых кислот, а не методы серологической диагностики.

Диагноз энтеровирусной инфекции можно поставить, если вирус обнаружен в тканях, например в биоптате миокарда, печени или мозга. Для выявления вируса используют посев, ПЦР, гибридизацию нуклеиновых кислот *in situ* и РИФ.

Дифференциальная диагностика. Круг заболеваний, включаемых в дифференциальный диагноз, зависит от клинической картины (табл. 297.1).

Лечение. У детей с неспецифическим лихорадочным заболеванием или подозрением на энтеровирусный менингит часто необходимо исключить инфекции, вызванные бактериями и ВПГ. Обычно показана госпитализация для эмпирического лечения до тех пор, пока не будет поставлен окончательный диагноз. Новорожденные с тяжелыми инфекциями, а также дети с миокардитом или неврологическими расстройствами могут нуждаться

Таблица 297.1

Дифференциальный диагноз энтеровирусных инфекций

Проявления	Бактерии	Вирусы
Неспецифическое лихорадочное заболевание	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis*	Вирусы гриппа, герпесвирусы человека типов 6 и 7
Экзантема/энантема	Стрептококки группы А, *Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis*	ВПГ, аденовирусы, вирус varicella-zoster, вирус Эпштейна–Барр, вирус кори, вирус краснухи, герпесвирусы человека типов 6 и 7
Респираторное заболевание/конъюнктивит	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis, Mycoplasma pneumoniae. Chlamydia pneumoniae*	Аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, РСВ, риновирусы
Миокардит/перикардит	*Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* типа b, *Mycoplasma pneumoniae*	Аденовирусы, вирусы гриппа и другие вирусы
Менингит/энцефалит	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis, Mycobacterium tuberculosis, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae, Bartonella henselae, Listeria monocytogenes*	ВПГ, вирусы гриппа, аденовирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирус эпидемического паротита, вирус лимфоцитарного хориоменингита, арбовирусы
Инфекции новорожденных	Стрептококки группы В, энтеробактерии, *Listeria monocytogenes, Enterococcus spp.*	ВПГ, аденовирусы, ЦМВ, вирус краснухи

в интенсивной терапии, включающей ИВЛ и переливание компонентов крови.

Иммуноглобулин использовался для лечения энтеровирусных инфекций по нескольким соображениям. Гуморальный иммунный ответ на энтеровирусы — ключевой механизм защиты против инфекции, а недостаточность нейтрализующих антител — фактор риска инфекции с клиническими проявлениями. Препараты иммуноглобулина содержат нейтрализующие антитела ко многим широко распространенным серотипам, хотя титры различаются в зависимости от серотипа и препарата. Широкое использование ВВИГ у больных с гипогаммаглобулинемией снизило частоту хронических энтеровирусных инфекций. Отсюда и появились несистематизированные сообщения о лечении ВВИГ новорожденных с тяжелыми инфекциями. Единственное рандомизированное контролируемое исследование было слишком мало, чтобы доказать существенные преимущества этого метода; тем не менее у новорожденных, которым вводился иммуноглобулин с высоким титром антител к штаммам, вызвавшим у них инфекцию, сократилась продолжительность виремии и вирурии. Имеются также несистематизированные сообщения об инфузиях плазмы от матери, выздоравливающей от энтеровирусной инфекции. Больным гипогаммаглобулинемией и хроническим энтеровирусным менингоэнцефалитом пробовали вводить иммуноглобулин внутривенно и в желудочки мозга с непостоянным успехом. Ретроспективное исследование лечения иммуноглобулином миокардита показало улучшение исхода, однако вирусологическая диагностика в этом исследовании не применялась. Результаты использования при миокардите глюкокортикоидов и других иммуносупрессивных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод.

Специфическое лечение энтеровирусных инфекций разрабатывается.

Осложнения. В основном осложнения связаны с миокардитом и энцефалитом, а также с тяжелыми инфекциями новорожденных, заражение которыми произошло в перинатальный период.

Прогноз. В подавляющем большинстве случаев благоприятный. Летальный исход и осложнения в основном связаны с миокардитом, неврологическими расстройствами, тяжелыми инфекциями у новорожденных и больных иммунодефицитами. Конкретные комментарии включены в описания этих клинических проявлений.

Профилактика. Вакцин против энтеровирусов, за исключением вируса полиомиелита, не создано. Первой линией защиты против передачи энтеровирусов служат основные гигиенические навыки, такие как мытье рук для профилактики фекально-орального и респираторного распространения внутри семей, дошкольных и школьных коллективов. Свою надежность для ограничения вспышек в отделениях новорожденных доказал такой метод, как разобщение. Чтобы предупредить развитие инфекции или облегчить ее течение во время некоторых эпидемий в отделениях новорожденных использовались иммуноглобулин, ВВИГ и плазма реконвалесцентов. Одновременное применение других методов по контролю инфекции затрудняет анализ эффективности данного подхода.

Беременные, у которых приближается срок родов, должны избегать больных с предполагаемой энтеровирусной инфекцией. Если у беременной возникло заболевание, похожее на энтеровирусную инфекцию, не следует прибегать к экстренному родоразрешению, за исключением случаев, когда имеется риск для плода или невозможно исключить акушерские показания для экстренного родоразрешения. Выгоднее продлить беременность, что дает плоду возможность получить протективные антитела. Профилактическое введение иммуноглобулина новорожденным, матери которых незадолго до или после родов перенесли энтеровирусную инфекцию, не исследовалось.

Заместительная терапия ВВИГ у больных гипогаммаглобулинемией снизила частоту хронического энтеровирусного менингоэнцефалита.

Литература

Abzug M.J. Prognosis for neonates with enterovirus hepatitis and coagulopathy. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 758–63.

Abzug M.J., Rotbart H. A. Enterovirus infections of neonates and infants. Semin Pediatr Infect Dis 1999; 10: 169–76.

Byington C. L., Taggart E. W., Carroll K. C., Hillyard D. R. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolio enteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. Pediatrics 1999; 103: e27.

Ho M., Chen E., Hsu K. et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. N Engl J Med 1999; 341: 929–35.

Huang C., Liu C., Chang Y. et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med 1999; 341: 936–42.

Ramers C., Billman G., Hartin M. et al. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. JAMA 2000; 283: 2680–5.

Rotbart H. A. Antiviral therapy for enteroviral infections. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 632–3.

Rotbart H. A., McCracken G. H. Jr., Whitley J. et al. Clinical significance of enteroviruses in serious summer febrile illnesses of children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 869–74.

Rotbart H. A., Webster A. D. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. Clin Infect Dis 2001; 32: 228–35.

Sawyer M. H. Enterovirus infections: Diagnosis and treatment. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 1033–40.

Глава 298
Парвовирус B19

Уильям К. Кох (William C. Koch)

Частота инфекции, вызванной парвовирусом B19, среди детского населения в целом была оценена лишь в 1983 г., когда Андерсон и соавт. установили, что B19 служит причиной *инфекционной эритемы*, или *пятой болезни*, — классической, хорошо известной экзантемы детского возраста.

Этиология. Парвовирус B19 — член рода *Erythrovirus*, входящего в семейство *Parvoviridae*. Парвовирусы — это мелкие ДНК-содержащие вирусы, которые вызывают инфекции у многих видов животных. Как группа парвовирусы включают ряд важных возбудителей болезней животных, в том числе собачий парвовирус и вирус кошачьей панлейкопении. Открытый в 1975 г., парвовирус B19 — единственный из парвовирусов, патогенный для человека. Он не поражает животных, а парвовирусы животных не вызывают заболеваний человека.

B19 лишен суперкапсида и состоит из двадцатигранного белкового капсида, внутри которого заключена однонитевая ДНК, содержащая приблизительно 5,5 тыс. оснований. Парвовирус B19 относительно устойчив к высокой температуре и растворителям. Антигены парвовируса B19 отличаются от антигенов прочих парвовирусов млекопитающих; известен лишь один серотип вируса. Парвовирусы размножаются в быстроделящихся клетках. Поскольку геном парвовирусов ограничен, для размножения они нуждаются в факторах, которые появляются в клетках хозяина в конце S-фазы. Парвовирус B19 способен размножаться лишь в стимулированных эритропоэтином клетках эритропоэза, которые получают из костного мозга или пуповинной крови человека, а также в первичной культуре клеток печени эмбриона.

Эпидемиология. Парвовирус B19 встречается во всех странах мира и вызывает значительную долю инфекций. Инфекции с отчетливыми клиническими проявлениями, такими как сыпь или апластический криз, в основном наблюдаются у школьников, 70% случаев возникает в возрасте от 5 до 15 лет. Спорадические случаи наблюдается на протяжении всего года, однако пик заболеваемости приходится на конец зимы и весну. Доля серопозитивных лиц с возрастом растет, достигая среди взрослых 40–60%.

Основной механизм распространения парвовируса B19 респираторный, предположительно вирус распространяется с крупными каплями отделяемого из носоглотки. Заболевают от 15 до 30% восприимчивых лиц, проживающих вместе с больным, причем матери поражаются чаще отцов. При вспышках инфекционной эритемы среди младших школьников частота рецидивов колеблется от 10 до 60%. Описаны вспышки в лечебных учреждениях, при которых рецидивы возникали у 30% восприимчивых медицинских работников.

Хотя основной механизм распространения парвовируса B19 респираторный, он может также передаваться с кровью и препаратами крови, что подтверждено у детей с гемофилией, получавших факторы свертывания от большого количества доноров. Если учесть устойчивость вируса к растворителям, важным путем передачи в дошкольных детских учреждениях должен быть контактно-бытовой, однако пока подтвердить это не удалось.

Патогенез. Основной мишенью парвовируса B19 служат клетки эритроидной линии, особенно непосредственные предшественники пронормобластов. Вирусная инфекция вызывает лизис этих клеток, что приводит к прогрессирующему истощению эритропоэза и его временному прекращению. Явного действия вируса на клетки миелоидной линии не замечено. Тропизм к эритроидным клеткам связан с эритроцитарным антигеном группы крови P, который служит клеточным рецептором для вируса. Данным антигеном также обладают клетки эндотелия, плаценты и эмбриональные клетки миокарда. Клиническая картина часто включает

тромбоцитопению и нейтропению, однако объяснить их патогенез пока не удалось.

Экспериментальное заражение добровольцев выявило двухфазное течение болезни. С 7-го по 11-й день после заражения возникает виремия, выделение вируса с секретом носоглотки, лихорадка, недомогание и ринорея. Содержание ретикулоцитов падает до неопределимого уровня, однако содержание гемоглобина снижается клинически незначимо. С появлением специфических антител симптомы исчезают, а содержание гемоглобина возвращается к норме. У некоторых добровольцев на 17–18-й день после заражения возникала сыпь и артралгия. Некоторые проявления, такие как апластический криз, представляют собой прямой результат действия вируса, в то время как другие, включая экзантему и артрит, по-видимому, представляют собой постинфекционные явления и связаны с иммунным ответом. Результаты биопсии кожи у больных с инфекционной эритемой — отек эпидермиса и периваскулярные инфильтраты, состоящие из нейтрофилов — согласуются с иммунным процессом.

Больные хронической гемолитической анемией, у которых разрушение эритроцитов повышено, очень чувствительны к нарушениям эритропоэза. Парвовирус B19 временно прекращает образования эритроцитов, в результате чего содержание гемоглобина резко падает — в этой ситуации часто требуется переливание крови. Число ретикулоцитов падает практически до нуля, что отражает лизис предшественников эритропоэза. Решающее значение в борьбе с инфекцией имеет гуморальный иммунитет. В течение 1–2 дней появляется специфический IgM, вслед за ним — IgG, что ведет к сдерживанию инфекции, восстановлению ретикулоцитоза и повышению содержания гемоглобина.

Снижение гуморального иммунитета увеличивает риск тяжелой или хронической инфекции, вызванной парвовирусом B19; такая инфекция обычно проявляется хронической красноклеточной аплазией, однако описаны и нейтропения, и тромбоцитопения, и аплазия костного мозга. В группу риска хронической инфекции, вызванной парвовирусом B19, входят дети, получающие химиотерапию по поводу лейкоза, дети с врожденными иммунодефицитами, реципиенты внутренних органов и больные СПИДом.

У плода и новорожденного инфекция несколько напоминает таковую у лиц с нарушениями иммунитета. Если женщина впервые заразилась во время беременности, парвовирус B19 может вызвать неиммунную водянку или внутриутробную гибель плода, однако тератогенностью данный вирус, по-видимому, не обладает. Подобно большинству парвовирусов млекопитающих, парвовирус B19 способен проходить через плаценту и вызывать инфекцию у плода. Цитопатические эффекты парвовируса наблюдаются главным образом в эритробластах костного мозга и участков экстрамедуллярного кроветворения в печени и селезенке. Инфекция плода предположительно развивается на сроке 6 нед., когда эритробласты впервые обнаруживаются в печени плода; после 4-го мес. беременности кроветворение переключается на костномозговой тип. В некоторых случаях инфекция плода приводит к тяжелой анемии, а следовательно, и к сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом (см. т. 1, гл. 43). В результате развивается водянка плода, часто заканчивающаяся его гибелью. Возможно также, что к сердечной недостаточности приводит прямое действие вируса на миокард. Тем не менее, несмотря на инфекцию, в большинстве случаев беременность заканчивается нормальными родами в срок. У некоторых из таких детей, внешне здоровых, имеется хроническая парвовирусная инфекция, значимость которой неясна.

Клинические проявления. Во многих случаях инфекция бессимптомна. Характерное проявление у детей — инфекционная эритема. У взрослых, особенно женщин, часто развивается острая артропатия, которая может сочетаться с типичной для инфекционной эритемы сыпью.

Инфекционная эритема (пятая болезнь). Самое распространенное проявление инфекции, вызванной парвовирусом B19, — инфекционная эритема. Она представляет собой заболевание детского возраста, протекающее с экзантемой и завершающееся самопроизвольным излечением. В классификации экзантем детского возраста инфекционная эритема находится под пятым номером; перед ней идут корь, скарлатина, краснуха и болезнь Филатова–Дьюкса (атипичная скарлатина). Шестой болезнью считается внезапная экзантема.

Инкубационный период инфекционной эритемы колеблется от 4 до 28 дней (в среднем 16–17 дней). Продромальный период протекает нетяжело: субфебрильная температура тела, головная боль и симптомы легкой инфекции верхних дыхательных путей. Отличительный признак инфекционной эри-

темы — характерная сыпь, развитие которой проходит в три стадии (выделить их удается не всегда). Начальная стадия — гиперемия лица, внешний вид которой часто сравнивают с пощечиной. Во вторую стадию диффузная сыпь в виде пятен гиперемии быстро или одновременно распространяется на туловище и проксимальные участки конечностей. Вскоре центральная часть пятен светлеет, вследствие чего они приобретают кружевной или сетчатый вид. Сыпь сильнее выражена на разгибательных поверхностях, а ладони и стопы остаются чистыми. Температура тела в этот период нередко нормальная, и ребенок не выглядит больным. Дети старшего возраста и взрослые часто жалуются на легкий зуд. Сыпь исчезает самостоятельно без шелушения, как правило, постепенно угасая в течение 1–3 нед. Сыпь может появляться заново под влиянием солнечного облучения, тепла, физических нагрузок или эмоционального напряжения. Описана также лимфаденопатия и атипичная сыпь — папулезные, везикулярные высыпания и пурпура.

Артропатия. Артрит и артралгия могут быть как осложнением парвовирусной инфекции, так и ее единственным клиническим проявлением. Суставы намного чаще вовлекаются в старшем подростковом и взрослом возрасте. Женщины поражаются чаще мужчин. Во время одной из вспышек инфекционной эритемы суставные симптомы наблюдались у 60% взрослых и 80% взрослых женщин. Поражение суставов варьирует от диффузной артралгии с утренней скованностью до явного артрита. Главным образом вовлекаются суставы кистей и запястий, коленные и голеностопные суставы, хотя описано поражение любых суставов. Симптомы поражения суставов исчезают самостоятельно, у большинства больных в течение 2–4 нед. Изредка нарушения сохраняются много месяцев, в этих случаях необходимо исключить ревматоидный артрит. У некоторых больных пробы на ревматоидный фактор временно становятся положительными, однако деструкции суставного хряща не зарегистрировано.

Апластический криз. Инкубационный период при апластическом кризе короче, чем при инфекционной эритеме, поскольку он возникает одновременно с виремией. У лиц с хроническим гемолизом преходящая остановка эритропоэза и абсолютная ретикулопения, индуцированные парвовирусом B19, приводят к внезапному падению уровня гемоглобина. Индуцированные парвовирусом B19 апластические кризы возникают при всех типах гемолиза, включая серповидноклеточную анемию, талассемию, наследственный сфероцитоз и недостаточность пируваткиназы. В отличие от детей с инфекционной эритемой, у больных с апластическим кризом возникает лихорадка, недомогание, спутанность сознания, а также признаки тяжелой анемии, такие как бледность, тахикардия, одышка. Сыпь наблюдается редко. У детей с гемоглобинопатиями SC апластический криз может сочетаться с болевым (вазоокклюзионным) кризом.

Лица со сниженным иммунитетом. У лиц со сниженным гуморальным иммунитетом повышен риск хронической парвовирусной инфекции. Самое частое проявление — хроническая анемия, которая может сочетаться с нейтропенией, тромбоцитопенией, возможна также панцитопения. Хроническая парвовирусная инфекция наблюдается у детей, получающих противоопухолевую химиотерапию; детей с врожденными иммунодефицитами; больных, получающих иммуносупрессивную терапию в связи с трансплантацией органов; детей и взрослых со СПИДом, а также у больных с функциональными нарушениями продукции IgG, которые не способны к выработке нейтрализующих антител.

Внутриутробная инфекция. Первичная инфекция беременной приводит к неиммунной водянке и внутриутробной гибели плода; риск гибели плода после инфекции <5%. По-видимому, механизм болезни плода — это индукция вирусом красноклеточной аплазии в то время, когда эритроидная фракция плода быстро увеличивается. Это может привести к тяжелой анемии, сердечной недостаточности с высоким выбросом и водянке. В тканях абортированных плодов обнаружена вирусная ДНК. Наиболее уязвимый период — это II триместр, однако гибель плода возможна при любом сроке беременности. Внутриутробно инфицированные дети, как правило, рождаются в срок, внешне здоровыми, иногда с УЗ-признаками водянки. У некоторых из них после рождения парвовирус B19 может вызвать хроническую инфекцию, однако значение этого неизвестно. Сообщалось о нескольких случаях анемии, связанной с внутриутробной парвовирусной инфекцией; в некоторых из них также развивалась водянка плода. Вызванная парвовирусом анемия может имитировать врожденную гипопластическую анемию (например, анемия Даймонда—Блекфена). К другим врожденным

дефектам парвовирусная инфекция не приводит. Парвовирус B19 — лишь одна из множества причин водянки плода (см. т. 1, гл. 43).

Миокардит. Парвовирус B19 связывался с миокардитом плодов, детей и нескольких взрослых. Диагноз часто основывался на серологических признаках недавно перенесенной парвовирусной инфекции, однако во многих случаях присутствия в миокарде ДНК парвовируса B19 доказано не было. Участие парвовируса B19 выглядит вероятным, поскольку, как известно, кардиомиоциты плода экспрессируют рецептор вируса (P-антиген). В тех немногочисленных случаях, когда сообщалось о гистологической картине, описывались инфильтраты, которые состояли преимущественно из лимфоцитов. Исход миокардита был различным — от полного выздоровления до хронической кардиомиопатии или смерти в результате остановки сердца. Несмотря на то что парвовирусный миокардит встречается редко, накоплено достаточно доказательств, чтобы рассматривать парвовирус B19 как причину лимфоцитарного миокардита, особенно у детей грудного возраста.

Другие кожные проявления. С парвовирусом B19 связывают самые разнообразные кожные высыпания. Большинство из этих высыпаний представляло собой петехии или пурпуры, в биоптатах часто обнаруживались признаки васкулита. В дерматологической литературе с парвовирусом B19 определенно связывается *папулезно-пурпурный синдром перчаток и носков*. Данный синдром характеризуется лихорадкой, зудом, болезненными отеками и эритемой в дистальных отделах конечностей (отчетливое распределение по типу перчаток и носков), затем появляются петехии на кончиках пальцев и высыпания вокруг рта. Выздоровление наступает самопроизвольно, симптомы исчезают в течение нескольких недель. Первоначально синдром был описан у молодых лиц, однако затем был опубликован ряд описаний его у детей. В случаях, связанных с парвовирусом B19, высыпания сопровождались серологическими признаками острой инфекции.

Диагностика. Диагноз инфекционной эритемы ставится по наличию типичной сыпи. Аналогично диагноз апластического криза у ребенка с серповидноклеточной анемией редко нуждается в вирусологическом подтверждении.

Имеются наборы для серологической диагностики парвовирусной инфекции. Антитела к парвовирусу B19 класса IgM возникают быстро после начала инфекции и сохраняются 6–8 нед. Антитела к парвовирусу B19 класса IgG служат признаком перенесенной инфекции или иммунитета. Наличие антител к парвовирусу B19 класса IgM в единственной сыворотке — лучший признак недавней или острой инфекции. Для подтверждения недавней инфекции также можно использовать появление антител IgG в парных сыворотках. У лиц со сниженным иммунитетом серологическая диагностика ненадежна, у них необходимо определять вирусную ДНК.

Вирус невозможно выделить в культуре. Для подтверждения диагноза выявляют или вирусную ДНК (например, с помощью ПЦР), или частицы вируса. Пренатальная диагностика водянки плода, вызванной парвовирусом B19, основана на обнаружении в крови плода вирусной ДНК (например, путем ПЦР) или частиц вируса с помощью иммунной электронной микроскопии.

Дифференциальная диагностика. Сыпь при инфекционной эритеме необходимо отличать от сыпи при краснухе, кори, энтеровирусных инфекциях и лекарственной аллергии. При появлении сыпи и артрита у детей старшего возраста необходимо исключить ювенильный ревматоидный артрит, СКВ и прочие диффузные болезни соединительной ткани.

Лечение. Специфического лечения не разработано. У детей со сниженным иммунитетом для лечения анемии и аплазии костного мозга, вызванных парвовирусом B19, с некоторым успехом применяли ВВИГ. Специфические антитела ускоряют удаление вируса, однако они не всегда нужны — обычно достаточно отменить цитостатики. Если надежды на улучшение иммунного статуса нет (например, при СПИДе), введение иммуноглобулина необходимо периодически повторять, поскольку оно дает лишь временный эффект.

При анемии и водянке плода, вызванных парвовирусом B19, с успехом применялись внутриутробные переливания, однако эти процедуры имеют дополнительный риск. Как только диагностирована водянка плода, независимо от предполагаемой причины, беременную следует направить в специализированный центр для дообследования, в противном случае высок риск серьезных осложнений (см. т. 1, гл. 43).

Осложнения. Инфекционная эритема у подростков и взрослых часто сопровождается артрал-

гией или артритом, которые могут сохраняться после угасания сыпи. У лиц без сопутствующих заболеваний после инфекционной эритемы может развиться тромбоцитопеническая пурпура, очень редко — серозный менингит. Парвовирус B19 также служит причиной гемофагоцитарного синдрома, обычно поражающего лиц со сниженным иммунитетом.

Профилактика. Дети с инфекционной эритемой, как правило, незаразны, поскольку сыпь и артропатия представляют собой постинфекционные явления, опосредованные иммунными механизмами. Отстранение от занятий в школе (дошкольном учреждении) и изоляция бесполезны и не нужны.

Дети с красноклеточной аплазией (апластическим кризисом), вызванной парвовирусом B19, заразны, и виремия у них более значительная. Большинству таких детей требуются переливания компонентов крови и симптоматическое лечение до тех пор, пока их гематологический статус не стабилизируется. Детей изолируют в больнице, чтобы инфекция не распространилась на восприимчивых больных и персонал. Продолжительность изоляции не менее 1 нед. или до нормализации температуры тела. Беременные исключаются из числа ухаживающих за этими больными. Отстранять беременных от работы в местах, где могут присутствовать больные (например, школы), не рекомендуется, поскольку вряд ли это может снизить риск. Данных, которые подтверждали бы эффективность использования ВВИГ для постэкспозиционной профилактики у беременных и детей со сниженным иммунитетом, нет. Вакцина не разработана.

Литература

Anand A., Gray E. S., Brown T. et al. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis. N Engl J Med 1987; 316: 183–6.

Anderson M. J., Jones S. E., Fisher-Hoch S. P. et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? Lancet 1983; 1: 1378.

Cherry J. D. Parvovirus infections in children and adults. Adv Pediatr 1999; 46: 245–69.

Gratacos E., Torres P. J., Vidal J. et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. J Infect Dis 1995; 171: 1360–3.

Koch W. C., Harger J. H., Barnstein B. et al. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 489–94.

Koch W. C., Massey G., Russell C. E. et al. Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. J Pediatr 1990; 116: 355–9.

Nigro G., Bastianon V., Colloridi V. et al. Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: Report of 3 cases and review. Clin Infect Dis 2000; 31: 65–9.

Smith P. T., Landry M. L., Carey H. et al. Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with acute parvovirus B19 infection: Case report and review. Clin Infect Dis 1998; 27: 164–8.

Torok T. J. Unusual clinical manifestations reported in patients with parvovirus B19 infection. In: Human Parvovirus B19, Monographs in Virology, vol. 20 / L. J. Anderson, N. S. Young (eds.). — Basel: Karger, 1997. — P. 61–92.

Глава 299

Герпес

Стив Коул (Steve Kohl)

Герпес — широко распространенная среди людей инфекция с разнообразными проявлениями, которые затрагивают кожу, слизистые оболочки, глаза, ЦНС и половые органы. ВПГ также способен вызывать генерализованную инфекцию. Проявления болезни в значительной степени определяются состоянием иммунитета. Выделено два типа вируса. ВПГ типа 1 обычно поражает кожу и слизистые оболочки, расположенные выше талии, а ВПГ типа 2, как правило, вызывает инфекции половых органов, а также поражает новорожденных.

Выделяют три типа герпеса: первичный, первый (не первичный) и рецидивирующий. *Первичный герпес* развивается у серонегативных лиц, т. е. впервые сталкивающихся с вирусом. В большинстве случаев первичный герпес протекает бессимптомно или в виде ограниченных поверхностных поражений, сопровождающихся системной реакцией, выраженной в различной степени. У новорожденных, лиц со сниженным иммунитетом и у истощенных грудных детей может развиться тяжелая системная инфекция, часто без поверхностных очагов поражения. В ответ на инфекцию появляются циркулирующие антитела и клеточный иммунитет.

Первая инфекция (*не первичная*) — это инфекция у лиц с иммунитетом к одному типу вируса герпеса (например, к типу 1), вызванная другим типом вируса (например, типом 2). Данная разновидность герпеса обычно протекает легче, чем первичный герпес. Развитие этого типа инфекции у беременной незадолго перед родами грозит тяжелым герпесом новорожденного, поскольку у него типоспецифические антитела отсутствуют.

Рецидивирующий герпес представляет собой реактивацию латентной инфекции у лица с иммунитетом и с циркулирующими антителами. Реактивация возникает вслед за такими неспецифическими стимулами, как изменения во внешней среде (например, холод, УФ-излучение) или внутренней среде (например, менструация, лихорадка, эмоциональное напряжение). Высыпания обычно локализованы и, как правило, не сопровождаются системными проявлениями. У лиц со сниженным иммунитетом, особенно с дефектами Т- или NK-лимфоцитов, высыпания без лечения прогрессируют. Реактивация может протекать без клинических проявлений, что ведет к бессимптомному выделению вируса.

Этиология. ВПГ содержит двухцепочечную ДНК и имеет супрекапсид. Икосаэдрическое белковое ядро окружено липидным слоем, в который внедрен ряд вирусных гликопротеидов (например, гликопротеиды B, C, D, E, G, I, J, K, L), отвечающих за взаимодействие вируса с клеткой и развитие инфекции. Указанные гликопротеиды также служат мишенью для гуморального и клеточного иммунного ответа. ВПГ быстро растет в культурах клеток человека и животных, вызывая характерные цитопатические изменения. ВПГ типов 1 и 2 гомологичны примерно на 50% (согласно анализу ДНК), а также обладают перекрестной иммунной реактивностью. Типы вируса, однако, можно различить с помощью рестрикционного анализа ДНК, а также с помощью моноклональных антител (выпускается ряд наборов для РИФ и ELISA). Мишенью для противовирусных средств служат определенные ферменты, играющие ключевую роль в синтезе вирусной ДНК, например, тимидинкиназа и ДНК-полимераза.

Эпидемиология. Вирус находится в согласованных отношениях с макроорганизмом. Примерно в 85% случаев инфекция бессимптомна. Даже если инфекция проявляется клинически, состояние больного серьезно нарушается лишь в редких случаях. Иногда первичный или рецидивирующий герпес может приводить к вспышкам стоматита внутри семей или закрытых учреждений, таких как сиротские приюты или дневные дошкольные учреждения. ВПГ также может поражать пальцы (*герпетический панариций*), передаваться во время занятий контактными видами спорта, такими как регби или борьба (*herpes gladiatorum*), изредка возможна внутрибольничная передача. Инкубационный период длится от 2 до 12 дней, в среднем 6 дней. Распространение инфекции определяется двумя факторами: тесный телесный контакт и повреждение покровов, например, вследствие образования трещин на коже или прорезывания зубов.

Повышенная заболеваемость герпесом среди групп с низким социально-экономическим статусом коррелирует со скученным проживанием. Эпидемиология двух типов вируса различается. У большинства грудных детей из малообеспеченных семей имеются материнские антитела, которые сохраняются примерно до 6 мес. жизни. Резкий подъем числа лиц с антителами к ВПГ типа 1 наблюдается в возрасте 1–4 года, затем до 14 лет их число нарастает гораздо медленнее, после этого опять следует резкий подъем, однако, главным образом, с антителами к ВПГ типа 2. Недавние серологические исследования в США показали рост доли лиц с антителами к ВПГ типа 2 до 21,7%. У взрослых распространенность антител к ВПГ типа 2 следующая: до 60% среди лиц с низким социально-экономическим статусом, 10–30% среди лиц с высоким социально-экономическим статусом и 3% среди монахинь. Ежегодно заражаются примерно 10% серонегативных лиц, чьи партнеры имеют антитела к ВПГ типа 2. Примерно 2% беременных в США приобретают первичный герпес.

После заражения в большинстве случаев возникает носительство вируса в латентном состоянии в нервных ганглиях, что обеспечивает почти неизменный уровень циркулирующих антител. Начальный уровень антител, достигнутый во время первичной инфекции, может упасть; иногда он восстанавливается до стабильного уровня лишь после нескольких рецидивов герпеса. Носители, даже не имеющие никаких проявлений герпеса, могут распространять вирус. ВПГ обнаруживается в ротоглотке у 1–2% внешне здоровых взрослых.

Патогенез. Изменения зависят от пораженной ткани. В целом специфический очаг характеризуется присутствием внутриядерных включений, которые выглядят как гомогенные массы, лежащие

в центре ядра, структура которого сильно нарушена: основной хроматин смещен к ядерной мембране. Вокруг специфического очага всегда имеются признаки острого воспаления. На коже и слизистых оболочках типичный очаг представляет собой однокамерную везикулу. Кожная везикула напряженная. Эпителиальные клетки, подвергшиеся баллонной дистрофии и содержащие внутриядерные включения, лучше всего различимы у края везикулы. В жидкости везикулы находятся лейкоциты, а также инфицированные эпителиальные клетки, в том числе гигантские многоядерные клетки. В дерме видны расширенные капилляры и инфильтраты, состоящие из моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов; некрозов не наблюдается. На слизистых оболочках везикулы вследствие мацерации вскоре начинают терять жидкость и спадают; основным их содержимым становится фибрин. Язвы покрываются серой пленкой из отечных клеток.

У лиц без сопутствующих заболеваний высыпания возникают только на коже и слизистых оболочках, виремия наблюдается редко. Гематогенная диссеминация герпеса возникает главным образом у новорожденных, у истощенных грудных детей, у лиц с кожными заболеваниями (такими, как экзема), а также у лиц со сниженным клеточным иммунитетом. После диссеминации вирус размножается в восприимчивых к нему органах и вызывает вторичную виремию; обширное разрушение клеток ведет к вторичной виремии. Тем не менее энцефалит (за исключением энцефалита новорожденных), вызванный ВПГ типа 1, по всей видимости, обусловлен нейрогенной передачей вируса в головной мозг. Выздоровление начинается с прекращением виремии и снижением образования вируса внутри клеток. Выздоровление достигается за счет координированного взаимодействия антител, клеточного иммунитета (включая Т- и NK-лимфоциты), а также ряда цитокинов и комплемента.

Клинические проявления. Для герпеса характерны везикулярные высыпания на коже. Виремия с широкой диссеминацией или нейрогенная передача, ведущая к менингоэнцефалиту, возникают лишь в редких случаях. Несмотря на то что распространение высыпаний при первичном и рецидивирующем герпесе — общепризнанная характеристика инфекции, различить эти формы герпеса клинически часто невозможно и требуется выяснить наличие или отсутствие гомологичных типоспецифических антител в сыворотке.

Кожа и слизистые оболочки. Высыпания на слизистых оболочках представляют собой скопления тонкостенных везикул на гиперемированном основании. Везикулы вскрываются, покрываются корочкой и заживают в течение 7–10 дней без образования рубца (если не присоединяется вторичная бактериальная инфекция). У смуглых людей высыпания могут оставлять преходящую депигментацию. Появлению высыпаний может предшествовать локальная легкая боль или жжение, а также сильная региональная боль невралгического характера. При вторичном инфицировании везикул необходим дифференциальный диагноз с импетиго. Высыпания склонны рецидивировать на том же самом месте, особенно на границе кожи и слизистой оболочки, но могут возникать и в любом месте.

Первичный герпес, особенно у лиц со сниженным иммунитетом, изредка может проявляться генерализованными везикулярными высыпаниями, при которых очаги мелкие и могут непрерывно возникать в течение 2–3 нед. Если системные нарушения выражены нерезко, герпес приходится дифференцировать с ветряной оспой.

ВПГ способен инфицировать поврежденную кожу и ожоги. Первичные высыпания также могут появляться на внешне неповрежденной коже, например, на подбородке у страдающего герпетическим стоматитом грудного ребенка, у которого имеется слюнотечение; в этом случае везикулы единичные и разбросанные, а при рецидивирующем герпесе — расположены группами. При инфицировании кожи конечностей везикулы появляются через 2–3 дня в месте травмы. Часто наблюдается центростремительное распространение вдоль лимфатических сосудов, которое приводит к увеличению регионарных лимфатических узлов; на прилежащей неповрежденной коже возникают разбросанные везикулы. Данное состояние может быть неправильно расценено как опоясывающий лишай, особенно при наличии невралгической боли, несмотря на то что высыпания выходят за границы дерматома. Заживление медленное, часто занимает 3 нед. Рецидивы в месте травмы возникают нередко и могут принимать буллезный характер. Борцы, а также медработники подвержены герпетической инфекции ссадин, которая известна как *herpes gladiatorum*. Герпетическая инфекция мелких травм вблизи ногтей, которая ведет к крайне болезненным, глубоким, распространяющимся

очагам с везикулами, известна как *герпетический панариций*. Герпетический панариций разрешается самостоятельно в течение 2–3 нед. Сходные поражения пальцев возникают у детей с герпетическим гингивостоматитом, которые любят сосать пальцы. В подобных случаях следует исключить бактериальную инфекцию. Вскрытие панариция противопоказано, поскольку может спровоцировать диссеминацию вируса.

Острый герпетический гингивостоматит. Первичный герпес полости рта — по-видимому, самая частая причина стоматита у детей 1–3 лет, также встречается у более старших детей и взрослых. Заболевание нередко начинается внезапно с боли во рту, слюнотечения, неприятного запаха изо рта, отказа от еды и лихорадки (обычно температура достигает 40–40,6 °С). Лихорадка и раздражительность могут возникать за 1–2 дня до высыпаний в полости рта. Первичным элементом служит везикула (рис. 299.1), которую редко удается увидеть, поскольку она быстро лопается. На месте лопнувшей везикулы возникает язва диаметром 2–10 мм, покрытая желтовато-серой пленкой (рис. 299.2). Когда эта пленка отслаивается, открывается истинная язва. Высыпания могут располагаться на любой части полости рта, однако чаще всего поражается язык и слизистая оболочка щеки. Характерным компонентом заболевания служит острый гингивит (исключение — грудные дети, у которых еще не прорезались зубы). Гингивит может предшествовать появлению везикул. В большинстве случаев отмечается лимфаденит подчелюстных лимфатических узлов. Острая фаза длится 4–9 дней и проходит самостоятельно. Боль, как правило, исчезает за 2–4 дня до полного заживления язв. Иногда на ранних стадиях вовлекается область миндалин, при осмотре определяется экссудат; такие случаи приходится дифференцировать с острым бактериальным тонзиллитом или энтеровирусной герпангиной. Отрицательные результаты посевов на стрептококки группы А и другие патогенные бактерии, а также отсутствие реакции высыпаний на антибиотики позволяют исключить бактериальную инфекцию. Распространение везикул на слизистую оболочку щек и передний отдел полости рта нетипично для герпангины. Редким, но тяжелым осложнением герпетического гингивостоматита служит бактериемия, которую вызывают представители микрофлоры рта, такие как стрептококки группы А и *Kingella spp.*



Рис. 299.1. Герпетический стоматит: везикулы на языке



Рис. 299.2. Герпетический стоматит: везикулы и пустулы на слизистой оболочке десны

Рецидивирующий стоматит и герпес лица. В типичном случае при рецидиве герпеса в полости рта образуется одна или несколько везикул, сгруппированных вблизи границы с кожей. Высыпания обычно сопровождаются локальной болью, покалыванием или зудом и существуют 3–7 дней. Системные нарушения нехарактерны. Реже ограниченные высыпания находятся на нёбе и сопровождаются лихорадкой или локализуются на слизистой оболочке соприкасающейся с высыпаниями на губах. Тем не менее ВПГ не служит причиной рецидивирующих афтозных язв. У некоторых больных генерализованный стоматит рецидивирует через 7–10 дней после рецидива герпеса губ или другой локализации и часто сопровождается появлением

на коже полиморфной экссудативной эритемы. Рецидивирующий герпес — одна из наиболее частых причин рецидивирующей полиморфной экссудативной эритемы.

Герпетическая экзема (вариолиформное высыпание) Капоши. Это наиболее тяжелое проявление травматического герпеса, возникает вследствие обширного инфицирования вирусом герпеса экзематозной кожи. Тяжесть герпетической экземы непостоянна: в одних случаях поражение столь незначительно, что на него не обращают внимания, в других — приводит к смерти. Для первичного эпизода характерно внезапное появление множества везикул на экзематозной кожи. Новые группы везикул продолжают возникать в течение 7–9 дней. На месте изолированных везикул позднее появляются группы, которые могут захватывать и прилежащую здоровую кожу (рис. 299.3). Возможно массивное отслоение эпидермиса. В конце концов пораженная область покрывается корками и начинается эпителизация. Системные проявления выражены в различной степени, однако нередко температура тела повышается до 39,4–40,6 °С и сохраняется на этом уровне 7–10 дней. Рецидивы герпетической экземы возникают при хронических атопических заболеваниях кожи. Причинами смерти служат глубокие физиологические расстройства (из-за потери жидкости, электролитов и белков через поврежденную кожу), проникновение вируса в головной мозг, а также вторичная бактериальная инфекция, возбудителями которой обычно являются стафилококки или стрептококки группы А. Дифференциальный диагноз проводят с вакцинальной экземой; против последнего заболевания говорит отсутствие контакта с вирусом осповакцины, а также групповое расположение везикул, как при герпесе. Подтверждением диагноза служат данные осмотра и посева жидкости из везикул.



Рис. 299.3. Герпетическая экзема (вариолиформное высыпание Капоши)

Герпетическое поражение глаз. Как первичный, так и рецидивирующий герпес может проявляться конъюнктивитом или кератоконъюнктивитом. Конъюнктива выглядит полнокровной и отекшей, однако гнойных выделений из глаза нет или они незначительны. При первичном герпесе обычно увеличиваются и становятся болезненными околоушные лимфатические узлы. У новорожденных и лиц со сниженным иммунитетом описаны катаракта, увеит и хориоретинит.

Поражение роговицы может быть поверхностным (древовидная язва) или глубоким (дисковидный кератит). Древовидный кератит патогномоничен для герпетического поражения глаз. Предварительный диагноз ставят по наличию на веках герпетических везикул, для окончательного диагноза необходимо выделить вирус. Местное применение глюкокортикоидов усугубляет герпетическое поражение глаз. Дифференциальный диагноз проводят с высококонтагиозным *эпидемическим кератоконъюнктивитом*, который вызывается несколькими серотипами аденовирусов, а также с энтеровирусным конъюнктивитом. Рецидивирующая герпетическая инфекция роговицы ведет к образованию рубцов и снижению зрения.

Генитальный герпес встречается, главным образом, у подростков и молодежи. Основным его возбудителем служит ВПГ типа 2, заражение обычно происходит при половом контакте.

Хотя возможны попадание вируса герпеса на половые органы с рук и аутоинокуляция, генитальный или ректальный герпес у ребенка служит основанием для чуткого и острожного расспроса, чтобы исключить изнасилование. От 10 до 25% случаев первичного генитального герпеса вызывается ВПГ типа 1. Большинство же случаев рецидивирующего герпеса обусловлено ВПГ типа 2. При первичном

генитальном герпесе, когда отсутствуют антитела к любому типу вируса, чаще наблюдаются увеличение регионарных лимфатических узлов, болезненное мочеиспускание и системные проявления, такие как лихорадка. У взрослых женщин везикулы и язвы могут покрывать вульву и влагалище, однако местом первичной локализации инфекции служит шейка матки. Рецидивы — обычное явление. Как первичный, так и рецидивирующий герпес часто протекает бессимптомно, однако вирус все равно выделяется и может заразить полового партнера или ребенка (во время прохождения по родовым путям). У мужчин герпетические везикулы и язвы обычно локализуются на головке или теле полового члена, а также на крайней плоти, изредка на мошонке. Генитальный герпес — это фактор риска ВИЧ-инфекции.

Герпетическая инфекция ЦНС. ВПГ имеет склонность к поражению ЦНС. Оба типа вируса могут вызывать менингоэнцефалит (как часть герпеса новорожденных). Течение первичного генитального герпеса, обычно вызванного ВПГ типа 2, может осложняться серозным менингитом. В СМЖ обнаруживается лимфоцитоз. От больных удается выделить вирус. Серозный менингит склонен к самоизлечению. ВПГ типа 1 — нетипичный возбудитель серозного менингита, однако он служит самой частой причиной смертельного спорадического энцефалита. Яркой чертой данного энцефалита является поражение лобных и теменных областей. Типичны лихорадка, периодическое помрачение сознания, головная боль, изменения личности, судорожные припадки, нарушения речи и очаговые неврологические расстройства. Без лечения летальность достигает 75%, а у выживших наблюдаются тяжелые остаточные явления. ВПГ вызывает большинство случаев рецидивирующего серозного менингита (менингит Молларе), что подтверждается обнаружением ДНК вируса в СМЖ с помощью ПЦР.

Герпетическая инфекция у лиц со сниженным иммунитетом. Необычно тяжелое течение герпетическая инфекция может принимать у целого ряда лиц, включая новорожденных; истощенных; детей со злокачественными опухолями и другими состояниями, которые требуют иммуносупрессивной терапии; больных СПИДом; больных с ожогами; больных с первичными иммунодефицитами, особенно теми, при которых в основном страдает клеточное звено иммунитета. У детей, получающих противоопухолевое лечение или подвергшихся трансплантации органов, риск тяжелой герпетической инфекции совпадает со временем максимального угнетения иммунитета. Наиболее часто встречается локальная и хроническая герпетическая инфекция полости рта или кожи и слизистой оболочки половых органов. В одних случаях наблюдаются типичные везикулы и язвы, в других — поражение прогрессирует с формированием обширных некротических болезненных эрозий либо возникают атипичные экзофитные образования, напоминающие бородавки. Реже встречается воспаление слизистых оболочек, эзофагит, проктит и пневмонит. Самая тяжелая форма — диссеминированная инфекция, вовлекающая печень, легкие, надпочечники и ЦНС, обычно служит результатом первичного герпеса у ребенка со сниженным иммунитетом. Заболевание напоминает сепсис: развивается лейкопения, гепатит, ДВС-синдром, лихорадка или гипотермия, при прогрессировании наступает смерть. Высыпания могут отсутствовать, ограничиваться слизистыми оболочками или быть широко распространенными, напоминая ветряную оспу. Данная форма герпетической инфекции сопровождается высокой летальностью даже при наличии лечения.

Перинатальный герпес. Матери большинства инфицированных новорожденных были больны герпесом на момент родов, причем примерно у 75% из них имелся ВПГ типа 2. Во время родов вирус выделяется в родовые пути у 0,2–0,4% женщин, при генитальном герпесе данный показатель возрастает до 1–2%. Вероятность заражения новорожденного можно предсказать по форме генитального герпеса у матери. При первичном и первом генитальном герпесе (отсутствие антител к выделяемому типу вируса) частота инфекции у новорожденных достигает 33–50%. При рецидивирующем герпесе у матери риск для новорожденного составляет лишь 1–3%. Только у 15–20% женщин, чьи дети заболели герпесом, в анамнезе есть указания на герпетическую инфекцию, и только у 25% беременных на момент родов имеются значимые признаки герпеса. По-видимому, кардиотокография повышает риск заражения, так, 40% новорожденных с герпесом во время родов на головку накладывали электроды.

Внутриутробное заражение герпесом происходит редко, приблизительно в 5% случаев. Около 10% новорожденных заражаются после родов, не только от матери, но и от близких, у которых ВПГ

(обычно типа 1) выделяется из герпетических везикул.

Перинатальная инфекция проявляется на первом месяце жизни, в 9% случаев в 1-й день, в 40% — в 1-ю неделю. Существует три основных разновидности: 1) локализованная инфекция кожи, глаза или полости рта; 2) герпетическая инфекция ЦНС; 3) диссеминированная инфекция. Локализованная инфекция кожи, глаза или рта, а также диссеминированная инфекция в среднем возникают через 5–6 дней после родов, а локализованная инфекция ЦНС — позднее, в среднем через 8–12. Отличительная особенность герпеса новорожденных — везикулы или язвы на коже (рис. 299.4), вначале имеются лишь у 30–43% детей; примерно у $^1/_3$ больных кожные высыпания не появляются. Симптомы поражения ЦНС (сонливость, плохое сосание, повышенная возбудимость, мышечная гипотония и судороги) обнаруживаются у 48–79% больных. В 7–14% случаев имеется лихорадка, в 5–19% — дыхательная недостаточность.



Рис. 299.4. Везикулы и пустулы на лице новорожденного с герпесом (*Kohl S.* Neonatal herpes simplex virus infection. Clin Perinatol 1997; 24: 129–50). См. также цветную вкладку

Особое внимание уделяют местам, на которые накладывались электроды для кардиотокографии (наличие пустул и везикул, устойчивых к антибиотикам), и глазам (признаки герпетического кератоконъюнктивита). Локализованная инфекция без лечения примерно в 70% случаев переходит в инфекцию ЦНС или становится диссеминированной. Необходимо сократить типичную задержку в 5–7 дней с постановкой диагноза герпеса новорожденных, если мы хотим улучшить его исход.

Герпес новорожденных следует предполагать у любого ребенка с подозрительными симптомами, чья мать или отец страдают или страдали генитальным герпесом. На герпес новорожденных также указывает сепсис с отсутствием реакции на антибиотики, особенно если он сочетается с тромбоцитопенией, повышенной активностью ферментов печени, ДВС или ранним развитием пневмонита; лимфоцитарный менингит, возникший без видимых причин; гепатит, возникший без видимых причин; появление без видимых причин на коже везикул и пустул. Такие новорожденные должны получать лечение по поводу предположительной герпетической инфекции.

Ребенка, родившегося с синдромом врожденной инфекции, особенно с везикулами или рубцами на коже, хориоретинитом, микрофтальмией и микроцефалией, необходимо обследовать на ВПГ, вирус varicella-zoster и других возбудителей врожденных инфекций.

Вероятность летального исхода, несмотря на лечение, возрастает при вовлечении ЦНС (6%) и при диссеминированной инфекции (31%). Летальность выше при развитии комы, ДВС-синдрома или пневмонита, а также у недоношенных. Риск осложнений у выживших повышают инфекция ЦНС или диссеминированная инфекция, судороги, ВПГ типа 2 и частые кожные рецидивы.

Таблица 299.1

Дифференциальная диагностика везикулярных высыпаний у новорожденных

Инфекционные причины	
ВПГ	*Aspergillus spp.*
Staphylococcus aureus	Вирус varicella-zoster
Pseudomonas spp.	ЦМВ
Haemophilus influenzae типа b	*Listeria monocytogenes*
Treponema pallidum	Стрептококки группы B
Candida spp.	
Неинфекционные причины	
Токсическая эритема	Герпес беременных
Пустулезный меланоз	Недержание пигмента
Потница	Волчаночный синдром
Леттерера–Сиве болезнь	Буллезный эпидермолиз
Пигментная крапивница	Эпидермолитический ихтиоз
Буллезный мастоцитоз	Акропустулез
Герпетиформный дерматит	Буллезный дерматит новорожденных
Пузырчатка	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. N Engl J Med 1989; 320: 1399–410; 1996; 334: 1591–7.

Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. Clin Perinatol 1997; 24: 725–50.

Круг дифференциально-диагностического поиска при везикулярных и язвенных высыпаниях у новорожденных довольно широк (табл. 299.1). Нередко даже опытный детский дерматолог не может оказать существенной помощи в диагностике наименее изученных из перечисленных синдромов.

Диагностика. Чтобы поставить диагноз, необходимо наличие любых двух из перечисленных критериев: 1) клиническая картина, согласующаяся с герпетической этиологией; 2) выделение вируса; 3) появление специфических антител; 4) обнаружение характерных клеток, гистологических изменений, антигена вируса либо вирусной ДНК в соскобах, СМЖ или биоптатах. Титр антител к ВПГ в СМЖ нарастает при герпетическом энцефалите, однако это происходит на поздних стадиях и пригодно лишь для ретроспективной диагностики. Серологические изменения (4-кратное нарастание титра антител или их появление) обычно происходят уже после решающего периода для диагностики и лечения. При рецидивах инфекции не всегда наблюдается диагностически значимое повышение титра антител. У новорожденных и лиц с выраженным снижением иммунитета антитела против первичной инфекции могут не вырабатываться. В настоящее время в продажу поступили тесты, позволяющие надежно различать антитела к ВПГ типа 1 и типа 2. Штаммы вируса обоих типов можно типировать с помощью разнообразных антигенных (ELISA, РИФ) и молекулярно-генетических методик. Штаммы ВПГ, которые не связаны эпидемиологически, всегда слегка отличаются на генном уровне, что показано рестрикционным анализом ДНК. С помощью данной методики можно подтвердить заражение одного человека от другого, а также доказать, что некоторые «внутрибольничные вспышки» на самом деле представляют собой случайное скопление несвязанных случаев — все это было бы очень полезно для консультирования и судебно-медицинской экспертизы, но, к сожалению, рестрикционный анализ ДНК доступен лишь для исследовательских лабораторий.

Анализ с помощью ПЦР СМЖ, а возможно и крови, имеет решающее значение в диагностике герпеса новорожденных, особенно при отсутствии кожных высыпаний. Чувствительность исследования СМЖ методом ПЦР составляет 75%. Серологические исследования плохо подходят для быстрой диагностики герпетической инфекции у новорожденных и более старших детей из-за присутствия материнских антител. МРТ у новорожденных с герпетической инфекцией ЦНС часто позволяет выявить изменения, свидетельствующие о герпетической этиологии. Исследование СМЖ методом ПЦР — это единственный практичный способ, за исключением биопсии мозга, выявить герпетический энцефалит вне периода новорожденности; чувствительность и специфичность ПЦР превышают 95%.

Лабораторные исследования. Микроскопия соскобов высыпаний, окрашенных по методу Тцанка, позволяет выявить многоядерные гигантские клетки и внутриядерные включения примерно в 50% случаев. Исследование соскобов на специфические антигены, например с помощью ELISA или РИФ, позволяют ускорить диагностику герпетической инфекции и различить два типа вируса. Вирус легко выделить из содержимого везикул и из мазков с конъюнктивы в течение 1–4 дней. В СМЖ вирус обнаруживается примерно у $^1/_3$ инфицированных новорожденных, однако при энцефалите у более старших детей это исследование обычно отрицательно. ПЦР позволяет выявить вирусную ДНК в СМЖ; положительный результат ПЦР делает ненужной биопсию мозга. Биопсия мозга показана для постановки окончательного диагноза и исключения устранимых причин, если ПЦР отрицательна. В настоящее время ПЦР на ВПГ доступна лишь в специализированных лабораториях.

Умеренный нейтрофилез возникает при остром герпетическом гингивостоматите, герпетической экземе и менингоэнцефалите. При менингоэнцефалите в СМЖ часто присутствуют эритроциты и повышено число лимфоцитов (обычно менее 100/мм^3, в отдельных случаях до 1000/мм^3); концентрация белка увеличена, а концентрация глюкозы обычно в норме, но может быть снижена. ЭЭГ и МРТ на ранних стадиях энцефалита могут показывать повреждение теменных долей. КТ на ранних стадиях в норме, но позднее и при ней выявляются патологические изменения. Системная герпетическая инфекция часто сопровождается тромбоцитопенией и повышенным уровнем ферментов печени.

Лечение. Основой лечения герпеса остается ацикловир — 9-[-2-гидроксиэтоксиметил]-гуанидин, аналог пуриновых нуклеозидов. Вирусная тимидинкиназа фосфорилирует ацикловир, который затем трифосфорилируется клеточными ферментами и действует как ингибитор вирусной ДНК-по-

лимеразы и терминатор цепи ДНК. Штаммы ВПГ, лишенные тимидинкиназы, устойчивы к ацикловиру.

Лечение генитального герпеса упростили два недавно лицензированных противогерпетических препарата для приема внутрь. Валацикловир, предшественник ацикловира, и фамцикловир, предшественник пенцикловира, имеют отличную биодоступность при приеме внутрь (55–80%) и в организме превращаются в ацикловир и пенцикловир соответственно. Как и ацикловир, пенцикловир фосфорилируется вирусной тимидинкиназой, а затем клеточными ферментами до трифосфата — активного вещества. Благодаря высокой адсорбции из ЖКТ эти препараты можно принимать реже, чем ацикловир. Однако простоте использования противостоит высокая стоимость по сравнению с генерическим ацикловиром. Продолжающиеся испытания фамцикловира у лиц со сниженным иммунитетом показали, что более высокие дозы позволяют достичь того же уровня в крови, который дает внутривенное введение ацикловира, что позволяет проводить лечение и профилактику более тяжелых форм герпетической инфекции перорально.

ВПГ может быть устойчив к ацикловиру, в основном это встречается у лиц со сниженным иммунитетом, которых лечили длительными или множественными прерывистыми курсами ацикловира. Если, несмотря на лечение ацикловиром, герпетическая инфекция у человека со сниженным иммунитетом не излечивается или прогрессирует, вирус следует направить в специализированную лабораторию для исследования чувствительности. Пока не получен результат лабораторного исследования (резистентностью к ацикловиру считается подавляющая концентрация выше 2 мкг/мл), лучшая тактика — введение фоскарнета внутривенно по 40 мг/кг каждые 8 ч. У фоскарнета имеются серьезные побочные эффекты в виде азотемии, электролитных нарушений, анемии и гранулоцитопении. У детей фоскарнет не используется. При почечной недостаточности дозы ацикловира и фоскарнета снижают.

Местное лечение ацикловиром герпеса полости рта и генитального герпеса укорачивает период выделения вируса, но мало влияет на симптомы, а потому не рекомендуется.

При герпетическом кератите обычно эффективно местное использование трифлуридина, видарабина и идоксуридина, но ни один из них не снижает частоту рецидивов. Глюкокортикоиды при местном применении усугубляют поражение глаз, поэтому их можно использовать лишь в комбинации с противовирусными средствами.

Дети и подростки с рецидивирующим генитальным герпесом или герпесом полости рта нередко испытывают психологические затруднения; большую пользу в таких случаях приносят беседы с врачом или психологом.

Герпес кожи и слизистых оболочек. Детям с герпетическим стоматитом (в пределах 72 ч от появления высыпаний) назначают ацикловир внутрь по 15 мг/кг 5 раз в сутки (максимальная доза 1 г/сут) в течение 7 дней. При первичном герпесе состояние больных значительно улучшается, поскольку ослабляется слюнотечение, отек губы, боль, облегчается прием жидкости и пищи, кроме того высыпания исчезают быстрее. При рецидивах герпеса прием ацикловира дает скромные результаты.

Очень важны симптоматическое лечение и поддержка. Полость рта следует промывать раствором цетилпиридиния хлорида 1:4000 или бензалкония хлорида 1:1000. Местные анестетики, такие как вязкий раствор лидокаина или таблетки бензокаина, использовать не следует, поскольку они лишают чувствительности часть рта и повышают риск повреждения слизистой оболочки ребенком. Чтобы увеличить прием жидкости и пищи, напитки и блюда выбирают согласно пожеланиям ребенка. Если ребенок от всего отказывается, его часто удается уговорить принимать ледяные жидкости или полужидкую пищу. Герпетическая экзема и стоматит могут приводить к выраженному обезвоживанию, шоку и гипопротеинемии, особенно у грудных детей, поэтому их лечение должно включать внутривенное введение воды, электролитов и белков.

Ацикловир не влияет на связанную с герпетической инфекцией полиморфную экссудативную эритему. Подавление герпетической инфекции (например, генитального герпеса) с помощью химиопрофилактики предупреждает рецидивы полиморфной экссудативной эритемы.

Хорошие результаты при герпетическом панариции и ректальном герпесе, как первичных, так и рецидивирующих, дает прием ацикловира внутрь.

Генитальный герпес. У больных первичным генитальным герпесом, которые получали ацикловир внутрь, существенно уменьшились боль и зуд, быстрее образовывались корочки, сократилась про-

должительность выделения вируса, реже появлялись новые высыпания по сравнению с контрольной группой. У больных с рецидивирующим генитальным герпесом, которые получали ацикловир внутрь, быстрее прекращалось выделение вируса и очаги заживали быстрее. Лечение первичного герпеса не предупреждает рецидивов. Тем не менее ежедневный профилактический прием ацикловира способен сократить число рецидивов и может применяться при частых или тяжелых рецидивах.

При первичном генитальном герпесе в старшем подростковом и взрослом возрасте рекомендуется применять валацикловир (по 1 г 2 раза в день внутрь на протяжении 7–10 дней) или фамцикловир (по 250 мг 3 раза в день внутрь на протяжении 7–10 дней). Такой же эффективностью обладает ацикловир по 200 мг 5 раз в день внутрь. При рецидивах генитального герпеса одинаково эффективны валацикловир (по 500 мг 2 раза в день внутрь на протяжении 5 дней), фамцикловир (по 125 мг 2 раза в день внутрь на протяжении 5 дней) и ацикловир (по 400 мг 3 раза в день или по 200 мг 5 раз в день внутрь). У больных с 6 рецидивами в год и более ежедневная подавляющая терапия уменьшает частоту рецидивов на 75%. Для старших подростков и взрослых рекомендуются следующие режимы подавляющей терапии: фамцикловир (по 125 или 250 мг 2 раза в день внутрь), валацикловир (500 или 1000 мг однократно в сутки внутрь) и ацикловир (по 400 мг 2–3 раза в день внутрь). Доза ацикловира для детей с первичным генитальным герпесом составляет 10–20 мг/кг/прием 4 раза в сутки внутрь и не должна превышать дозировок для взрослых. Детских дозировок валацикловира и фамцикловира не разработано.

Уменьшить боль при генитальном герпесе помогают сидячие ванны. Местные подсушивающие средства тормозят заживление и могут способствовать вторичной инфекции. При необходимости можно назначать анальгетики системно. Антибиотики показаны лишь при вторичных бактериальных инфекциях.

Инфекция ЦНС и диссеминированная инфекция. Препаратом выбора при герпетическом энцефалите считается ацикловир, который по 10 мг/кг вводят в виде часовой инфузии каждые 8 ч в течение 12–21 дня. Ацикловир хорошо переносится. Наилучшие результаты дает раннее начало лечения. Прогноз лучше у больных до 30 лет и тех, у кого расстройства сознания ограничились спутанностью. Симптоматическое лечение, направленное на то, чтобы снизить ВЧД, подавить судорожную активность и улучшить функцию дыхания, требует условий отделения интенсивной терапии и должно проводиться группой опытных специалистов.

При герпетической инфекции у лиц со сниженным иммунитетом рекомендуется использовать ацикловир (до 5–10 мг/кг вводится внутривенно в течение часа; введения повторяют каждые 8 ч; длительность лечения зависит от реакции на него). При тяжелой и диссеминированной инфекции дозы увеличивают. При локализованном поражении кожи и слизистых оболочек дозы можно уменьшить. Как только достигнуто улучшение, следует перейти на прием ацикловира внутрь. На период максимальной иммуносупрессии больным с антителами к ВПГ (подвергшимся трансплантации органов или костного мозга либо получающим индукционную химиотерапию по поводу лейкоза, лимфомы или солидной опухоли) можно назначить ацикловир внутрь по той же схеме, которая применяется для профилактики рецидивов генитального герпеса. Больным с иммуносупрессией (например, СПИД или первичный иммунодефицит) и частыми рецидивами герпеса положительные результаты приносит длительный прием противовирусных препаратов внутрь. Детям со сниженным иммунитетом нельзя назначать валацикловир из-за тяжелых побочных эффектов.

Перинатальные инфекции. Как и при других тяжелых формах герпетической инфекции препаратом выбора служит ацикловир по 20 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 14–21 дня. Такие высокие дозы ацикловира могут вызвать нейтропению. Новорожденных с герпетической инфекцией следует помещать в отделение интенсивной терапии, чтобы наблюдать за признаками диссеминированной инфекции и инфекции ЦНС, контролировать дыхание, бороться с судорожными припадками и поддерживать функцию жизненно важных органов. По предварительным данным, при герпетическом энцефалите новорожденным требуется длительное лечение (более 21 дня), пока результаты ПЦР со СМЖ не станут отрицательными. Предварительные данные свидетельствуют, что ежедневный прием ацикловира внутрь (по 300 мг/м^2 3 раза в день) подавляет частые рецидивы герпеса кожи, связанные с плохим прогнозом, однако воздействие такого лечения на инфекцию

ЦНС и отдаленный прогноз не доказано. После отмены подавляющей терапии часто возникает рецидив. Длительное лечение приводит к нейтропении, в редких случаях — к возникновению устойчивого к ацикловиру штамма вируса.

Прогноз. Первичная локализованная герпетическая инфекция у больного без сопутствующих заболеваний обычно заканчивается самостоятельно в течение 1–2 нед. Летальность высока у новорожденных с диссеминированным герпесом и у более старших грудных детей с тяжелыми нарушениями иммунитета или истощением. При менингоэнцефалите прогноз, касающийся жизни и тяжелых необратимых последствий, осторожный. Ранняя диагностика и своевременное лечение улучшают прогноз. Возможны частые рецидивы, однако обычно они приводят лишь к временным неудобствам, за исключением герпетической инфекции глаз, которая может вызвать рубцевание роговицы и слепоту. Рецидивирующий герпес у лиц с нарушенным иммунитетом представляет собой серьезную проблему. Рецидивы генитального герпеса могут причинять серьезные неудобства и обусловливать психологические проблемы. Наиболее значимым осложнением всех разновидностей генитального герпеса у женщины служит заражение ее новорожденного ребенка.

Профилактика. Приема ацикловира в периоды высокого риска у больных со сниженным иммунитетом и постоянный прием ацикловира у больных с часто рецидивирующим генитальным герпесом или герпесом полости рта существенно снижает частоту рецидивов. Прием ацикловира перед действием известного провоцирующего фактора, например солнечного облучения, обычно предотвращает рецидив.

Распространение герпетической инфекции можно остановить обычными санитарно-противоэпидемическими мероприятиями. Высыпания на коже, руки и слизистые оболочки должны быть надежно закрыты. Борцы с подозрением на герпес кожи должны отстраняться от тренировок и соревнований до исчезновения высыпаний. Маты в залах для борьбы должны очищаться хлорированным раствором, по меньшей мере, ежедневно. Лица с герпетическим панарицием или открытыми везикулами не должны ухаживать за детьми с иммунодефицитами или хроническими заболеваниями кожи, которые предрасполагают к тяжелой герпетической инфекции. Если у ребенка есть активные герпетические высыпания, но их можно прикрыть, ребенка не следует отстранять от посещений школы или дошкольного учреждения.

Проводятся активные исследования, направленные на создание вакцины против герпеса. Герпес удается предотвратить у некоторых животных путем введения живого аттенуированного вируса, изолированной ДНК или субъединичной вакцины.

Некоторые вакцины на основе очищенных гликопротеидов ВПГ обладают антигенными для людей свойствами, однако эффективность их согласно клиническим испытаниям непостоянна.

Акушерские аспекты генитального герпеса. Основные цели акушерской помощи женщине с генитальным герпесом — смягчение симптомов у матери и снижение риска заражения новорожденного. У всех женщин, обратившихся за акушерской помощью, необходимо получать правдивые сведения о генитальном герпесе.

Ацикловир нельзя назначать беременным, за исключением тех случаев, когда польза от его применения превосходит возможный риск для плода. Наблюдение за более чем 600 женщинами, получавшими ацикловир во время беременности, не зафиксировало ни повышенной частоты пороков, ни появления необычных пороков, однако численность данной группы слишком мала, чтобы выявить редкие тератогенные эффекты. Четко известно, что при первичном герпесе у беременных увеличен риск угрожающей жизни диссеминированной инфекции, поэтому при первых признаках диссеминации необходимо начать внутривенное введение ацикловира.

Если к началу родов имеются проявления первичного, первого эпизода или рецидивирующего герпеса, то и ААП, и Американская коллегия акушеров и гинекологов рекомендуют кесарево сечение (бокс 299.1). Необходимость кесарева сечения при рецидиве герпеса подверглась сомнению. Если принять во внимание низкую вероятность герпеса новорожденного в случае рецидивирующего герпеса у матери, то на каждый предотвращенный случай неблагоприятного исхода для новорожденного будет выполнено почти 1600 ненужных кесаревых сечений, потрачено 2,5 млн долларов, кроме того, число дополнительных летальных исходов у матерей может превысить число предотвращенных летальных исходов у новорожденных.

◆ **Бокс 299.1.** Ведение ребенка, рожденного от матери с активным генитальным герпесом

Первичный герпес или первый эпизод герпеса у матери

Кесарево сечение в пределах 24 ч (предпочтительно 4 ч) от излития околоплодных вод

Посев отделяемого из глаз, носа, рта, а также мочи и кала в течение 48 ч

Если хотя бы один из посевов положителен или имеются признаки герпеса новорожденного, назначить ацикловир*

Рождение через естественные родовые пути неизбежно

Посев отделяемого из глаз, носа, рта, а также мочи, кала и СМЖ

Лечение ацикловиром

Рецидивирующий герпес, активный на момент родов

Кесарево сечение в пределах 24 ч (предпочтительно 4 ч) от излития околоплодных вод

Посев отделяемого из глаз, носа, рта, а также мочи и кала в течение 48 ч

Если хотя бы один из посевов положителен или имеются признаки герпеса новорожденных, назначить ацикловир*

Рождение через естественные родовые пути неизбежно

Посев отделяемого из глаз, носа, рта, а также мочи, кала и СМЖ

Если хотя бы одни из посевов положителен или имеются симптомы герпеса, начать лечение ацикловиром*

* Если ребенка следует лечить ацикловиром, показаны анализ СМЖ, ее посев и исследование на ДНК вируса герпеса с помощью ПЦР.

Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. Clin Perinatol 1997; 24: 129–50.

Если на момент родов высыпаний нет, роды можно вести через естественные родовые пути. У женщин с рецидивирующим генитальным герпесом в анамнезе, у которых явных проявлений герпеса на момент родов нет, некоторые специалисты предлагают брать посевы у матери и ребенка, однако эта точка зрения разделяется не всеми. Если к моменту родов получен положительный результат посевов на ВПГ, большинство специалистов рекомендуют взять посевы у новорожденного (из глаз, рта, а также посевы мочи и кала) через 24–48 ч после родов; если хотя бы один из посевов окажется положительным или у ребенка появится любой признак герпетической инфекции, ему назначают ацикловир на 4 нед.

Согласно предварительным данным, назначение ацикловира незадолго до родов беременной с генитальным герпесом в анамнезе уменьшает выделение вируса и потребность в кесаревом сечении. Стратегия профилактического назначения ацикловира беременным нуждается в дополнительных доказательствах, прежде чем ее можно будет широко рекомендовать.

Первичный и первый генитальный герпес, по-видимому, несколько увеличивают риск самопроизвольного аборта, а также на 30–50% повышают риск преждевременных родов. Генитальная инфекция редко приводит к врожденному герпесу.

Если роды у женщины с активным первичным или первым герпесом по недосмотру проведены через естественные родовые пути, посевы мазков из глаз и рта, а также посевы мочи, кала или СМЖ ребенка положительны, параметры СМЖ выходят за границы нормы или в первые 4 нед. жизни появился любой симптом герпетической инфекции, лечение ацикловиром обязательно (см. бокс 299.1). Многие специалисты советуют предупреждающее назначение ацикловира после родов в этих обстоятельствах из-за высокой вероятности герпеса новорожденного, несмотря на то что отсутствуют данные о снижении его частоты, а несколько описаний случаев показали отсутствие результата от раннего лечения новорожденного.

Защитная роль кесарева сечения неабсолютна; так, 20–30% детей с герпесом новорожденных появились на свет благодаря кесареву сечению. Таким образом, у всех детей, чьи матери страдают первичным герпесом или первым эпизодом генитального герпеса, необходимо в первые 48 ч жизни взять посевы; следует также наблюдать за появлением симптомов герпеса, независимо от способа родоразрешения.

Большинство женщин, которые родили ребенка с герпетической инфекцией, не знают о наличии у себя инфекции; на момент родов симптомы у них, как правило, отсутствуют. Кроме того, на момент родов клинически трудно определить разновидность генитального герпеса — рецидив, тяжелый первичный герпес либо первый эпизод. В будущем, возможно, у таких женщин и их партнеров будет определяться наличие типоспецифических антител, а для выявления генитального герпеса будут

использоваться ускоренные методы определения вирусных антигенов или ПЦР.

Литература

Chen Y., Scieux C., Garrait V. et al. Resistant herpes simplex virus type 1 infection: An emerging concern after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2000; 31: 927–35.

Corey L., Langenberg A., Ashley R. et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV–2 infection. Two randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 331–40.

Kimberlin D. W., Lin C.-Y., Jacobs R. F. et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 2001; 108: 230–8.

Kimberlin D. W., Lin C.-Y., Jacobs R. F. et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. Pediatrics 2001; 108: 223–9.

Kohl S. Herpes simplex infections in newborn infants. Semin Pediatr Infect Dis 1999; 10: 154–60.

Wald A., Zeh J., Selke S. et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. N Engl J Med 2000; 342: 844–50.

Глава 300

Вирус varicella-zoster

Мартин Дж. Майерс (Martin G. Myers), Лоуренс Р. Стэнберри (Lawrence R. Stanberry), Джейн Ф. Сьюворд (Jane F. Seward)

Вирус varicella-zoster вызывает первичную, латентную и рецидивирующую инфекцию. Первичная инфекция проявляется в виде ветряной оспы и приводит к возникновению пожизненной латентной инфекции, локализующейся в клетках чувствительных нервных ганглиев. Реактивация латентной инфекции приводит к herpes zoster (опоясывающему лишаю). Ветряная оспа у детей обычно протекает нетяжело, однако даже у детей без сопутствующих заболеваний может сопровождается высокой частотой осложнений и смертностью; частота осложнений и смертность также повышены у подростков, взрослых и больных с нарушениями иммунитета; ветряная оспа предрасполагает к тяжелым инфекциям, вызванным стрептококками группы А и *Staphylococcus aureus*. Ветряную оспу и опоясывающий лишай можно лечить противовирусными средствами. Инфекцию можно предупредить путем иммунизации живой аттенуированной вакциной против вируса varicella-zoster. Ветряная оспа у беременных может протекать тяжело, изредка она вызывает характерный синдром внутриутробной патологии. У новорожденных ветряная оспа протекает тяжело и может угрожать жизни.

Этиология. Вирус varicella-zoster представляет собой нейротропный человеческий вирус, сходный с ВПГ, который тоже принадлежит к α-герпесвирусам. Данные вирусы имеют суперкапсид. Геном представляет собой двухцепочечную ДНК, которая кодирует более 70 белков, включая белки, против которых направлен клеточный и гуморальный иммунитет.

Эпидемиология. До введения в практику вакцины (1995 г.) ветряная оспа была заразной инфекцией, охватывающей почти все детское население в США. Большинство детей заражалось до 15-летнего возраста, из взрослых восприимчивыми оставались менее 5%. Ежегодные эпидемии ветряной оспы возникали зимой и весной и служили причиной приблизительно 4 млн случаев заболевания, 11 000 госпитализаций и 100 смертей каждый год. У грудных детей, взрослых и лиц с нарушениями иммунитета ветряная оспа протекает тяжелее и чаще сопровождается осложнениями и летальным исходом. Частота передачи вируса varicella-zoster среди совместно проживающих восприимчивых людей составляет 65–86%, при менее тесных контактах (например, среди одноклассников) частота передачи ниже. Больные ветряной оспой становятся заразными за 24–48 ч до появления сыпи, остаются таковыми до тех пор, пока везикулы не покроются корочками — обычно 3–7 дней после появления сыпи. Восприимчивые дети могут заразиться ветряной оспой также при тесном прямом контакте с взрослым или ребенком, который страдает опоясывающем лишаем. В областях, где охват вакцинацией умеренный или высокий, заболеваемость ветряной оспой существенно снизилась. У иммунизированных детей ветряная оспа (так называемая *рецидивирующая*), как правило, протекает очень легко.

Поскольку опоясывающий лишай представляет собой реактивацию латентного вируса varicella-zoster, он редко встречается у детей и ему несвойственны сезонные колебания заболеваемости.

Риск заболеть опоясывающим лишаем у лиц, перенесших ветряную оспу, составляет 10–15%, причем 75% случаев возникает после возраста 45 лет. Опоясывающий лишай крайне редок у детей до 10 лет, за исключением инфицированных внутриутробно или в первый год жизни. У детей опоясывающий лишай обычно протекает легче, чем у взрослых, и реже сопровождается постгерпетической невралгией. Тем не менее у ВИЧ-инфицированных детей и у детей, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу злокачественных опухолей или других заболеваний, опоясывающий лишай возникает чаще, порой неоднократно, и протекает тяжело.

Патогенез. Вирус varicella-zoster передается с секретом дыхательных путей и отделяемым из высыпаний на коже; механизм передачи аэрогенный или контактный. Если вирус проникает через дыхательные пути, возникает первичная инфекция (ветряная оспа). На протяжении инкубационного периода (10–21 день) вирус размножается в дыхательных путях, затем возникает краткая бессимптомная виремия. Во время второй виремической фазы появляются широко распространенные кожные высыпания. Вирус переносится мононуклеарами крови, что приводит к появлению новых высыпаний в течение 3–7 дней. В конце инкубационного периода вирус varicella-zoster также переносится обратно в слизистую оболочку дыхательных путей, что делает больного заразным еще до появления сыпи. Иммунный ответ ограничивает размножение вируса и облегчает выздоровление. Нарушения иммунитета у детей, особенно клеточного, сопровождаются непрерывным размножением вируса, которое приводит к поражению легких, печени, головного мозга и других органов.

Вирус varicella-zoster вызывает латентную инфекцию в клетках чувствительных нервных ганглиев у всех, кто перенес первичную инфекцию. Последующая реактивация латентной вирусной инфекции приводит к опоясывающему лишаю — везикулярной сыпи, локализация которой обычно соответствует дерматому. Гистопатология пораженной кожи при ветряной оспе и опоясывающем лишае идентична, в обоих случаях имеется инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster. Ветряная оспа вызывает формирование гуморального и клеточного иммунитета, который обладает высокой протективностью против реинфекции с клиническими проявлениями. Подавление клеточного иммунитета к вирусу varicella-zoster сопровождается повышенным риском реактивации вируса и появления опоясывающего лишая.

Клинические проявления. Ветряная оспа представляет собой острое лихорадочное заболевание с сыпью, которое широко распространено среди неиммунизированных детей. Тяжесть заболевания варьирует, однако обычно оно склонно к самоизлечению. Ветряная оспа может сопровождаться серьезными осложнениями, включая бактериальную суперинфекцию, пневмонию, энцефалит, нарушения свертывания крови, врожденную инфекцию и угрожающую жизни перинатальную инфекцию. Опоясывающий лишай, который у детей редок, вызывает местные симптомы поражения кожи, но у больных с нарушениями иммунитета может привести к диссеминированной инфекции.

Ветряная оспа. Заболевание обычно проявляется через 14–16 дней после заражения, однако инкубационный период может колебаться от 10 до 21 дня. Бессимптомное течение наблюдается редко, практически у всех заразившихся восприимчивых детей возникает сыпь, тем не менее заболевание может ограничиваться лишь несколькими высыпаниями. Продромальные симптомы чаще наблюдаются у детей старшего возраста. Лихорадка, недомогание, отсутствие аппетита, головная боль и (изредка) несильная боль в животе могут появляться за 24–48 ч до сыпи. Температура тела, как правило, повышается умеренно — до 37,8–38,9 °С, но может достигать 41,1 °С. Лихорадка и другие системные симптомы сохраняются первые 2–4 дня от появления сыпи.

Сыпь обычно сначала появляется на волосистой части головы, лице или туловище. Первичный элемент состоит из сильно зудящего гиперемированного пятна, которое превращается в папулу, а затем в везикулу с прозрачной жидкостью. Через 24–48 ч содержимое везикул мутнеет и в центре их возникает вдавление. В то время как начальные элементы покрываются корочками, появляются новые высыпания на туловище и конечностях; одновременное присутствие высыпаний на разных стадиях развития — характерная черта ветряной оспы (рис. 300.1). Сыпь преимущественно локализуется на туловище или в проксимальных отделах конечностей, в отличие от натуральной оспы, при которой сыпь наиболее выражена на лице и дистальных участках конечностей. Часто встречают язвы на слизистой оболочке рта и глотки, а также влагалища. У многих детей наблюдаются везику-

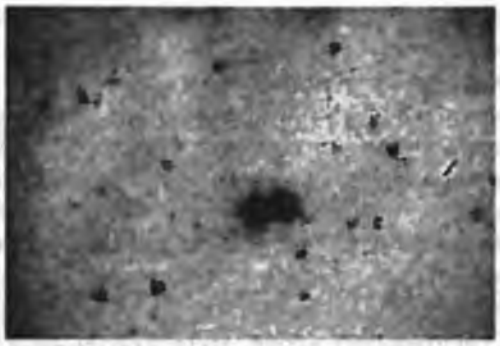


Рис. 300.1. Кожная сыпь при ветряной оспе. Одновременное присутствие элементов — пятна, папулы и везикулы — на разных стадиях развития. (Фото любезно предоставлено P. F. Lucchesi.) См. также цветную вкладку

лярные высыпания на веках и конъюнктивах, однако поражение роговицы и тяжелое поражение глаз встречаются редко. Число высыпаний при ветряной оспе в среднем около 300, тем не менее здоровые дети могут иметь менее 10 высыпаний или более 1500. При вторичном распространении инфекции среди совместно проживающих и у детей старшего возраста число высыпаний обычно выше и новые высыпания могут появляться в течение более длительного времени. Экзантема более широко распространяется у детей с кожными заболеваниями, такими как экзема или недавние солнечные ожоги. Гипо- или гиперпигментация в местах высыпаний у некоторых детей сохраняется в течение нескольких дней или недель, выраженное рубцевание нехарактерно, кроме случаев вторичного инфицирования высыпаний.

Дифференциальная диагностика ветряной оспы включает везикулярную сыпь, вызванную другими возбудителями, такими как ВПГ, энтеровирусы, *Staphylococcus aureus*; лекарственные реакции; контактный дерматит; укусы насекомых. До того как была уничтожена натуральная оспа, именно с этим заболеванием чаще всего путали тяжелую ветряную оспу.

«Рецидивирующая» ветряная оспа. Вакцинация предотвращает 95% случаев типичной ветряной оспы и 70–90% всех форм инфекции. Среди иммунизированных детей может часто возникать бессимптомная инфекция, вызванная вирусом дикого типа. Ветряная оспа у иммунизированных — это инфекция, вызванная вирусом varicella-zoster дикого типа, при которой сыпь появилась не ранее 42-го дня после вакцинации. Сыпь, появившаяся в течение 2 нед. после вакцинации, чаще всего вызвана вирусом varicella-zoster дикого типа; сыпь, возникшая через 2–6 нед. после вакцинации, может быть обусловлена как диким, так и вакцинным штаммом. Сыпь при «рецидивирующей» ветряной оспе нередко атипичная, преимущественно пятнисто-папулезная, везикулы встречаются редко, лишь примерно в 6% случаев, заболевание чаще всего протекает легко, сыпь имеется менее чем у 50% больных, температура тела слегка повышается или остается нормальной. Детей с «рецидивирующей» ветряной оспой следует считать заразными и не допускать их в школу до тех пор, пока везикулы не покроются корочками или, если везикул нет, пока новые высыпания не перестанут появляться. Доказана передача возбудителя при «рецидивирующей» ветряной оспе среди лиц, проживающих совместно с больным, а также посещающих дошкольные учреждения или школы.

Прогрессирующая ветряная оспа. Прогрессирующая ветряная оспа с вовлечением внутренних органов, коагулопатией, тяжелым геморрагическим синдромом и непрерывным появлением новых высыпаний — грозное осложнение первичной инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster. Предвестниками этой формы инфекции у подростка или взрослого без сопутствующих заболеваний, ребенка с нарушениями иммунитета, беременной или новорожденного могут быть сильная боль в животе и появление везикул с геморрагическим содержимым. Наиболее высок риск прогрессирующей ветряной оспы у детей с врожденной недостаточностью клеточного иммунитета или со злокачественными опухолями, особенно если во время инкубационного периода больной получал противоопухолевую химиотерапию и абсолютное число лимфоцитов у него составляет менее 500 в 1 мм^3. При изучении большого числа случаев выяснилось, что смертность у детей, которые заразились вирусом varicella-zoster во время лечения злокачественной опухоли и не получали противовирусных средств, составляет 7%. Все летальные исходы, обусловленные ветряной оспой, наступили в течение 3 сут после того, как была диагностирована ветряночная пневмония. Дети, которые заразились вирусом varicella-zoster после трансплантации органов, тоже входят в группу риска прогрессирующей ветряной оспы. Считается, что у детей, которые длительно получают низкие дозы глюкокортикоидов, риск тяжелой ветряной оспы не повышен, однако

у больных, получающих высокие дозы глюкокортикоидов, а также ингаляционные глюкокортикоиды, случаи прогрессирующей ветряной оспы зарегистрированы. У ВИЧ-инфицированных детей описаны необычные проявления ветряной оспы, включая уникальные высыпания с формированием гиперкератоза и появление новых высыпаний в течение недель или месяцев.

Ветряная оспа у новорожденных. Смертность среди новорожденных особенно велика, если беременная или мать заражается ветряной оспой незадолго до родов или сразу после них. Роды в течение недели до или после начала ветряной оспы у матери приводят к тому, что у новорожденного тоже развивается ветряная оспа, которая может оказаться тяжелой. Инфекция начинается внутриутробно, однако клинические проявления у ребенка нередко возникают только после родов. Риск для новорожденного определяется количеством материнских антител к вирусу varicella-zoster, приобретенных трансплацентарно. Если интервал между ветряной оспой у беременной и родами составляет 1 нед. и более, новорожденный, по всей вероятности, трансплацентарно получит достаточное количество антител к вирусу varicella-zoster, чтобы ослабить инфекцию. Если же интервал менее 1 нед., у новорожденного вряд ли создастся протективный титр антител и ветряная оспа у него может протекать крайне тяжело.

Рекомендации, касающиеся иммуноглобулина против вируса varicella-zoster, касаются риска для новорожденного. Новорожденные, у матерей которых ветряная оспа развилась в срок от 5 дней перед родами до 2 дней после них, должны получить один флакон иммуноглобулина. Хотя, несмотря на введение иммуноглобулина против вируса varicella-zoster, ветряная оспа новорожденных может развиться примерно у 50% из этих новорожденных, она обычно легкая. Каждый недоношенный, рожденный матерью в активный период ветряной оспы, должен получить иммуноглобулин против вируса varicella-zoster. Если заражение ветряной оспой произошло в перинатальный период, она может угрожать жизни, поэтому показано лечение ацикловиром (по 10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч). Ветряная оспа у новорожденного, чья мать восприимчива к вирусу varicella-zoster, также может возникнуть вследствие заражения после родов, однако частота осложнений через неделю после рождения резко снижается. Грудные дети, заразившиеся ветряной оспой вне больницы, у которых заболевание протекает тяжело, особенно если развились такие осложнения, как пневмония, гепатит или энцефалит, также должны получать ацикловир (по 10 мг/кг внутривенно каждые 8 ч).

Синдром врожденной ветряной оспы. Если беременная заражается ветряной оспой, инфекция передается плоду примерно в 25% случаев, хотя и не у каждого инфицированного плода заболевание проявляется клинически. Тем не менее эмбриопатия, вызванная вирусом varicella-zoster, поражает до 2% плодов, матери которых перенесли ветряную оспу в течение первых 20 нед. беременности. Период наивысшего риска для плода соответствует гестационному периоду, во время которого происходит основное развитие и иннервация зачатков конечностей и созревание глаз. У плодов, инфицированные на 6–12-й неделе беременности в наибольшей степени страдает развитие конечностей; у плодов, инфицированных на 16–20-й неделе, могут поражаться глаза и головной мозг. Кроме того, вирусное поражение симпатических волокон в шейном и пояснично-крестцовом отделах спинного мозга может привести к различным проявлениям, таким как синдром Горнера и дисфункция сфинктеров мочеиспускательного канала и заднего прохода. Большинство характерных проявлений может быть отнесено на счет вирусного повреждения нервной системы, хотя нет очевидных объяснений тому, что при синдроме врожденной ветряной оспы преимущественно поражаются определенные участки тела. Характерные изменения главным образом вовлекают кожу, конечности, глаза и головной мозг (бокс 300.1). Характерные кожные изменения представляют собой зигзагообразные рубцы и часто распределяются по дерматомам. Рубцы могут представлять собой остаточные кожные явления инфекции чувствительных нервов, вызванной вирусом varicella-zoster, аналогичной опоясывающему лишаю. Вирус может выбирать ткани, находящиеся на стадии быстрого развития, такие как зачатки конечностей. Это может привести к укорочению и деформации одной и более конечностей (рис. 300.2). Часто атрофическую конечность покрывают рубцы. Остальная часть торса может выглядеть совершенно нормальной. С другой стороны, аномалии кожи и конечностей могут полностью отсутствовать, при этом у ребенка имеется катаракта или аплазия головного мозга. Изредка внутри микроцефалического черепа вы-



Рис. 300.2. Новорожденный с синдромом врожденной ветряной оспы. Тяжелая деформация обеих ног и характерные рубцы в левой части живота

◆ **Бокс 300.1.** Характерные признаки синдрома врожденной ветряной оспы

Поражение чувствительных нервов
- Зигзагообразные рубцы на коже
- Гипопигментация

Повреждение глазного стебелька и капсулы хрусталика
- Микрофтальмия
- Катаракта
- Хориоретинит
- Атрофия зрительного нерва

Повреждение головного мозга/энцефалит
- Микроцефалия
- Гидроцефалия
- Кальцинаты
- Аплазия головного мозга

Повреждение шейного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга
- Гипоплазия конечности
- Моторные и сенсорные нарушения
- Отсутствие сухожильных рефлексов
- Анизокория
- Синдром Горнера
- Дисфункция сфинктера заднего прохода/мочеиспускательного канала



Рис. 300.3. МРТ новорожденного с энцефалитом, вызванным синдромом врожденной ветряной оспы. Внутриутробная инфекция возникла примерно за 3 мес. до родов и сопровождалась обширным некрозом полушарий головного мозга. Томограмма сделана в положении новорожденного на спине, поэтому в нижележащей затылочной области имеется жидкость/граница раздела жидкости (*A*). Видны также гидроцефалия (*C*) и кальцификаты в базальных ганглиях (*D*). «Дефект черепа» (*B*) представляет собой артефакт, вызванный тем, что в вене скальпа находится металлическая игла

являются кальцификаты (рис. 300.3). При гистологическом исследовании головного мозга обнаруживают очаги некроза в коре и прилежащем белом веществе мозга, переходящие на мягкие мозговые оболочки.

У многих детей с тяжелыми проявлениями синдрома врожденной ветряной оспы имеются выраженные неврологические расстройства, в то же время развитие детей с изолированными стигмами, которые поддаются лечению, проходит нормально. Если при ветряной оспе новорожденных противовирусное лечение начато своевременно, прогноз хороший.

Диагностика синдрома врожденной ветряной оспы основана, главным образом, на сведениях о ветряной оспе во время беременности и на характерных признаках синдрома. Выделить культуру вируса от новорожденных не удается, однако в биоптатах можно обнаружить вирусную ДНК методом ПЦР. У некоторых детей в крови, взятой из спинного мозга, обнаруживаются антитела к вирусу varicella-zoster класса IgM, однако после рождения их титры быстро падают. Для диагностики инфекции плода и эмбриопатии пытались исследовать ворсины хориона и кровь плода на вирусную ДНК, вирус или антитела к нему, однако значение этих исследований для лечения больного и консультирования родителей не определено. Поскольку данные исследования не позволяют отличить инфекцию от заболевания, основное значение имеют их отрицательные результаты, так как они помогают успокоить родителей.

Восприимчивым беременным, которые контактировали с вирусом varicella-zoster, вводят иммуноглобулин против данного вируса, однако неясно, может ли он повлиять на инфекцию плода. Аналогичным образом беременной с тяжелой ветряной оспой можно назначить ацикловир, однако ни его безопасность, ни его эффективность для плода неизвестны. Проявления синдрома врожденной ветряной оспы после рождения не прогрессируют, что указывает на отсутствие постоянной репликации вируса. Следовательно, противовирусное лечение при синдроме врожденной ветряной оспы не показано.

Опоясывающий лишай. Проявлением опоясывающего лишая служат скопления везикул в пределах одного или, реже, двух прилежащих дерматомов (рис. 300.4). В отличие от взрослых у детей опоясывающий лишай редко сопровождается локальной болью, гиперестезией, зудом и субфебрильной температурой тела. У детей сыпь скудная, новые высыпания появляются в течение нескольких дней, симптомы острого неврита выражены минимально, полное выздоровление обычно наступает в течение 1–2 нед. Постгерпетическая невралгия у детей наблюдается крайне редко, в отличие от взрослых. Примерно у 4% больных возникает второй эпизод опоясывающего лишая, 3 эпизода и более встречаются редко. Поперечный миелит с временным параличом относится к редким осложнениям. Повышенный риск опоясывающего лишая в раннем детстве описан у детей, которые

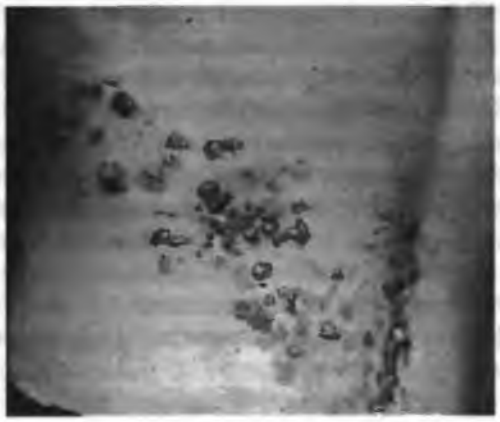


Рис. 300.4. Опоясывающий лишай

перенесли ветряную оспу на первом году жизни, а также у тех, чьи матери болели ветряной оспой в III триместре беременности.

У детей с нарушениями иммунитета течение опоясывающего лишая более тяжелое, сходное с наблюдающимся у взрослых, и включает постгерпетическую невралгию. У лиц с нарушениями иммунитета может возникнуть диссеминированное кожное заболевание, напоминающее ветряную оспу, так же как диссеминация с пневмонией, гепатитом, энцефалитом и ДВС-синдромом. У детей с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно ВИЧ-инфицированных, может развиться необычное хроническое или рецидивирующее поражение кожи, ретинит или заболевание ЦНС без сыпи. Меньший риск опоясывающего лишая у детей с лейкозами, которым была проведена вакцинация, по сравнению с переболевшими ветряной оспой наводит на мысль, что вакцинный штамм вируса подвергается реактивации реже, чем штаммы дикого типа.

Диагностика. Считалось, что если ветряная оспа или опоясывающий лишай возникают у ребенка без сопутствующих заболеваний, то лабораторные исследования для постановки диагноза и лечения необязательны. Однако, поскольку заболеваемость стала очень низкой, лабораторное подтверждение всех случаев ветряной оспы стало обязательным. В первые 72 ч типична лейкопения, за которой следует относительный и абсолютный лимфоцитоз. Показатели функции печени тоже обычно (75% случаев) слегка повышены. При ветряной оспе с неврологическими осложнениями и при неосложненном опоясывающем лишае

в СМЖ наблюдается легкий лимфоцитоз и небольшое или умеренное повышение концентрации белка; концентрация глюкозы обычно в норме.

Необычную или очень тяжелую ветряную оспу у лиц без сопутствующих заболеваний необходимо дифференцировать от натуральной оспы, причиной которой может стать предумышленное высвобождение вируса (см. т. 1, гл. 69). О подозрении на натуральную оспу необходимо немедленно известить местные органы здравоохранения.

Для больных из групп риска, а иногда и для борьбы с инфекцией важна быстрая лабораторная диагностика инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster. Диагноз ветряной оспы или опоясывающего лишая можно подтвердить в большинстве специализированных лабораторий. Вирус varicella-zoster быстро выявляется методом прямой иммунофлюоресценции клеток, взятых из кожных высыпаний (этот метод широко доступен), и ПЦР. Хотя при неспецифической окраске можно обнаружить гигантские многоядерные клетки (*проба Тцанка*), метод имеет низкую чувствительность и не позволяет различить инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster и ВПГ. Вирус можно выделить с помощью культур клеток; новые методики позволили сократить необходимое для этого время с 7–10 до 3–4 дней. Антитела к вирусу varicella-zoster класса IgG можно обнаружить несколькими способами; подтверждением острой инфекции считается нарастание титров IgG в 4 раза и более. Исследование на антитела к вирусу varicella-zoster класса IgG также позволяет оценить иммунный статус больного, анамнестические сведения которого, касающиеся ветряной оспы, неизвестны или сомнительны. Исследование на антитела к вирусу varicella-zoster класса IgM не имеет клинического значения, поскольку имеющиеся в продаже наборы ненадежны. Национальная лаборатория вируса varicella-zoster в Центре по контролю заболеваемости проводит ловушечный анализ на IgM.

Лечение. Противовирусная терапия изменила течение как ветряной оспы, так и опоясывающего лишая. Устойчивость к противовирусным средствам редка, однако встречается у детей с ВИЧ-инфекцией, которых лечили фоскарнетом — единственным препаратом из имеющихся сегодня в продаже, который подходит для лечения устойчивой к ацикловиру инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster.

Ветряная оспа. Ацикловир — единственное противовирусное средство, доступное в жидкой форме и лицензированное для применения у детей. Учитывая безопасный профиль ацикловира и его доказанную эффективность в лечении ветряной оспы, он подходит для лечения всех детей, подростков и взрослых. Тем не менее ААП рекомендует воздерживаться от назначения ацикловира при неосложненной ветряной оспе детям без сопутствующих заболеваний, поскольку польза от такого лечения минимальна, стоимость препарата высока, а риск осложнений инфекции низок. В неосложненных случаях ветряной оспы у подростков 13 лет и старше, детей 12 мес. и старше с хроническими кожными болезнями или заболеваниями легких, получающих короткие или прерывистые курсы глюкокортикоидов либо глюкокортикоиды в виде аэрозолей, длительно получающих салицилаты, при вторичных случаях у совместно проживающих ацикловир назначают внутрь по 20 мг/кг (до 400 мг) 4 раза в сутки в течение 5 дней. Чтобы достичь максимальной эффективности, лечение необходимо начинать как можно раньше, желательно в пределах 24 ч от появления экзантемы. Если лечение начинают позднее, чем через 72 ч от появления экзантемы, польза от него сомнительна. Ацикловир не мешает формированию иммунитета к вирусу varicella-zoster. Внутривенное введение препарата показано в тяжелых случаях, а также при ветряной оспе у больных с нарушениями иммунитета. Ацикловир раньше применяли для лечения ветряной оспы у беременных, однако безопасность его для плода осталась недоказанной. Всем больным, у которых появились признаки диссеминированной инфекции, включая гепатит, тромбоцитопению или энцефалит, лечение начинают немедленно. Внутривенное введение ацикловира по 500 мг/м^2 каждые 8 ч, начатое в пределах 72 ч от появления начальных симптомов, снижает вероятность прогрессирующей ветряной оспы и висцеральной диссеминации у больных из группы риска. Лечение продолжают в течение 7 дней или до тех пор, пока за 48 ч не будет обнаружено ни одного нового высыпания. Оттягивать начало противовирусного лечения до того момента, когда станет очевидным затяжной характер появления новых высыпаний, не следует, поскольку в это же время происходит диссеминация.

Опоясывающий лишай. Противовирусные средства эффективны и при опоясывающем лишае. Взрослым без сопутствующих заболеваний назначают ацикловир (по 800 мг 5 раз в сутки внутрь в течение 5 дней), фамцикловир (по 500 мг 3 раза

в сутки внутрь в течение 7 дней) или валацикловир (по 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней). Все три препарата снижают продолжительность заболевания и риск постгерпетической невралгии; одновременное назначение глюкокортикоидов улучшает качество жизни у пожилых больных. У детей без сопутствующих заболеваний опоясывающий лишай протекает легче, постгерпетическая невралгия возникает редко. Следовательно, лечение неосложненного опоясывающего лишая у ребенка противовирусными средствами не всегда необходимо, тем не менее отдельные специалисты назначают ацикловир внутрь (20 мг/кг на прием, но не более 400 мг), чтобы сократить продолжительность заболевания. Назначать глюкокортикоиды детям без сопутствующих заболеваний не рекомендуется.

У детей с нарушениями иммунитета опоясывающий лишай, напротив, протекает тяжело и может сопровождаться диссеминацией, которая порой угрожает жизни. При высоком риске диссеминации показан ацикловир по 500 мг/м^2 или 10 мг/кг каждые 8 ч внутривенно. Детям со сниженным иммунитетом, у которых опоясывающий лишай протекает без осложнений, а риск висцеральной диссеминации невысок, можно назначить ацикловир внутрь.

Осложнения. Осложнения инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster, возникают во время ветряной оспы или при реактивации инфекции и чаще наблюдаются у больных со сниженным иммунитетом. У детей без сопутствующих заболеваний довольно часто встречается легкий ветряночный гепатит, который редко проявляется клинически. У 1–2% детей с ветряной оспой развивается легкая тромбоцитопения, которая может сопровождаться преходящим появлением петехий. К редким, но серьезным осложнениям относятся пурпура, геморрагические везикулы и желудочно-кишечное кровотечение. В 1 из каждых 4000 случаев развивается мозжечковая атаксия. Прочие осложнения ветряной оспы, некоторые из которых встречаются редко, включают энцефалит, пневмонию, нефрит, нефротический синдром, гемолитико-уремический синдром, артрит, миокардит, перикардит, панкреатит и орхит.

Бактериальные инфекции. Частота вторичных бактериальных инфекций кожи при ветряной оспе может достигать 5%; обычными возбудителями таких инфекций являются *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* Диапазон бактериальных инфекций простирается от поверхностного импетиго до флегмоны, лимфаденита и подкожных абсцессов. Ранним признаком вторичной бактериальной инфекции служит гиперемия основания свежих везикул. Повторный подъем температуры тела через 3–4 дня после появления сыпи тоже может оказаться предвестником вторичной бактериальной инфекции. Ветряная оспа — хорошо охарактеризованный фактор риска тяжелых инфекций, вызванных стрептококками группы А. Основная часть осложнений и летальных исходов ветряной оспы у детей без сопутствующих заболеваний обусловлена более инвазивными инфекциями, такими как гангренозная форма ветряной оспы, бактериальный сепсис, пневмоний, артрит, остеомиелит и некротический фасцит. Кроме того, некоторые осложнения ветряной оспы опосредуются бактериальными токсинами (например, синдром токсического шока).

Энцефалит и мозжечковая атаксия. Энцефалит и мозжечковая атаксия — детально описанные неврологические осложнения ветряной оспы; летальность от осложнений, затрагивающих ЦНС, наиболее высока у детей до 5 лет и взрослых старше 20 лет. Ригидность затылочных мышц, меняющийся уровень сознания и судороги характерны для менингоэнцефалита. При мозжечковой атаксии постепенно развиваются изменения походки, нистагм и дизартрия. Неврологические нарушения обычно появляются через 2–6 дней от возникновения сыпи, но могут развиваться и в инкубационный период, и после исчезновения сыпи. В типичном случае они исчезают быстро, за 24–72 ч, и полностью. Крайне редко ветряная оспа осложняется тяжелым геморрагическим энцефалитом, сходным с вызываемым ВПГ; последствия аналогичны таковым при герпетическом энцефалите. Синдром Рейе (энцефалопатия и нарушение функции печени) при ветряной оспе стал редкостью с тех пор, как салицилаты перестали быть основными жаропонижающими средствами (см. т. 4, гл. 443).

Пневмония. Ветряночная пневмония — тяжелое осложнение, с которым связана бóльшая часть осложнений и летальных исходов у взрослых и больных из групп риска, тем не менее пневмония может осложнять течение ветряной оспы и у детей младшего возраста. Симптомы поражения органов дыхания (кашель, одышка, цианоз, кровохарканье, боль, усиливающаяся при дыхании) обычно возникают спустя 1–6 дней после появления сыпи. В качестве фактора риска тяжелой пневмонии,

осложняющей ветряную оспу, описано курение. Возможно, частота ветряночной пневмонии у рожениц повышена; пневмония может вести к преждевременным родам.

Прогноз. Летальность при первичной ветряной оспе составляет 2–3 случая на 100 000 населения, причем наименьшая летальность наблюдается у детей 1–4 и 5–9 лет (примерно 1 летальный исход на 100 000 случаев). По сравнению с данными возрастными группами риск смерти у грудных детей повышен в 4 раза, а у взрослых — в 25 раз. До введения в практику вакцинации против вируса varicella-zoster в США от ветряной оспы ежегодно умирало примерно 100 человек; наиболее частыми осложнениями в летальных случаях были пневмония, поражение ЦНС, вторичные инфекции и геморрагический синдром. Летальность при нелеченной первичной инфекции у детей с нарушениями иммунитета достигает 7–14%, а у взрослых приближается к 50%. В связи с увеличение охвата вакцинацией частота осложнений от ветряной оспы за последние годы снизилась. Ожидается также снижение летальности, однако эти данные пока не опубликованы.

При неврите, связанном с опоясывающим лишаем, назначают анальгетики. Постгерпетическая невралгия у взрослых может представлять собой серьезную проблему; невралгия может сохраняться месяцами и требовать вмешательства специалиста по лечению боли.

Профилактика. Передачу вируса varicella-zoster прервать трудно, поскольку больной становится заразным за 24–48 ч до появления сыпи. Из противоэпидемических мероприятий важнейшее значение имеет изоляция больных в палатах с системой фильтрации воздуха. Все медицинские работники должны иметь подтверждение вакцинации против вируса varicella-zoster или иммунитета к данному вирусу. Восприимчивые медицинские работники, которые тесно контактировали с распространителем вируса, на время инкубационного периода отстраняются от ухода за больными из групп риска.

Вакцинация. Ветряная оспа — заболевание, которое поддается вакцинопрофилактике. Для плановой вакцинации детей 12–18 мес. рекомендуется живая вирусная вакцина. Вакцинация также показана более старшим детям, подросткам и взрослым, не болевшим ветряной оспой. Дети в возрасте от 12 мес. до 12 лет нуждаются в одной дозе вакцины, подростки и взрослые — в двух дозах с интервалом не менее 4 нед. Живая вирусная вакцина противопоказана детям с недостаточностью клеточного иммунитета, однако вакцину можно вводить детям с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии. Вопрос о введении вакцины также следует рассмотреть у ВИЧ-инфицированных детей, у которых содержание CD4-лимфоцитов превышает 25%. Детям с острым лимфобластным лейкозом или ВИЧ-инфекцией вводят две дозы вакцины с интервалом 3 мес. Введение вакцины против вируса varicella-zoster в пределах 4 нед. от введения вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи увеличивало вероятность «рецидивирующей» ветряной оспы, поэтому рекомендуется вводить две эти вакцины одновременно либо с интервалом не менее 4 нед. Вакцинный штамм вируса вызывает латентную инфекцию, тем не менее риск опоясывающего лишая при этом ниже, чем после инфекции, вызванной диким штаммом, у детей с нарушениями иммунитета. Данные, накопленные после лицензирования вакцины, указывают на сходную тенденцию и среди здоровых вакцинированных. Исследования эффективности, начатые после лицензирования вакцины, и продолжающееся изучение сохранения иммунитета после вакцинации могут в конечном итоге обосновать необходимость ревакцинации.

Постэкспозиционная профилактика. Детям с нарушениями иммунитета, беременным и новорожденным, чьи матери больны ветряной оспой, рекомендуется постэкспозиционная профилактика иммуноглобулином против вируса varicella-zoster.

Новорожденным, у матерей которых ветряная оспа развилась в интервале от 5 сут перед родами до 2 сут после родов, необходимо ввести один флакон иммуноглобулина против вируса varicella-zoster. У взрослых перед введением иммуноглобулина необходимо проверить наличие антител к вирусу varicella-zoster класса IgG, поскольку многие взрослые, у которых ветряная оспа в анамнезе отсутствует, имеют иммунитет к данному заболеванию. Иммуноглобулин против вируса varicella-zoster облегчает течение болезни, но не устраняет риск прогрессирующей инфекции; требуется врачебное наблюдение и, при необходимости, лечение ацикловиром. Если больной со сниженным иммунитетом за 2–3 нед. до контакта с вирусом получил по другим показаниям высокую дозу ВВИГ (100–400 мг), можно ожидать, что у него имеются сывороточные антитела к вирусу varicella-zoster.

Профилактика с использованием иммуноглобулина против вируса varicella-zoster также показана при тесном контакте восприимчивого больного из группы риска с больным опоясывающим лишаем. Если антитела или противовирусные средства вводятся после появления симптомов, они не уменьшают риска опоясывающего лишая и не влияют на клиническое течение ветряной оспы или опоясывающего лишая.

Введение вакцины здоровым детям в течение 3–5 дней от контакта позволяет надежно предупредить развитие ветряной оспы или облегчить ее течение, особенно среди совместно проживающих лиц, где вероятность заболевания после контакта очень высока. В настоящее время вакцина против вируса varicella-zoster рекомендуется в качестве постэкспозиционной профилактики в борьбе со вспышками. Прием ацикловира внутрь в конце инкубационного периода может облегчить течение ветряной оспы у ребенка без сопутствующих заболеваний, тем не менее применять данный способ профилактики не рекомендуется, пока он не будет более подробно изучен.

Литература

Arvin A. M. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 361–8.

Brunell P. A. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn. Problems in management. J Infect Dis 1992; Suppl. 1: S42–7.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACTP). MMWR 1996; 45: 1–36.

Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-related deaths among adults — United States, 1997. MMWR 1997; 46: 409–12.

Choo P. W., Donahue J. G., Manson J. E. et al. The epidemiology of varicella and its complications. J Infect Dis 1995; 172: 706–12.

Connelly B. L., Stanberry L. R., Bernstein D. I. Detection of varicella-zoster virus DNA in nasopharyngeal secretions of immune household contacts of varicella. J Infect Dis 1993; 168: 1253–5.

Dunkle L. M., Arvin A. M., Whitley R. J. et al. A controlled trial of acyclovir for chicken-pox in normal children. N Engl J Med 1991; 325: 1539–44.

Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy. Prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343: 1548–51.

Gershon A. A., LaRussa P. Varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 248–9.

Gershon A. A., Mervish N., LaRussa P. et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 1997; 176: 1496–500.

Grose C. Congenital infections caused by varicella zoster virus and herpes simplex virus. Semin Pediatr Neurol 1994; 1: 43–9.

Guess H. A., Broughton D. D., Melton L. J. II et al. Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 1986; 78: 723–7.

Kustermann A., Zoppini C., Tassis B. et al. Prenatal diagnosis of congenital varicella infection. Prenat Diagn 1996; 16: 71–4.

Meyer P. A., Seward J. F., Jumaan A. O. et al. Varicella mortality: Trends before vaccine licensure in the United States 1970–1994. J Infect Dis 2000; 182: 383–90.

Nader S., Bergen R., Sharp M. et al. Age-related differences in cell-mediated immunity to varicella zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine. J Infect Dis 1995; 171: 13–7.

Pastuszak A. L., Levy M., Schick B. et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. N Engl J Med 1994; 330: 901–5.

Peterson C. L., Mascola L., Chao S. M. et al. Children hospitalized for varicella. A pre vaccine review. J Pediatr 1996; 129: 529–36.

Petursson G., Helgason S., Gudmundsson S. et al. Herpes zoster in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 905–8.

Seward J. F., Watson B. M., Peterson C. L. et al. Varicella disease after the introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. JAMA 2002; 287: 606–11.

Watson B. M., Piercy S. A., Plotkin S. A. et al. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. Pediatrics 1993; 91: 17–22.

Wood M. J., Johnson R. W., McKendrick M. W. et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Engl J Med 1994; 330: 896–900.

Zerboni L., Nader S., Aoki K. et al. Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. J Infect Dis 1998; 177: 1701–4.

Глава 301
Вирус Эпштейна–Барр

Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Инфекционный мононуклеоз — самый известный клинический синдром, вызываемый вирусом Эпштейна–Барр. Инфекционный мононуклеоз ха-

рактеризуется соматическими жалобами, которые в основном включают утомляемость, недомогание, лихорадку, боль в горле и генерализованную лимфаденопатию. Первоначально описанный как *железистая лихорадка*, мононуклеоз получил свое название от лимфоцитоза с атипично выглядящими лимфоцитами, которым сопровождается болезнь. Прочие инфекции могут вызывать мононуклеозоподобное заболевание.

Этиология. Вирус Эпштейна–Барр, принадлежащий к γ-герпесвирусам, служит причиной более 90% случаев мононуклеоза. 5–10% случаев приходятся на мононуклеозоподобные заболевания, вызываемые главным образом ЦМВ, *Toxoplasma gondii*, аденовирусами, вирусом гепатита, ВИЧ и, воэможно, вирусом краснухи. Этиология большинства мононуклеозоподобных заболеваний, отрицательных по вирусу Эпштейна–Барр, остается неизвестной.

Эпидемиология. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза связана с эпидемиологией и возрастом приобретения вируса Эпштейна–Барр. Во всем мире вирусом Эпштейна–Барр инфицировано свыше 95% населения. Он передается через секрет полости рта при тесных контактах, таких как поцелуи или через слюну от ребенка к ребенку. При менее тесных контактах, через источники окружающей среды или с предметами вирус Эпштейна–Барр не распространяется.

Вирус Эпштейна–Барр выделяется с секретом полости рта свыше 6 мес. после активной инфекции, а затем с перерывами всю жизнь. От 20 до 30% здоровых лиц, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, выделяют этот вирус постоянно. Иммуносупрессия ведет к реактивации латентного вируса; 60–90% больных с иммуносупрессией, инфицированных вирус Эпштейна–Барр, выделяют этот вирус. Вирус также обнаружен в половых путях женщин и может передаваться при половом контакте.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, в развивающихся странах, а также в развитых странах среди групп населения с низким социально-экономическим статусом возникает в раннем детстве. В Центральной Африке почти все дети инфицируются к 3-летнему возрасту. Первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, в детстве обычно проходит незамеченной или не отличается от других детских инфекций; клинический синдром инфекционного мононуклеоза практически неизвестен в неразвитых странах мира. Среди более богатого населения промышленно развитых стран инфекция в детском возрасте остается наиболее распространенной, но примерно $^1/_3$ случаев возникает у подростков и молодежи. Первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, более чем у 50% подростков и взрослых протекает с классической триадой — утомляемость, фарингит и генерализованная лимфаденопатия, которые представляют собой основные клинические проявления инфекционного мононуклеоза. Данный синдром может наблюдаться в любом возрасте, однако в явном виде он редко встречается у детей младше 4 лет, когда большинство инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр, бессимптомны, а также у взрослых старше 40 лет, когда большинство людей уже инфицировано вирусом Эпштейна–Барр. Истинная распространенность синдрома инфекционного мононуклеоза неизвестна, однако ее оценивают как 20–70 случаев на 100 000 человек в год; среди молодежи за год распространенность увеличивается примерно на 1 случай на 1000 человек. Распространенность серологических признаков перенесенной инфекции растет с возрастом, почти все взрослые в США серопозитивны.

Патогенез. После проникновения в полость рта вирус Эпштейна–Барр сначала инфицирует ее эпителий, с чем могут быть связаны симптомы фарингита. После внутриклеточного размножения и высвобождения новых вирионов при лизисе клеток вирус распространяется на прилежащие структуры, такие как слюнные железы. В конечном итоге развивается виремия, инфекция поражает В-лимфоциты крови и всю лимфоретикулярную систему, включая селезенку и печень. Атпичные лимфоциты — отличительная черта инфекционного мононуклеоза — представляют собой $CD8^+$ Т-лимфоциты, которые в ответ на инфекцию В-лимфоцитов проявляют как супрессорные, так и цитотоксические функции. Относительное и абсолютное повышение числа $CD8^+$-лимфоцитов приводят к преходящей инверсии нормального соотношения $CD4^+/CD8^+$. Многие из клинических проявлений инфекционного мононуклеоза частично обусловлены иммунным ответом, который снижает число инфицированных вирусом Эпштейна–Барр В-лимфоцитов ниже 1 на 10^6 находящихся в кровотоке В-лимфоцитов.

Эпителиальные клетки шейки матки могут инфицироваться при половой передаче вируса, тем не

менее после нее не описано ни местных симптомов, ни инфекционного мононуклеоза.

Вирус Эпштейна–Барр, подобно прочим герпесвирусам, после первичной инфекции существует в пожизненной латентной форме. Латентный вирус сохраняется в ядрах эпителиальных клетках ротоглотки и системных В-лимфоцитов в виде множественных эписом. Вирусные эписомы реплицируются при делении клетки и распределяются между обеими дочерними клетками. Интеграция вируса в клеточный геном нетипична. В латентную стадию продуцируются лишь немногие из белков вируса, в том числе EBNA (EBV-determined antigens). Данные белки играют важную роль в поддержании латентного состояние вирусных эписом. Репликация вируса начинается с образования ранних антигенов (EA) вируса Эпштейна–Барр, после этого наступает репликация вирусной ДНК, а затем — продукция вирусного капсидного антигена (VCA); процесс завершается смертью клетки и высвобождением зрелых вирионов. Реактивация с репликацией вируса возникает в небольшой доле клеток с латентной инфекцией и отвечает за прерывистое выделение вируса с секретом ротоглотки. По-видимому, реактивация протекает бессимптомно.

Онкогенез. Вирус Эпштейна–Барр был первым вирусом человека, который удалось связать со злокачественными опухолями, и первым вирусом опухоли человека. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, может приводить к целому спектру расстройств пролиферации, от обычно самоизлечивающихся доброкачественных заболеваний, таких как инфекционный мононуклеоз, к агрессивной неопухолевой пролиферации, такой как гемофагоцитарный синдром, и до злокачественных опухолей из лимфоидной и эпителиальных тканей. Доброкачественная пролиферация, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, включает волосатую лейкоплакию рта (главным образом, при СПИДе) и лимфоидную интерстициальную пневмонию (в основном, у детей со СПИДом). Злокачественные опухоли, связанные с вирусом Эпштейна–Барр, включают рак носоглотки, лимфому Беркитта, лимфогранулематоз, лимфопролиферативные заболевания и лейомиосаркому при иммунодефицитах, включая СПИД.

Рак носоглотки распространен по всему миру, однако примерно в 10 раз чаще встречается в Южном Китае, где является самой частой злокачественной опухолью у взрослых мужчин. Рак носоглотки также часто встречается у белых в Северной Африке и среди инуитов в Северной Америке. На момент обращения к врачу обычно имеется шейная лимфаденопатия, блокада евстахиевой трубы, обструкция носового хода и носовые кровотечения. Все злокачественные клетки недифференцированного рака носоглотки содержат большое число копий эпитомов вируса Эпштейна–Барр. У больных с недифференцированным и частично дифференцированным неороговевающим раком носоглотки повышены титры антител к вирусу Эпштейна–Барр, что имеет как диагностическое, так и прогностическое значение. Даже в отсутствие симптомов выявляются высокие титры антител к EA и VCA, что используется для оценки реакции на противоопухолевую терапию (табл. 301.1). В клетках высокодифференцированного ороговевающего рака носоглотки число копий генома вирус Эпштейна–Барр невелико или равно нулю, серологические реакции на антигены вируса Эпштейна–Барр у таких больных имеют характер, близкий к таковому у населения в целом.

Важным подспорьем в выявлении и идентификации объемных образований головы и шеи служат КТ и МРТ. Окончательный диагноз ставится после биопсии объемного образования или увеличенного шейного лимфатического узла. Операция имеет важное значение как для диагностики, так и для определения стадии. Первичная опухоль и метастазы в регионарные шейные лимфатические узлы хорошо поддаются лучевой терапии. Химиотерапия 5-фторурацилом, цисплатином и метотрексатом действенна, но не всегда позволяет добиться излечения. При локализованной опухоли прогноз хороший.

Эндемическая (африканская) лимфома Беркитта часто поражает челюсти и является самой частой злокачественной опухолью детского возраста в экваториальной Восточной Африке и Новой Гвинее (см. т. 4, п. 589.2). Средний возраст начала заболевания 5 лет. Данные регионы голоэндемичны по *Plasmodium falciparum* и имеют высокую распространенность вируса Эпштейна–Барр у детей первых лет жизни.

Постоянное воздействие малярийного плазмодия действует на В-лимфоциты как митоген, вызывая поликлоновую пролиферацию В-лимфоцитов при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Это вдобавок ухудшает контроль Т-лимфоцитов над инфицированными вирусом Эпштейна–Барр В-лимфоцитами. Геном вируса

Таблица 301.1

Корреляция клинического статуса и серологических реакций на вирусную инфекцию Эпштейна–Барр

Клинический статус	Серологические реакции					
	Гетерофильные антитела (качественный анализ)	Специфическое антитело вируса Эпштейна–Барр				
		IgM–VCA	IgG–VCA	EA-D	EA-R	EBNA
Негативная реакция	–	<1:8[1]	<1:10[1]	<1:10[1]	<1:10[1]	<1:2.5[1]
Восприимчивость	–	–	–	–	–[2]	–
Острая первичная инфекция: инфекционный мононуклеоз	+	1:32 до 1:256	1:160 до 1:640	1:40 до 1:160	–[2]	– до 1:2.5
Свежая первичная инфекция: инфекционный мононуклеоз	+/–	– до 1:32	1:320 до 1:1280	1:40 до 1:160	–[2]	1:5 до 1:10
Отдаленное инфицирование	–	–	1:40 до 1:160	–[3]	– до 1:40	1:10 до 1:40
Реактивация: иммуносупрессия или иммунодефицит	–	–	1:320 до 1:1280	–[3]	1:80 до 1:320	– до 1:160
Лимфома Беркитта	–	–	1:320 до 1:1280	–[3]	1:80 до 1:320	1:10 до 1:80
Рак носоглотки	–	–	1:320 до 1:1280	1:40 до 1:160	–[4]	1:20 до 1:160

Примечание: «–» — негативный; «+» — позитивный; VCA — вирусный капсидный антиген; EA-D — диффузный компонент окрашивания раннего антигена; EA-R — цитоплазматический ограниченный компонент раннего антигена; EBNA — ядерные антитела, обусловленные вирусом Эпштейна–Барр.

Данные получены из многочисленных исследований. Отдельные индивидуальные реакции могут выходить за рамки приведенных данных.

[1] Или самое низкое разведение.

[2] У детей младшего возраста и взрослых с асимптотической сероконверсией реакция анти-EA может быть только на компонент EA-R.

[3] У небольшого числа лиц реакция анти-EA будет в основном на компонент EA-D.

[4] У небольшого числа людей реакция анти-EA будет в основном на компонент EA-R.

(*Jenson K. B., Ench Y.* Epstein-Barr virus. In: Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th ed. / N. R. Rose, R. G. Hamilton, B. Detrick (eds.). — Washington, DC: American Society for Microbiology, 2002; печатается с разрешения)

Эпштейна–Барр обнаруживается примерно в 98% эндемических лимфом Беркитта и только в 20% неэндемических (спорадические или американские лимфомы Беркитта). Для больных лимфомой Беркитта характерен необычно высокий уровень антител к VCA и EA (см. табл. 301.1).

Все лимфомы Беркитта, в том числе негативные по вирус Эпштейна–Барр, моноклональны и содержат хромосомную транслокацию протоонкогена с-*myc* на константный регион локуса тяжелых цепей иммуноглобулина t(8;14), на константный локус κ-цепей t(2;8) или на константный локус λ-цепей t(8;22). Это приводит к дисрегуляции и конститутивной транскрипции гена с-*myc* с повышенным образованием нормального его продукта, который подавляет образование продукта гена с-*myc* на хромосоме без транслокации.

Заболеваемость *лимфогранулематозом* в развивающихся странах достигает пика в детском возрасте, а в развитых странах — в молодом возрасте. Перед развитием лимфогранулематоза последовательно выявляются повышенные уровни антител к вирусу Эпштейна–Барр, лишь незначительная часть больных не имеет антител к этому вирусу. По-видимому, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, увеличивает риск лимфогранулематоза в 2–4 раза. Вирус Эпштейна–Барр связан более чем с 50% случаев смешанноклеточного варианта лимфогранулематоза и примерно с 25% случаев нодулярного склероза; при варианте с преобладанием лимфоцитов вирус встречается редко. Иммуногистохимические исследования позволили ограничить распространенность вируса Эпштейна–Барр клетками Рида—Штернберга и их вариантами — патогномоничными злокачественными клетками лимфогранулематоза.

Безуспешность борьбы с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, может быть вызвана иммунодефицитом. Прототипом *служит Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром* (*синдром Дункана*) — сцепленное с Х-хромосомой рецессивное заболевание иммунной системы, связанное

с тяжелой, персистирующей, порой смертельной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (см. п. 250.7). Примерно $^2/_3$ больных мужчин умирают от диссеминированной и молниеносной лимфопролиферации, вовлекающей многие органы на момент первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. У выживших развивается гипогаммаглобулинемия, В-клеточная лимфома или и то и другое вместе. Большинство больных умирает в течение 10 лет.

Ряд других врожденных и приобретенных иммунодефицитов сопровождаются повышенной частотой связанных с вирусом Эпштейна–Барр В-лимфоцитарной лимфом, в особенности лимфомы ЦНС и лейомиосаркомы. Частота лимфопролиферативных синдромов соответствует степени иммуносупрессии. Угнетение функции Т-лимфоцитов несомненно позволяет вирусу Эпштейна–Барр уходить от иммунного надзора. Врожденные иммунодефициты, предрасполагающие к связанной с вирусом Эпштейна–Барр лимфопролиферации, включают Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром, общую вариабельную гипогаммаглобулинемию, атаксию-телеангиэктазию, синдромы Вискотта–Олдрича и Чедиака–Хигаси. У больных с приобретенными иммунодефицитами вследствие противоопухолевой химиотерапии или ВИЧ-инфекции, иммуносупрессией после трансплантации внутренних органов или костного мозга значительно повышен риск лимфопролиферации, связанной с вирусом Эпштейна–Барр. Лимфомы могут быть очаговыми или диффузными, гистологически они, как правило, поликлональные, но могут быть и моноклональными. После исчезновения иммуносупрессии лимфомы не подвергаются обратному развитию.

Достоверна связь вируса Эпштейна–Барр с лейомиосаркомами у ВИЧ-инфицированных и у больных, перенесших трансплантацию органов; также доказана связь этого вируса с первичной лимфомой ЦНС и раком слюнных желез. Предполагается связь вируса Эпштейна–Барр с некоторыми Т-клеточными лимфомами (включая срединную гранулему лица); ангиоиммунобластной лимфомой, напоминающей лимфаденопатию; тимомами и раковыми опухолями тимуса, происходящими из эпителиальных клеток тимуса; надгортанными раковыми опухолями гортани; лимфоэпителиальными опухолями дыхательных путей и ЖКТ; аденокарциномами желудка. Вклад вируса Эпштейна–Барр в развитие данных злокачественных опухолей точно не определен.

Клинические проявления. Инкубационный период инфекционного мононуклеоза у подростков составляет 30–50 дней. У детей он может быть короче. Первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, у детей младшего возраста в большинстве случаев протекает бессимптомно. У лиц более старшего возраста начало болезни обычно постепенное и неотчетливое. Больные жалуются на недомогание, утомляемость, лихорадку, головную боль, першение и боль в горле, боль в животе и миалгию. Продромальный период продолжается 1–2 нед. Жалобы на першение и боль в горле, а также лихорадку постепенно усиливаются, пока больной не обратится за медицинской помощью. Селезенка может увеличиваться достаточно быстро, чтобы вызвать неприятные ощущения и боль в левом верхнем квадранте живота; иногда именно эти симптомы служат поводом для обращения к врачу.

При физикальном обследовании обнаруживается генерализованная лимфаденопатия (90% случаев), спленомегалия (50% случаев) и гепатомегалия (10% случаев). Чаще всего увеличиваются передние и задние шейные, а также подчелюстные лимфатические узлы, реже — подмышечные и паховые. Особенно характерно для инфекционного мононуклеоза увеличение локтевых лимфатических узлов. Клинические проявления гепатита и желтухи нехарактерны. Селезенка нередко выступает на 2–3 см из-под реберной дуги, массивная спленомегалия нетипична.

Першение и боль в горле часто сопровождаются умеренно или сильно выраженным фарингитом и выраженным увеличением миндалин, иногда с экссудацией (рис. 301.1). На границе твердого и мягкого нёба нередко видны петехии. Фарингит напоминает вызванный стрептококками. Другие клинические проявления включают сыпь и отек век. Сыпь обычно пятнисто-папулезная и наблюдается у 3–15% больных. У больных, которых лечат ампициллином или амоксициллином может возникнуть *«ампициллиновая сыпь»*. Частота данной сыпи достигает 80%, она носит васкулитный характер и, вероятно, опосредована иммунными механизмами. «Ампициллиновая сыпь» не требует специфического лечения.

Диагностика. Диагноз инфекционного мононуклеоза подразумевает первичную инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр. Предвари-



Рис. 301.1. Тонзиллит с образованием мембраны при инфекционном мононуклеозе. (Фото любезно предоставлено Alex J. Steigman, MD.) См. также цветную вкладку

тельный диагноз можно поставить по типичным клиническим проявлениям и наличию лимфоцитоза с атипичными лимфоцитами. Диагноз подтверждается серологически.

Дифференциальная диагностика. Инфекционные мононуклеозоподобные заболевания могут представлять собой первичные инфекции, вызванные ЦМВ, *T. gondii*, аденовирусом, вирусом инфекционного гепатита, ВИЧ и, возможно, вирусом краснухи. Наиболее частая причина у взрослых — ЦМВ-инфекция. Стрептококковый фарингит сопровождается першением и болью в горле, а также шейной лимфаденопатией, которые могут быть неотличимы от симптомов инфекционного мононуклеоза, однако при стрептококковом фарингите не наблюдается гепатоспленомегалии. Примерно у 5% больных инфекционным мононуклеозом посев мазка из зева на β-гемолитические стрептококки группы А положителен и свидетельствует о носительстве стрептококков в глотке. Если состояние больного с предположительным стрептококковым фарингитом не улучшается в течение 48–72 ч, следует заподозрить инфекционный мононуклеоз. Особенно трудны для диагностики те случаи, когда у больного с острым заболеванием неожиданно обнаруживается очень высокое или очень низкое содержание лейкоцитов в крови, умеренная тромбоцитопения или даже гемолитическая анемия. Этим больным показаны исследование костного мозга и консультация гематолога, чтобы исключить лейкоз.

Стандартные лабораторные исследования. Более чем в 90% случаев имеется лейкоцитоз, достигающий 10 000–20 000/мм^3, причем лимфоциты составляют, по меньшей мере, 66% от этого числа, а атипичные мононуклеары — обычно 20–40%. Атипичные мононуклеары представляют собой антигенно активированные зрелые Т-лимфоциты. Атипичные мононуклеары отличаются от нормальных лимфоцитов более крупными размерами, более крупным эксцентрически расположенным складчатым ядром с неровной поверхностью и сниженным ядерно-цитоплазматическим отношением. Атипичные мононуклеары встречаются при многих инфекциях, сопровождающихся лимфоцитозом, однако наибольшее их количество наблюдается при инфекционном мононуклеозе. Прочие заболевания с лимфоцитозом и наличием атипичных мононуклеаров включают приобретенную ЦМВ-инфекцию (в отличие от врожденной ЦМВ-инфекции), токсоплазмоз, вирусный гепатит, краснуху, внезапную экзантему, инфекционный паротит, туберкулез, брюшной тиф, микоплазменные инфекции и малярию, а также некоторые лекарственные реакции. Более чем у 50% больных имеется умеренная или легкая тромбоцитопения (50 000–200 000/мм^3), очень редко тромбоцитопения настолько глубока, чтобы вызвать пурпуру. Умеренное повышение активности печеночных трансаминаз наблюдается примерно в 50% неосложненных случаев, обычно оно не сопровождается желтухой и другими симптомами гепатита.

Проба на гетерофильные антитела. Гетерофильные антитела агглютинируют клетки другого биологического вида. Гетерофильные антитела, временно обнаруживаемые при инфекционном мононуклеозе, также известны как антитела Пауля–Буннелля; они представляют собой антитела IgM, выявляемые реакцией Пауля–Буннелля с эритроцитами барана. Гетерофильные антитела при инфекционном мононуклеозе агглютинируют эритроциты барана или лошади (последняя проба более чувствительна), но не абсорбируются клетками почки морской свинки. Данное различие в адсорбции позволяет отличить их от гетерофильных антител при сывороточной болезни, диффузных болезнях соединительной ткани и антител, имеющихся у некоторых здоровых лиц. Позитивными считаются титры, превышающие 1:28 или 1:40 (это зависит от способа разведения) после абсорбции клетками морской свинки.

Вероятно, проба с агглютинацией эритроцитов барана остается положительной несколько месяцев, эритроцитов лошади — и через 2 года. Наиболее широко применяется быстрая качественная проба на стекле с эритроцитами лошади; она позволяет выявить гетерофильные антитела у 90% детей

старшего возраста и взрослых, больных инфекционным мононуклеозом, однако у детей в возрасте до 4 лет доля положительных проб не превышает 50%, поскольку у них титры антител более низкие. В 5–10% случаев причиной появления атипичных мононуклеаров служит не вирус Эпштейна–Барр, гетерофильные антитела в таких случаях возникают непостоянно.

Реакция Пауля–Буннелля дает менее 10% ложноположительных результатов; обычно в их основе лежит неправильная интерпретация. Если реакция Пауля–Буннелля отрицательна, но инфекционный мононуклеоз исключить нельзя, показано исследование на антитела к вирусу Эпштейна–Барр.

Антитела к вирусу Эпштейна–Барр. Исследование на антитела к вирусу Эпштейна–Барр позволяет подтвердить острую инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна–Барр, особенно при отсутствии гетерофильных антител, а также подтвердить перенесенную в прошлом инфекцию и определить восприимчивость к инфекции в будущем. Для диагностических целей охарактеризовано несколько различных антигенных систем вируса Эпштейна–Барр (рис. 301.2 и см. табл. 301.1). Для диагностики наиболее пригодны антигенные системы EBNA, EA и VCA. Острая фаза инфекционного мононуклеоза во всех случаях характеризуется быстрым нарастанием уровня антител к VCA классов IgM и IgG и в большинстве случаев — нарастанием уровня антител к EA класса IgG. Подъем уровня антител к VCA класса IgM преходящий, однако обнаруживается по меньшей мере в течение 4 нед., изредка до 3 мес. В лаборатории необходимо удалить ревматоидный фактор, который может дать ложноположительные результаты исследования на антитела к VCA класса IgM. Уровень антитела к VCA класса IgG в острую фазу обычно достигает пика позднее, чем IgM, в последующие недели или месяцы слегка снижается, а затем остается на относительно стабильном уровне всю жизнь.

Антитела к EA обычно определяются в течение нескольких месяцев, но могут оставаться на низком уровне или появляться с перерывами многие годы. Антитела к диффузно окрашивающемуся компоненту EA (EA-D) выявляются в острую фазу у 80% больных инфекционным мононуклеозом и достигают высоких титров у больных раком носоглотки. Антитела к компоненту EA, обнаруживаемому только в цитоплазме (EA-R), непродолжительно появляются у выздоравливающих от инфекционного мононуклеоза и часто достигают высоких титров у больных с лимфомой Беркитта, связанной с вирусом Эпштейна–Барр; в терминальной стадии лимфомы их уровень может перекрываться уровнем антител к EA-D. Высокие титры антител также могут выявляться у больных с нарушениями иммунитета и персистирующей инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, которая сопровождается активной репликацией вируса. Антитела к EBNA вырабатываются при инфекционном мононуклеозе позже других, они постепенно появляются через 3–4 мес. после начала болезни и сохраняются на

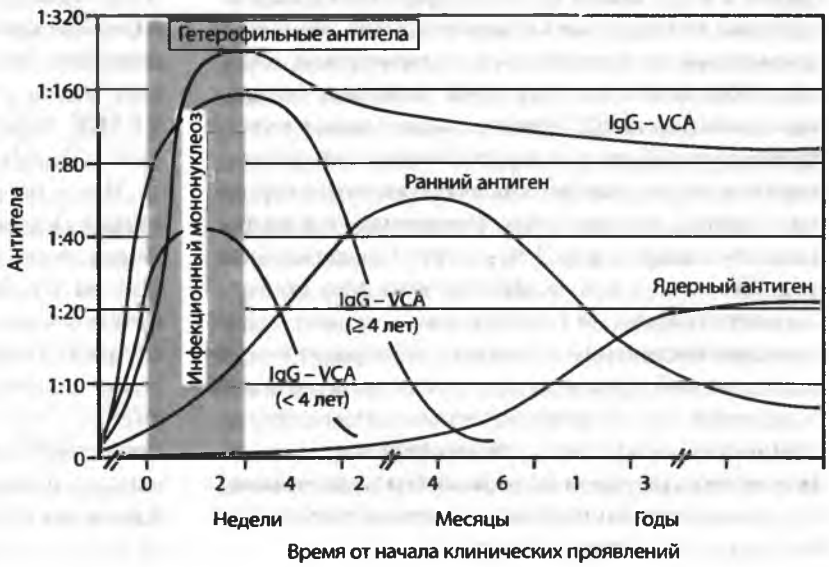


Рис. 301.2. Схема появления антител на различные вирусные антигены Эпштейна–Барр у пациентов с инфекционным мононуклеозом. Титры выражаются как средние геометрические эквиваленты раствора сыворотки. Ответ IgM на вирусный капсидный антиген (*VCA*) существенно зависит от различий в возрасте пациентов (*Jenson K. B., Ench Y.* Epstein-Barr virus. In: Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th ed. / N. R. Rose, R. G. Hamilton, B. Detrick (eds.). — Washington, DC: American Society for Microbiology, 2002; печатается с разрешения)

низком уровне пожизненно. Если кроме антител к EBNA обнаруживаются другие антитела, это говорит о недавней инфекции; наличие антител к EBNA свидетельствует о том, что инфекция была перенесена более 3–4 мес. назад. Антительный ответ колеблется в широких пределах, а для определения антител применяются различные методы — все это может затруднять интерпретацию профиля антител. Антитела к VCA класса IgM — наиболее ценный и специфичный серологический признак острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр; как правило, этого исследования достаточно для подтверждения диагноза.

Лечение. Специфического лечения инфекционного мононуклеоза не разработано. Высокие дозы ацикловира, иногда с добавление глюкокортикоидов, снижают репликацию вируса и выделение его из ротоглотки, но не снижают выраженности или продолжительности существования симптомов и не влияют на исход. Поэтому основными мероприятиями остаются покой и симптоматическое лечение. Постельный режим требуется лишь при выраженной слабости. Как только наступает существенное улучшение, больному разрешают постепенно вернуться к своим обычным занятиям. Поскольку тупая травма живота может спровоцировать разрыв селезенки, больному обычно советуют избегать контактных видов спорта и тяжелых физических нагрузок в первые 2–3 нед. заболевания или до тех пор, пока существует спленомегалия.

Непродолжительный прием глюкокортикоидов (менее 2 нед.) может помочь справиться с осложнениями инфекционного мононуклеоза, однако их применение не оценивалось с критических позиций. Обоснованные показания включают начальные проявления обструкции дыхательных путей, тромбоцитопению с геморрагическим синдромом, аутоиммунную гемолитическую анемию, судорожные припадки и менингит. Рекомендуется назначить преднизон в дозе 1 мг/кг/сут (максимальная доза 60 мг/сут) или эквивалентную дозу другого глюкокортикоида на 7 дней; в последующие 7 дней препарат постепенно отменяют. Контролируемых исследований эффективности глюкокортикоидов не проводилось. В неосложненных случаях инфекционного мононуклеоза глюкокортикоиды назначать не следует из-за возможного и неизученного неблагоприятного влияния иммуносупрессии на вирусную инфекцию и онкогенез.

Осложнения. Осложнения при инфекционном мононуклеозе развиваются очень редко. Наиболее грозными являются подкапсульное кровоизлияние в селезенку и разрыв селезенки, которые чаще всего возникают на 2-й неделе болезни. Частота этих осложнений у взрослых менее 0,5%; у детей частота неизвестна, но, вероятно, значительно ниже. Разрыв селезенки, как правило, обусловлен травмой и редко приводит к гибели. Отек миндалин и лимфоидной ткани ротоглотки может быть столь выраженным, что вызывает обструкцию дыхательных путей, которая проявляется стридором и затрудненным дыханием. Прогрессирующая обструкция дыхательных путей возникает менее чем в 5% случаев и служит одним из самым распространенных показаний для госпитализации при инфекционном мононуклеозе. Головной конец кровати приподнимают, увлажняют воздух, внутривенно вводят жидкость и назначают глюкокортикоиды системно. При дыхательной недостаточности из-за начальной или выраженной окклюзии дыхательных путей проводят тонзилладеноидэктомию, а вслед за ней — интубацию трахеи на 12–24 ч в условиях отделения интенсивной терапии.

Сообщалось о связи инфекционного мононуклеоза со многими малораспространенными неврологическими расстройствами. Головная боль имеется приблизительно в 50% случаев, а в сочетании с серьезными неврологическими расстройствами, такими как припадки или атаксия, — в 1–5% случаев. При поступлении больной может жаловаться на искаженное восприятие размеров, формы и расстояния между предметами (*синдром Алисы в Стране чудес*, или *метаморфопсия*). Возможен менингит, проявляющийся ригидностью затылочных мышц и наличием мононуклеарных клеток в СМЖ, паралич лицевого нерва, поперечный миелит и энцефалит.

После острого периода заболевания может развиться синдром Гийена–Барре или синдром Рейе. Гемолитическая анемия, часто с положительной пробой Кумбса и наличием холодовых агглютининов к i-антигену эритроцитов, возникает в 3% случаев. Типичны начало в первые 2 нед. заболевания и длительность менее 1 мес. Апластическая анемия — редкое осложнение, которое обычно проявляется через 3–4 нед. от начала заболевания; выздоровление, как правило, наступает через 4–8 дней, но в некоторых случаях требуется пересадка костного мозга. Легкая нейтропения и тромбо-

цитопения — обычные проявления инфекционного мононуклеоза, однако тяжелая тромбоцитопения (менее 20 000/мм³), как и тяжелая нейтропения (менее 1000 нейтрофилов/мм³), встречается редко. Возможно развитие миокардита или интерстициальной пневмонии, которые разрешаются через 3–4 нед. Прочие редкие осложнения включают панкреатит, паротит и орхит.

Прогноз. Если острый период не сопровождался осложнениями, прогноз для полного выздоровления благоприятный. В типичном случае основные симптомы выражены 2–4 нед., затем постепенно исчезают. Повторные приступы инфекционного мононуклеоза не подтверждены. Распространенными нарушениями даже в ничем более не примечательных случаях служат утомляемость, недомогание и нарушение трудоспособности, которые то нарастают, то ослабляются в течение нескольких недель или месяцев. Хорошо известно также о редких случаях сохранения утомляемости в течение нескольких лет после инфекционного мононуклеоза. В настоящее время нет убедительных доказательств связи инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, или реактивации этого вируса с синдромом хронической усталости (см. т. 1, гл. 62).

Литература

Alpert G., Fleisher G. R. Complications of infection with Epstein-Barr virus during childhood. A study of children admitted to the hospital. Pediatr Infect Dis 1984; 3: 304–7.

Horwitz C. A., Henle W., Henle G. et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. Medicine 1986; 65: 124–34.

Jenson H. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 263–8.

Jenson H., McIntosh K., Pitt J. et al. Natural history of primary Epstein-Barr virus infection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1999; 179: 1395–404.

Seemayer T. A., Gross T. G., Egeler R. M. et al. X-linked lymphoproliferative disease. Twenty-five years after the discovery. Pediatr Res 1995; 38: 471–8.

Straus S. E., Tosato G., Armstrong G. et al. Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. Ann Intern Med 1985; 102: 7–16.

Sumaya C. V., Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children I. Clinical and general laboratory findings. Pediatrics 1985; 75: 1003–10.

Sumaya C. V., Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children II. Heterophil antibody and viral-specific responses. Pediatrics 1985; 75: 1011–9.

Tynell E., Aurelius E., Brandell A. et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. J Infect Dis 1996; 174: 324–31.

Глава 302
Цитомегаловирусная инфекция

Сержио Стагно (Sergio Stagno)

ЦМВ человека входит в семейство *Herpesviridae* и широко распространен. Большинство вызванных им инфекций проходит незамеченными, однако ЦМВ может вызывать множество заболеваний, от легких до смертельных. ЦМВ — самый частый возбудитель врожденных инфекций, которые иногда протекают в виде врожденной цитомегалии, вызывающей иногда *цитомегалическую инклюзионную болезнь* (гепатоспленомегалия, желтуха, петехии, пурпура и микроцефалия). У лиц с нормальным иммунитетом инфекция иногда проявляется мононуклеозоподобным синдромом. У лиц с иммуносупрессией, включая реципиентов органов и больных СПИДом, часто встречается ЦМВ-пневмонит, ретинит и поражение ЖКТ, которые могут приводить к смерти.

Первичная инфекция развивается у серонегативного восприимчивого хозяина. Рецидивная инфекция представляет собой реактивацию латентной инфекции либо реинфекцию серопозитивного хозяина с иммунитетом. Заболевание может развиться вследствие первичной или рецидивной ЦМВ-инфекции, причем последняя служит основной причиной тяжелых заболеваний.

Этиология. ЦМВ — самый крупный из герпесвирусов, его диаметр — 200 нм. Геном вируса представлен двухцепочечной ДНК и содержит 240 тыс. пар оснований в сердцевине диаметром 64 нм, окруженной икосаэдрическим капсидом, построенным из 162 капсомеров. Сердцевина вируса собирается в ядре клетки хозяина. Капсид окружен плохо различимым аморфным тегументом, который, в свою очередь, заключен в слабо прикрепленную оболочку, содержащую липиды. Оболочка приобретается

во время отпочковывания от ядерной мембраны в цитоплазматическую вакуоль, которая содержит белковые компоненты оболочки. Зрелые вирионы покидают клетку путем обратного пиноцитоза. При обычных серологических исследованиях не удается определить специфических серотипов. Напротив, рестрикционный анализ вирусной ДНК показал, что хотя все известные человеческие штаммы генетически гомологичны, ни один из них не идентичен, за исключением полученных при эпидемиологически связанных случаях.

Эпидемиология. Серологические эпидемиологические исследования, проведенные повсеместно, обнаружили ЦМВ в каждой обследованной группе населения. Распространенность инфекции, которая увеличивается с возрастом, выше в развивающихся странах, а в развитых странах — в слоях населения с более низким социально-экономическим статусом.

ЦМВ распространяется через слюну, грудное молоко, секрет шейки матки и влагалища, мочу, сперму, кал, кровь, а также трансплантируемые ткани и органы. Для передачи ЦМВ требуется очень тесный контакт, поскольку вирус очень нестабилен. Передача осуществляется контактным путем, возможна также передача через предметы.

Заболеваемость врожденной ЦМВ-инфекцией колеблется от 0,2 до 2,4% всех живорожденных; заболеваемость выше среди населения с более низким социально-экономическим положением. Риск для плода наиболее велик при первичной ЦМВ-инфекции у матери (30%) и намного более низок при рецидивной инфекции (<1%). В США первичная инфекция возникает у 1–4% беременных, у 8000 новорожденных развиваются нарушения психомоторного развития, вызванные врожденной цитомегалией.

Перинатальная передача инфекции встречается часто, поэтому заболеваемость в течение первых 6 мес. жизни достигает 10–60%. Наиболее важные перинатальные источники вируса — выделения половых путей во время родов, а также грудное молоко. Вирус обнаруживается в грудном молоке у 96% серопозитивных матерей, после рождения заражаются примерно 38% младенцев, что ведет к инфекции с клиническими проявлениями примерно у 50% недоношенных детей. Заразившиеся в грудном возрасте дети выделяют вирус со слюной и мочой годами.

После первого года жизни распространенность инфекции зависит от групповых занятий; так, центры по уходу за ребенком способствуют быстрому распространению ЦМВ среди детей. Типичные показатели распространенности инфекции у детей составляют 50–80%. У детей, которые не контактируют с детьми до 2 лет, распространенность инфекции на первом десятилетии жизни нарастает очень медленно. Второй пик наблюдается в подростковом возрасте и обусловлен половым путем передачи. Риск заражения ЦМВ у серонегативных работников детских учреждений и родителей детей младшего возраста достигает 10–20% в год; в отличие от них среди населения в целом этот показатель составляет 1–3%.

ЦМВ-инфекция может передаваться с трансплантированными органами (например, почка, сердце, костный мозг). После трансплантации многие больные начинают экскретировать ЦМВ вследствие либо инфекции, приобретенной с донорским органом, либо реактивации латентной инфекции, вызванной иммуносупрессией. Риск тяжелой инфекции наиболее высок у серонегативных реципиентов органов от серопозитивных доноров.

Риск заражения ЦМВ у медицинских работников от больных не повышен. Больничная инфекция представляет опасность при переливании крови и продуктов крови. Среди населения с 50%-ной распространенностью ЦМВ-инфекции риск оценивается в 2,7% на каждую единицу цельной крови. Риск при переливании лейкоцитной массы намного более высок. Инфекция обычно протекает бессимптомно, однако при переливании множества единиц крови или продуктов крови серонегативному ребенку или взрослому имеется риск развития манифестного заболевания, даже если состояние реципиента хорошее. У больных со сниженным иммунитетом и серонегативных грудных детей, родившихся до срока, риск заболевания намного выше — 10–30%.

Патогенез. Цитомегалические клетки содержат крупные внутриядерные включения и более мелкие цитоплазматические включения, что патогномонично для ЦМВ-инфекции. Вирус вызывает образование очаговых инфильтратов из мононуклеарных клеток, в которых цитомегалические клетки присутствуют не всегда. Вирус может вызвать очаговый некроз головного мозга и печени, иногда обширный, который может сопровождаться образованием гранулем с кальцинатами. Чаще всего поражаются легкие, печень, почки, ЖКТ, слюнные и другие экзокринные железы, тем не менее вирус

можно обнаружить в большинстве типов клеток. Функция пораженного органа и количество вируса, которое можно выделить из пораженных органов, не связаны с числом цитомегалических клеток, последние могут быть единичными или отсутствовать в каждом исследованном срезе органа.

Клинические проявления. Симптомы ЦМВ-инфекции меняются с возрастом, в зависимости от пути заражения и состояния иммунитета больного. В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно. У детей младшего возраста первичная ЦМВ-инфекция изредка приводит к пневмониту, гепатомегалии, гепатиту и петехиальной сыпи. У детей старшего возраста, подростков и взрослых ЦМВ может вызвать мононуклеозоподобный синдром, характеризующийся утомляемостью, недомоганием, миалгией, головной болью, лихорадкой, гепатоспленомегалией, повышением активности печеночных ферментов и лимфоцитозом с наличием атипичных мононуклеаров. Как правило, мононуклеозоподобный синдром протекает легко, выздоровление наступает через 2–3 нед. К нечастым проявлениям относятся длительная лихорадка, явные признаки гепатита и кореподобная сыпь. Рецидивы инфекции у лиц с нормальным иммунитетом протекают бессимптомно.

Лица со сниженным иммунитетом. Риск заболевания, вызванного ЦМВ, у лиц со сниженным иммунитетом возрастает, это касается как первичной, так и рецидивной инфекции (см. гл. 232). Заболевание при первичной инфекции включает пневмонит (чаще всего), гепатит, хориоретинит, поражение ЖКТ или лихорадку в качестве самостоятельного расстройства или в качестве проявления генерализованной инфекции, которая может привести к смерти. Риск наиболее высок у реципиентов костного мозга и у больных СПИДом. Пневмония, ретинит, поражение ЦНС и ЖКТ обычно тяжелые и прогрессирующие. В любом участке ЖКТ возможно образование язв, включающих подслизистую основу, которые могут приводить к кровотечению и перфорации. Кроме того, может развиться панкреатит и холецистит.

Врожденная инфекция. Врожденная ЦМВ-инфекция с клиническими проявлениями (врожденная цитомегалия) первоначально была названа инклюзионной болезнью. Из всех детей, заразившихся внутриутробно, лишь у 5% развиваются тяжелые проявления врожденной цитомегалии, еще у 5% имеются легкие нарушения, а 90% рождаются с бессимптомной, но хронической ЦМВ-инфекцией. Характерные симптомы включают внутриутробную задержку развития, преждевременные роды, гепатоспленомегалию и желтуху, тромбоцитопению и пурпуру, микроцефалию и внутричерепные кальцинаты. Прочие неврологические расстройства — хориоретинит, нейросенсорная глухота и легкое повышение концентрации белка в СМЖ. Диагностика врожденной цитомегалии обычно проста. Заболевание в большинстве случаев развивается на фоне первичной инфекции, а не реактивации латентной. Реинфекция, вызванная другим штаммом ЦМВ, тоже может приводить к врожденной цитомегалии. Бессимптомная врожденная ЦМВ-инфекция, вероятно, служит лидирующей причиной нейросенсорной глухоты, которая развивается примерно у 7% инфицированных детей.

Перинатальная инфекция. Заражение ЦМВ происходит в родовых путях или при естественном вскармливании, несмотря на присутствие материнских антител. Примерно 6–12% серопозитивных матерей передают ЦМВ своим детям с секретом шейки матки или влагалища, а 50% — с грудным молоком. У большинства грудных детей инфекция остается бессимптомной и не приводит к каким-либо последствиям. Изредка, перинатальное заражение ЦМВ ведет к пневмониту или синдрому, напоминающему сепсис. У недоношенных и больных доношенных детей могут развиться неврологические расстройства и задержка психомоторного развития. Тем не менее риск потери слуха, хориоретинита и микроцефалии, по-видимому, не возрастает. Риск осложнений наиболее высок у грудных детей, которые были рождены до срока и заразились ЦМВ при переливании компонентов крови.

Диагностика. Лучший способ подтверждения острой ЦМВ-инфекции — это выделение вируса из мочи, слюны, промывных вод бронхов, грудного молока, секрета шейки матки, лейкоконцентрата или биоптатов. Благодаря системам для быстрого культивирования, усиленных центрифугированием и основанных на выявлении ранних антигенов ЦМВ моноклональными антителами, быстрая (в течение 24 ч) диагностика стала обычной. Для быстрого количественного определения антигенов ЦМВ используется несколько методов, кроме того, стала доступной количественная ПЦР. Первичная и рецидивная инфекция не различаются по выделению вируса. Первичная инфекция подтверждается сероконверсией или одновременным

обнаружением антител IgM и IgG с низкой авидностью. Простое повышение титров антител у серопозитивного больного следует интерпретировать с осторожностью, поскольку изредка такая картина наблюдается через несколько лет после первичной инфекции. Антитела IgG сохраняются пожизненно. В первые недели после первичной инфекции авидность антител IgG очень низкая, она достигает максимума через 4–5 мес. Антитела IgM обнаруживаются непродолжительное время (4–16 нед.) во время острой фазы первичной инфекции (как сопровождающейся клиническими проявлениями, так и бессимптомной) у взрослых. В отдельных случаях (0,2–1%) антитела IgM выявляются данными методами при рецидивной инфекции.

Рецидивную инфекцию определяют по повторному возникновению выделения вируса от больного, который в прошлом был серопозитивным. Чтобы отличить реактивацию эндогенного вируса и реинфекцию другим штаммом ЦМВ, требуется рестрикционный анализ ДНК или определение антител против штаммоспецифических эпитопов ЦМВ, таких как эпитопы гликопротеида Н.

У больных со сниженным иммунитетом выделение ЦМВ, повышение титров антител IgG и даже присутствие антител IgM столь распространены, что это затрудняет дифференциальную диагностику первичной и рецидивной инфекции. Обнаружение виремии с помощью посева лейкоконцентрата или выявление ДНК ЦМВ указывает на активную инфекцию и ухудшает прогноз независимо от типа инфекции — первичной, рецидивной или неизвестной.

Врожденная инфекция. Методы окончательного диагноза врожденной ЦМВ-инфекции — это выделение вируса и ПЦР, которые необходимо выполнить вскоре после рождения. Наилучшим материалом для посева служит моча и слюна. Дети с врожденной ЦМВ-инфекцией могут выделять вирус с мочой несколько лет. Антитела IgG имеют небольшое диагностическое значение, поскольку положительный результат указывает на материнские антитела; тем не менее отрицательный результат позволяет исключить врожденную ЦМВ-инфекцию. Стабильные или нарастающие титры на первом году жизни не помогают диагностике, потому что приобретенная инфекция в первые месяцы жизни встречается очень часто. В целом определение IgM недостаточно чувствительно и специфично, а потому диагностика врожденной ЦМВ-инфекции на его основе ненадежна. Необходимо также исключить врожденный токсоплазмоз и сифилис.

Исследование на антитела IgM и определение авидности антител IgG позволяет выявить женщин с высоким риском трансплацентарной передачи ЦМВ. Инфекция плода подтверждается при выделении вируса из амниотической жидкости. После 22-й недели беременности чувствительность данного метода очень высока. Определение вирусного генома в амниотической жидкости с помощью ПЦР также чувствительно и специфично; обнаружение при количественной ПЦР 10^5 эквивалентов генома на 1 мл амниотической жидкости служит прогностическим фактором врожденной инфекции с клиническими проявлениями.

Лечение. Выбор способов лечения ЦМВ-инфекции ограничен. Лечение не показано лицам с нормальным иммунитетом, но рекомендуется больным со сниженным иммунитетом. Вопрос о лечении грудных детей с симптомами врожденной инфекции окончательно не разрешен.

Лица со сниженным иммунитетом. Для лечения угрожающей жизни ЦМВ-инфекции у лиц со сниженным иммунитетом (например, реципиенты костного мозга, почки, сердца и больные СПИДом) применялся ганцикловир в сочетании с иммуноглобулином — стандартным ВВИГ или гипериммунным иммуноглобулином против ЦМВ. Опубликованы два режима:

1) ганцикловир (7,5 мг/кг/сут внутривенно в 3 приема, в течение 14 дней) и иммуноглобулин против ЦМВ (400 мг/кг в 1, 2 и 7-й дни; 200 мг в 14-й день);
2) ганцикловир (7,5 мг/кг/сут внутривенно в 3 приема, в течение 20 дней) и ВВИГ (500 мг/кг через день, всего 10 доз).

Клинические проявления ЦМВ-ретинита и поражения ЖКТ под влиянием лечения исчезают, но подобно выделению вируса, с отменой лечения возобновляются. Ганцикловир часто дает токсические эффекты, обычно тяжелые: нейтропения, тромбоцитопения, нарушение функции печени, угнетение сперматогенеза, аномалии ЖКТ и почек. Альтернативным противовирусным средством является фоскарнет, однако сведений о его применении у детей недостаточно. Профилактическое назначение ганцикловира или ацикловира снижает риск осложнений у реципиентов внутренних органов. Профилактический прием валацикловира (по 2 г каждые 6 ч в течение 90 дней) у взрослых безопасен

и позволяет надежно предотвратить заболевания, вызываемые ЦМВ, после трансплантации почки.

Врожденная инфекция. Третья фаза рандомизированного контролируемого исследования ганцикловира (по 6 мг/кг каждые 12 ч внутривенно на протяжении первых 6 нед. жизни) позволила придти к заключению, что лечение предупреждает снижение слуха, улучшает или сохраняет нормальный слух к 6 мес. жизни и может предотвратить ухудшение его к 1 году жизни и позднее. Ганцикловир часто оказывал токсическое действие: у 63% леченных им больных развилась значительная нейтропения (для сравнения: частота нейтропении в контрольной группе составила 21%). Материально-технические проблемы, связанные с внутривенным введением препарата на протяжении первых 6 нед. жизни, скромные результаты лечения и побочные эффекты уменьшили энтузиазм по отношению к данному режиму.

Прогноз. Мононуклеозоподобный синдром, вызванный ЦМВ, обычно заканчивается полным выздоровлением, хотя у некоторых больных его симптомы сохраняются длительно. Большинство больных со сниженным иммунитетом тоже выздоравливают без каких-либо последствий, однако многие из них переносят тяжелый пневмонит, который сопровождается высокой летальностью, если развивается гипоксия. ЦМВ-инфекция и болезнь могут быть летальными у больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, например больных СПИДом.

Врожденная цитомегалия. Почти у 90% новорожденных с врожденной цитомегалией в последующие годы проявляется патология ЦНС и расстройства слуха. Исход у грудных детей с бессимптомным течением инфекции перспектива намного лучше. Основную тревогу внушает развитие в последующем нейросенсорной глухоты (5–10%), хориоретинита (3–5%) и других, менее частых нарушений, таких как аномалии развития, микроцефалия и неврологические расстройства.

Профилактика. Важными мерами по профилактике ЦМВ-инфекции и болезни у больных из группы риска служат использование свободных от вируса продуктов крови, особенно у недоношенных новорожденных, и, по возможности, использование для трансплантации органов от доноров, свободных от ЦМВ.

Риск рождения ребенка с цитомегалией от беременной, серопозитивной по ЦМВ, невелик. По возможности, беременные должны подвергаться серологическому исследованию на антитела к вирусу, особенно если они ухаживают за детьми младшего возраста, которые могут выделять ЦМВ. Серонегативным беременным советуют тщательно мыть руки и соблюдать другие гигиенические меры, а также избегать контакта со слюной других людей. Беременные, которые предположительно недавно перенесли ЦМВ-инфекцию, должны подвергаться дальнейшему обследованию, чтобы исключить трансплацентарную передачу вируса и заболевание плода.

Пассивная иммунопрофилактика. Использование ВВИГ или иммуноглобулина против ЦМВ у реципиентов внутренних органов и костного мозга снижает риск инфекции с клиническими проявлениями, но не предотвращает ее. Эффективность профилактики наиболее показательна, когда опасность первичной ЦМВ-инфекции очень высока, как, например, при трансплантации костного мозга. Единодушного решения об унифицированном режиме профилактики ЦМВ-инфекции не выработано. Рекомендованные режимы включают либо ВВИГ (1000 мг/кг), либо иммуноглобулин против ЦМВ (500 мг/кг), которые вводятся внутривенно однократно в течение 72 ч после трансплантации, а затем 1 раз в неделю в течение 90–120 дней после трансплантации.

Активная иммунизация. Благотворная роль иммунитета весьма значима, что иллюстрируется тем фактом, что наиболее тяжелые заболевания возникают после первичной инфекции, особенно врожденной, приобретенной вследствие переливания, а также после инфекции у больных, подвергшихся трансплантации. В число кандидатов для вакцинации против ЦМВ входят серонегативные женщины детородного возраста и серонегативные реципиенты внутренних органов. Живая аттенуированная вакцина на основе штамма Towne иммуногенна, однако иммунитет быстро угасает. Вакцинный штамм, по-видимому, не передается другим людям. Вакцина не защищает реципиентов почек от ЦМВ-инфекции, но ослабляет вирулентность первичной инфекции. Испытание эффективности вакцины у здоровых взрослых женщин показало, что штамм Towne не создает защиты против инфекции, приобретенной естественным путем. Другие типы вакцин, такие как субъединичные и рекомбинантные, проходят ранние стадии клинических испытаний.

Литература

Bodeus M., Beulne D., Goubau P. Ability of three IgG-avidity assays to exclude recent cytomegalovirus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 248–52.

Boppana S. B., Rivera L. B., Fowler K. B. et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001; 344: 1366–71.

Couchoud C. Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001320.

Dumont L. J., Luka J., VandenBroeke T. et al. The effect of leukocyte-reduction method on the amount of human cytomegalovirus in blood products: A comparison of apheresis and filtration methods. Blood 2001; 97: 3640–7.

Hamprecht K., Maschmann J., Vochem M. et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet 2001; 357: 513–8.

Kimberlin D. W., Lin C. Y., Sanchez P. et al. NIAID Collaborative Antiviral Study Group (CASG): Ganciclovir (GCV) treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) infections: Results of a phase III randomized trial. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Toronto, Ontario, Canada, 2000; Abstract 1942.

Lazzarotto T., Varani S., Guerra B. et al. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2000; 137: 90–5.

Lowance D., Neumayer H. H., Legendre C. M. et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International valacyclovir cytomegalovirus prophylaxis transplantation study group. N Engl J Med 1999; 340: 1462–70.

Noyola D. E., Demmler G. J., Nelson C. T. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2001; 138: 325–31.

Rubin R. H., Kemmerly S. A., Conti D. et al. Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. Transpl Infect Dis 2000; 2: 112–7.

Глава 303
Герпесвирус человека типов 6 и 7

Чарльз Т. Лич (Charles T. Leach)

Герпесвирус человека типа 6 (ГВЧ-6) был открыт в 1986 г., через 22 года после открытия ГВЧ-5 (вирус Эпштейна–Барр). Шесть штаммов нового вируса были обнаружены в моноцитах и лимфоцитах крови у взрослых больных СПИДом или лимфопролиферативными заболеваниями. В 1990 г. ГВЧ-7 был обнаружен в моноцитах и лимфоцитах крови ВИЧ-инфицированного взрослого. ГВЧ-6 служит возбудителем большинства случаев *внезапной экзантемы* (детская розеола, шестая болезнь), а также вызывает другие заболевания у лиц с нормальным и сниженным иммунитетом. Заболевания, вызываемые ГВЧ-7, немногочисленны, причем этиологическая роль его доказана лишь в некоторых случаях внезапной экзантемы.

Этиология. То, что внезапная экзантема является самостоятельным заболеванием, было доказано лишь на пороге XX в. До недавнего времени не удавалось последовательно доказать этиологическую роль ни одного из возбудителей. Тем не менее в наше время стало ясно, что большинство случаев внезапной экзантемы представляет собой первичную инфекцию, вызванную ГВЧ-6, реже — ГВЧ-7. Согласно исследованиям детей в Европе и Азии, больных внезапной экзантемой, ГВЧ-6 был ответственным приблизительно за $^2/_3$ случаев, а ГВЧ-7 — за $^1/_4$. Остальные случаи, вероятно, были вызваны другими вирусами, например ECHO-16.

ГВЧ-6 и ГВЧ-7 принадлежат к подсемейству β-герпесвирусов, которое включает ЦМВ. ГВЧ-6 и ГВЧ-7 обладают теми же физическими и биологическими характеристиками, что и другие: большой размер генома, состоящего из двухцепочечной ДНК, наличие нуклеокапсида и переход вируса в латентное состояние вслед за первичной инфекцией. ГВЧ-6, по существу, колинеарен ГВЧ-7, и оба вируса гомологичны с ЦМВ. Главными клетками-мишенями для ГВЧ-6 и ГВЧ-7 *in vivo* служит CD4 Т-лимфоциты; ГВЧ-6 инфицирует и другие клетки, включая CD8 Т-лимфоциты; Т-лимфоциты, относящиеся к естественным киллерам; Т-лимфоциты δγ; клетки глии; эпителиальные клетки; моноциты; мегакариоциты и эндотелиальные клетки. ГВЧ-6 и ГВЧ-7 обычно выращиваются *in vitro* в стимулированных митогенами человеческих лимфоцитах и моноцитах (полученных из пуповинной крови или периферической крови); вирусы определяют по образованию крупных баллоноподобных клеток, что сопровождается лизисом клеток. ГВЧ-6 существует в двух разных типах — А и В. Из всех случаев внезапной экзантемы, вызванных ГВЧ-6, на тип В приходится более 99%. Латентный вирус типа А можно обнаружить у лиц со сниженным

иммунитетом, а также у здоровых. У тяжелобольных взрослых вирус типа А способен реактивироваться, тем не менее его не удается последовательно связать с каким-либо заболеванием.

Эпидемиология. Первичная инфекция, вызванная ГВЧ-6, развивается в раннем возрасте. Более 90% новорожденных имеют антитела к ГВЧ-6, что отражает трансплацентарную передачу материнских антител. К 4–6 мес. жизни число серопозитивных детей существенно падает — до 0–60%. К 12 мес. жизни антителами к ГВЧ-6 обладают 60–90% детей, а к 3–5 годам — 80–100%. Максимальная частота заражения ГВЧ-6 (6–15 мес. жизни) соответствует максимальной заболеваемости внезапной экзантемой. Менее 50% инфекций, вызванных ГВЧ-6 у американских грудных детей, можно клинически распознать как внезапную экзантему, в то время как в Японии она возникает у 80% грудных детей с первичной инфекцией, вызванной ГВЧ-6. Первичная инфекция, вызванная ГВЧ-7, развивается немного позднее, чем вызванная типа 6: 45–75% детей инфицируются к 2 годам жизни и 90% — к 7–10 годам.

Внезапная экзантема может развиться у ребенка в любое время года, однако в некоторых сериях случаев наблюдалась более высокая заболеваемость весной и осенью. В отличие от других экзантем детского возраста при внезапной экзантеме редко удается выявить контакт с другими больными детьми, а вспышки нехарактерны. В заражении внезапной экзантемой пол, раса и географическое положение не играют существенной роли. Инкубационный период в среднем занимает 10 дней (от 5 до 15 дней).

Большинство взрослых выделяют ГВЧ-6 и ГВЧ-7 со слюной и могут служить источниками заражения детей. Выделение ГВЧ-6 и ГВЧ-7 из женских половых путей наблюдается в незначительном числе случаев, передача при половых сношениях не доказана. Имеются данные о внутриутробном заражении ГВЧ-6, но это происходит очень редко и пороков развития не отмечено. Врожденная инфекция, вызванная ГВЧ-7, не описана. ГВЧ-6 также передавался восприимчивым грудным детям при трансплантации костного мозга или внутренних органов. Данных о передачи инфекции при естественном вскармливании или переливаниях крови нет.

Патогенез. Об инфекциях, вызываемых ГВЧ-6 и ГВЧ-7, включая внезапную экзантему, известно мало. По-видимому, вирус переносится со слюной здоровых лиц и проникает в организм через слизистые оболочки рта, носа или конъюнктив. Определены клеточные рецепторы для обоих вирусов. ГВЧ-6 использует CD46 (он также используется вирусом кори), а ГВЧ-7 — CD4-рецептор (его также использует ВИЧ типа 1). Место репликации вирусов неизвестно. Вслед за репликацией наступает виремия с высокой концентрацией вируса в лимфоцитах и моноцитах. После острой инфекции ГВЧ-6 и ГВЧ-7 переходит в латентное состояние в моноцитах и лимфоцитах крови, а возможно, и в слюнных железах, почках, легких и ЦНС. Оба вируса способны ускользать от иммунной системы, подавляя ответ, опосредованный HLA класса I. Причина уникальной особенности внезапной экзантемы — появление сыпи после нормализации температуры тела — не определена.

ГВЧ-6 способен угнетать гемопоэтические клетки всех линий, поэтому вызванная данным вирусом активная инфекция сопровождается угнетением костного мозга у больных, перенесших трансплантацию костного мозга. Инфекция, вызванная ГВЧ-6, также выраженно влияет на иммунную систему, в том числе усиливает активность NK-клеток, подавляет пролиферацию лимфоцитов и моноцитов крови, а также вызывает выброс провоспалительных цитокинов.

Клинические проявления. Прототипом инфекций, вызываемых ГВЧ-6 и ГВЧ-7, служит внезапная экзантема, однако данные вирусы часто вызывают и неспецифические инфекции.

Внезапная экзантема (детская розеола). Внезапная экзантема представляет собой легкое заболевание, протекающее с лихорадкой и экзантемой, которое встречается почти исключительно у детей младшего возраста. Так, свыше 95% больных — дети до 3 лет, максимум заболеваемости приходится на 6–15 мес. жизни. По-видимому, большинство грудных детей до 6 мес. защищены материнскими антителами.

При классической внезапной экзантеме на короткое время возникает уникальное сочетание симптомов, поэтому внезапную экзантему редко путают с другими экзантемами детского возраста.

Продромальный период обычно не выражен, однако могут наблюдаться легкие симптомы воспаления верхних дыхательных путей, в том числе незначительные выделения из носа, легкое воспаление глотки и легкая гиперемия конъюнктив.

Слегка увеличиваются лимфатические узлы шеи, реже — затылочные лимфатические узлы. У некоторых детей возникает небольшая отечность век. При физикальном обследовании в продромальный период не удается обнаружить симптомов, ясно указывающих на внезапную экзантему; имеющиеся признаки могут отражать сочетанную вирусную инфекцию дыхательных путей.

О начале заболевания обычно свидетельствует подъем температуры тела, как правило, от 37,9 до 40 °С (в среднем 39 °С). Некоторые дети становятся раздражительными и отказываются от еды, однако у большинства поведение не меняется, несмотря на высокую температуру тела. У 5–10% детей на фоне лихорадки могут возникнуть судороги. К редким проявлениям относятся выделения из носа, боль в горле или в животе, рвота и диарея. В странах Азии у грудных детей с внезапной экзантемой часто обнаруживаются язвы на мягком нёбе и язычке (*пятна Нагаямы*).

Типично резкое (критическое) снижение температуры тела через 3–5 дней. Изредка температура снижается постепенно, за 24–36 ч (литическое снижение). В течение 12–24 ч после нормализации температуры тела появляется сыпь. Во многих случаях сыпь возникает на фоне снижения температуры или через несколько часов от ее нормализации. Высыпания при внезапной экзантеме розовые и имеют присущие лишь им особенности, тем не менее иногда эти высыпания путают с экзантемами при краснухе, кори или инфекционной эритеме. При внезапной экзантеме элементы сыпи обособленные, мелкие (2–5 мм), слегка приподнятые, розовые, вначале появляются на туловище, а затем обычно распространяются на шею, лицо и проксимальные отделы конечностей. Зуда, как правило, нет, везикул и пустул не бывает. Типично обособленное расположение высыпаний, однако изредка они могут почти сливаться. Сыпь угасает через 1–3 дня. У некоторых детей сыпь едва заметна и существует лишь несколько часов.

Инфекции, вызванные ГВЧ-6 и ГВЧ-7, имеют едва уловимые различия. Так, заболевание, вызванное ГВЧ-7, развивается у детей чуть более старшего возраста, подъем температуры тела при нем в среднем выражен слабее, и лихорадка менее продолжительна. Тем не менее данных особенностей недостаточно, чтобы клинически отличить внезапную экзантему, вызванную ГВЧ-6, от вызванной ГВЧ-7. Есть сообщения о том, что после внезапной экзантемы, вызванной ГВЧ-6, дети заболевали экзантемой, чьим возбудителем служил ГВЧ-7.

Лихорадка у грудных детей без классической экзантемы. ГВЧ-6 и ГВЧ-7 вызывают значительную часть неспецифических лихорадочных заболеваний у грудных детей. Исследования грудных детей, поступивших в отделение скорой помощи, показали, что первичная инфекция, вызванная ГВЧ-6 и ГВЧ-7, имелась примерно у 15% из них.

Инфекции ЦНС. ГВЧ-6 и ГВЧ-7 обладают нейтропностью и способны проникать в ЦНС. Первичная инфекция, возбудителем которой служит ГВЧ-6, ответственна примерно за $^1/_3$ фебрильных судорог у грудных детей. У большинства (70–80%) из этих детей сыпь так и не появляется. Ряд небольших исследований также указывает на связь некоторых фебрильных судорог с ГВЧ-7. В редких случаях ГВЧ-6 и ГВЧ-7 вызывают энцефалиты и менингоэнцефалиты. В одном крупном исследовании ДНК ГВЧ-6 выявлялась в СМЖ 6% детей и взрослых с очаговым энцефалитом неизвестной этиологии.

Мононуклеозоподобное заболевание и гепатит. У взрослых описано несколько вызванных ГВЧ-6 мононуклеозоподобных заболеваний, гетерофильные антитела при которых отсутствовали. Изредка ГВЧ-6 и ГВЧ-7 вызывают гепатит с клиническими проявлениями. У ряда грудных детей ГВЧ-6 вызвал печеночную недостаточность; сообщалось также о гепатите с летальным исходом у новорожденного, который заразился ГВЧ-6 от матери.

Инфекции у лиц со сниженным иммунитетом. У лиц со сниженным иммунитетом, в том числе больных СПИДом и больных, перенесших трансплантацию, ГВЧ-6 вызывает многочисленные тяжелые инфекции (энцефалиты и пневмониты), порой заканчивающиеся летально. Особенно подвержены больные после трансплантации стволовых клеток, инфекция обычно обусловлена реактивацией ГВЧ-6. Последние исследования свидетельствуют о том, что у реципиентов внутренних органов сочетанная инфекция, вызванная ГВЧ-6 и ГВЧ-7, может утяжелять инфекционное заболевание, возбудителем которого служит ЦМВ.

Значительной интерес к роли ГВЧ-6 в качестве кофактора прогрессирования СПИДа объясняется тем, что он, подобно ВИЧ, обладает тропизмом к CD4-клеткам, активирует ВИЧ и стимулирует *in vitro* репликацию ВИЧ. Согласно эпидемиологи-

ческим исследованиям, значимость ГВЧ-6 в качестве кофактора у взрослых невелика, однако одно небольшое педиатрическое исследование указывает на более быстрое прогрессирование иммунодефицита у детей с коинфекцией, вызванной ВИЧ и ГВЧ-6. Чтобы оценить влияние ГВЧ-6 на ВИЧ-инфицированных детей, требуются дальнейшие проспективные исследования.

Прочие заболевания, вероятно, связанные с ГВЧ-6 и ГВЧ-7. У небольшого числа грудных детей с первичной инфекцией, вызванной ГВЧ-6, описана сыпь без лихорадки. Другие небольшие исследования или описания случаев указывают на то, что ГВЧ-6 может в некоторых случаях вызывать гемофагоцитарный синдром, инвагинации кишечника, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, рецидивирующий афтозный стоматит, миокардит и диссеминированную инфекцию. Данные о связи ГВЧ-6 с розовым лишаем, экзантематозным заболеванием противоречивы. Отдельные специалисты связывают ГВЧ-6, как и некоторые другие возбудители, с рассеянным склерозом, но эта точка зрения не является общепризнанной.

ДНК ГВЧ-6 обнаружена в разнообразных злокачественных опухолях, включая неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз, рак шеи и полости рта, лейкозы. Однако соответствующих доказательств этиологической роли вируса ни для одной из перечисленных опухолей нет.

Диагностика. Основная причина для постановки диагноза внезапной экзантемы — дифференцирование данной обычно легкой болезни от других, более серьезных детских болезней, протекающих с сыпью, например кори. Разумеется, также важно диагностировать более серьезные заболевания (такие, как энцефалит и пневмонит), возбудителем которых служит ГВЧ-6, особенно у больных со сниженным иммунитетом, чтобы своевременно назначить противовирусное лечение.

Диагностика внезапной экзантемы в первую очередь основана на возрасте, анамнезе и данных физикального обследования. Отличить экзантему, вызванную ГВЧ-6, от вызванной ГВЧ-7, только по клиническим данным невозможно. ГВЧ-6 и ГВЧ-7 различают с помощью лабораторных исследований, которые включают серологические исследования, выделение культуры вируса, выявление антигенов и ПЦР.

Серологические исследования на ГВЧ-6 проводятся во многих коммерческих лабораториях, однако лишь единицы из них выполняют исследование на ГВЧ-7. Антитела к ГВЧ-6 класса IgM обычно появляются к 5–7-му дню болезни, достигают максимума на 2–3-й неделе и исчезают в пределах 2 мес. К сожалению, доступные в настоящее время тесты на антитела IgM имеют очень широкий разброс точности и ни один из них не позволяет с абсолютной уверенностью диагностировать острую инфекцию, вызванную ГВЧ-6. Появление антител IgG к ГВЧ-6 и ГВЧ-7 в парных сыворотках, взятых с интервалом 2–3 нед., — более надежный, но несвоевременный метод подтверждения первичной инфекции. Нарастание титров антител к ГВЧ-6 или ГВЧ-7 класса IgG в 4 раза и более тоже свидетельствует об активной инфекции (первичной или реактивации). Из-за широкой распространенности антител среди населения, однократный положительный результат исследования на антитела IgG к ГВЧ-6 или ГВЧ-7 не позволяет диагностировать острую инфекцию. С ГВЧ-6 и ГВЧ-7 перекрестно реагируют антитела к ЦМВ, поэтому перед серодиагностикой инфекции, вызванной ГВЧ-6 и ГВЧ-7, необходимо исключить ЦМВ-инфекцию.

Выделение культуры ГВЧ-6 или ГВЧ-7 из моноцитов и лимфоцитов крови — надежное доказательство активной инфекции у больного с нормальным иммунитетом. У лиц со сниженным иммунитетом оценка результатов исследования более проблематична из-за того, что иногда встречается фоновая виремия. Выделение культуры ГВЧ-6 и ГВЧ-7 требует инкубации моноцитов и лимфоцитов крови (иногда с добавкой экзогенных моноцитов и лимфоцитов), которая продолжается от нескольких дней до нескольких недель, поэтому данное исследование в наши дни проводят лишь в исследовательских лабораториях. Возможно платное быстрое определение ГВЧ-6 с помощью однослойных клеточных культур на покровных стеклах, которые укладывают на дно пробирки и центрифугируют. Похоже, что в диагностике острой инфекции данный метод сравним со стандартной методикой выращивания вируса.

Становятся доступными наборы для обнаружения ГВЧ-6 методом ПЦР, которая позволяет своевременно получить информацию для диагноза. Присутствие ДНК ГВЧ-6 в бесклеточном материале, таком как сыворотка или СМЖ, указывает на активную репликацию. Наличие вирусной ДНК в другом материале (например, моноцитах и лимфоцитах крови, слюне, биоптатах) не обязательно

свидетельствует об активной инфекции, поскольку после первичной инфекции ГВЧ-6 сохраняется во многих тканях в латентной форме.

Другие методы диагностики, которые применяются в особых случаях, включают иммуногистохимию и гибридизацию *in situ*.

Лабораторные исследования. Во время первых дней лихорадки у детей с внезапной экзантемой число лейкоцитов в крови может составлять 8000–9000/мкл, но ко времени появления сыпи количество лейкоцитов падает до 4000–6000/мкл, при этом наблюдается относительный лимфоцитоз (70–90%). СМЖ у детей с фебрильными судорогами на фоне инфекции, вызванной ГВЧ-6, обычно остается в пределах нормы. При редко встречающихся энцефалитах и менингоэнцефалитах, вызванных ГВЧ-6, в СМЖ возникает легкий плеоцитоз с преобладанием моноцитов и лимфоцитов, концентрация глюкозы остается в норме, концентрация белка в норме или слегка повышается.

Дифференциальная диагностика. Дети с внезапной экзантемой, как правило, попадают в поле зрения врача на одной из двух стадий: либо во время лихорадки, когда сыпи еще нет, либо после появления сыпи. До появления сыпи многие состояния могут быть ошибочно приняты за внезапную экзантему. Тем не менее хорошее состояние ребенка с лихорадкой (в большинстве случаев), отсутствие значимых физикальных симптомов, довольно резкое падение температуры тела с последующим появлением сыпи характерны только для внезапной экзантемы. Иногда некоторые из данных признаков отсутствуют и состояние может имитировать другие заболевания.

Вероятно, чаще всего внезапную экзантему принимают за краснуху. В отличие от внезапной экзантемы, при которой отчетливый продромальный период отсутствует, краснуха всегда сопровождается легким продромальным периодом, включающим заметное увеличение затылочных и заушных лимфатических узлов. Лимфаденопатия нехарактерна для внезапной экзантемы, если же лимфаденопатия все же возникает, затылочные лимфатические узлы увеличиваются чаще, чем заушные. Температура тела при краснухе обычно субфебрильная и совпадает по времени с появлением сыпи. При краснухе сыпь, как правило, более распространенная, чем при внезапной экзантеме, а слияние элементов сыпи наблюдается гораздо чаще. Анамнез больных краснухой часто содержит сведения о контакте с подобными больными. Самый главный аргумент: вакцинированные редко заболевают краснухой.

Внезапную экзантему можно принять за корь. Тем не менее появление сыпи на высоте лихорадки, наличие кашля, ринита, конъюнктивита и (на ранней стадии) пятен Коплика на слизистой оболочке щек позволяют дифференцировать эти две болезни.

Вспышки сходных с внезапной экзантемой заболеваний были связаны со многими различными вирусами, чаще всего энтеровирусами. Летом и осенью некоторые случаи заболевания, напоминающего внезапную экзантему, могут быть вызваны энтеровирусами.

Скарлатина может напоминать внезапную экзантему. Важный отличительный признак, что скарлатина редко встречается в грудном возрасте, лихорадка и сыпь при ней существуют одновременно, а элементы сыпи обособленные, мелкие и шероховатые (кожа на ощупь напоминает наждачную бумагу).

Распространенное состояние, которое может имитировать внезапную экзантему, — лекарственная аллергия. Детям с внезапной экзантемой в лихорадочный период (до появления сыпи) нередко назначаются антибиотики. Лекарственная сыпь может возникнуть вскоре после нормализации температуры тела — такое течение болезни характерно и для внезапной экзантемы. Однако лекарственную сыпь отличает кореподобный характер, наличие зуда и исчезновение после отмены вызвавшего ее препарата.

Если говорить об инфекции ЦНС, то установить, что ее причиной служит именно ГВЧ-6, нелегко. Подозрения относительно ГВЧ-6 укрепляются, если фебрильные судороги, менингоэнцефалит или энцефалит сочетаются с проявлениями, напоминающими внезапную экзантему, однако подобная картина встречается редко.

ГВЧ-6 редко становится причиной гепатита и мононуклеозоподобного заболевания без выработки гетерофильных антител; в этих случаях сначала необходимо исключить другие причины.

Лечение. Репликация ГВЧ-6 угнетается ганцикловиром, цидофовиром и фоскарнетом (но не ацикловиром!) при сывороточных концентрациях; репликацию ГВЧ-7 подавляет цидофовир и фоскарнет. Сообщают как об успешном, так и безуспешном применении перечисленных препаратов; проспективных исследований эффективности про-

тивовирусных средств при инфекциях, вызванных ГВЧ-6 и ГВЧ-7, не проводилось. В детской практике препараты не применяются.

Благоприятное, в целом, течение внезапной экзантемы делает ненужным применение противовирусных средств. Тем не менее будущие исследования противовирусных средств, возможно, будут касаться необычных случаев внезапной экзантемы (например, с неврологическими осложнениями), а также других форм инфекции с высокой частотой осложнений (например, тяжелых инфекций, вызванных ГВЧ-6 или ГВЧ-7 у детей со сниженным иммунитетом).

В лихорадочную фазу дети обычно чувствуют себя хорошо, поэтому требуется лишь минимальная симптоматическая терапия. Если же самочувствие нарушено, ребенок раздражителен или в анамнезе у него имеются фебрильные судороги, оправдано применение ацетаминофена или ибупрофена. Все больные должны получать достаточное количество жидкости. Госпитализация показана в тех редких случаях, когда развиваются серьезные осложнения, такие как энцефалит, гепатит или пневмонит.

Прогноз. У подавляющего большинства детей с внезапной экзантемой прогноз благоприятный, заболевание проходит бесследно. До того как были открыты ГВЧ-6 и ГВЧ-7, редкие осложнения внезапной экзантемы (гемипарез, умственная отсталость) связывались с гипоксией головного мозга во время затяжных приступов фебрильных судорог. Тем не менее доказано повреждающее действие непосредственной инвазии ГВЧ-6 на головной мозг, печень и другие органы. Сообщалось о летальных случаях у больных с нормальным или сниженным иммунитетом, где ГВЧ-6 являлся непосредственной причиной энцефалита, гепатита, пневмонии, диссеминированной инфекции или гемофагоцитарного синдрома.

Профилактика. Об инфекциях, вызываемых ГВЧ-6 и ГВЧ-7, известно слишком мало, чтобы определить основное направление профилактики. Эксперименты доказывают, что материалом для заражения внезапной экзантемой может послужить кровь и слюна и что вирусы обоих типов выделяются со слюной. По всей вероятности, вирус восприимчивым детям передают здоровые носители с иммунитетом и латентной инфекцией. Конкретных рекомендаций по профилактике дать невозможно, поскольку нет соответствующих исследований. Вакцина не разработана.

Литература

Black J. B., Pellett P. E. Human herpesvirus 7. Rev Med Virol 1999; 9: 245–62.

Caserta M. T., Hall C. B., Schnabel K. et al. Primary human herpesvirus 7 infection: A comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infections in children. J Pediatr 1998; 133: 386–9.

Caserta M. T., Mock D. J., Dewhurst S. Human herpesvirus 6. Clin Infect Dis 2001; 33: 829–33.

Chua K. B., Lam S. K., AbuBakar S. et al. The predictive value of uvulo-palatoglossal junctional ulcers as an early clinical sign of exanthem subitum due to human herpesvirus 6. J Clin Virol 2000; 17: 83–90.

Desachy A., Ranger-Rogez S., Francois B. et al. Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. Clin Infect Dis 2001; 32: 197–203.

Hall C. B., Long C. E., Schnabel K. C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children: A prospective study of complications and reactivation. N Engl J Med 1994; 331: 432–8.

Kositanont U., Wasi C., Wanprapar N. et al. Primary infection of human herpesvirus 6 in children with vertical infection of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1999; 180: 50–5.

Lanphear B. P., Hall C. B., Black J., Auinger P. Risk factors for the early acquisition of human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections in children. Pediatr Infect Dis J1998; 17: 792–5.

Leach C. T. Human herpesvirus-6 and -7 infections in children: Agents of roseola and other syndromes. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 269–74.

Leach C. T., Pollock B. H., McClain K. L. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) and cytomegalovirus (CMV) infections in children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and cancer. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 125–32.

Mendez J. C., Dockrell D. H., Espy M. J. et al. Human β-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. J Infect Dis 2001; 183: 179–84.

Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet 1988; 1: 1065–7.

Глава 304
Герпесвирус человека типа 8

Чарльз Т. Лич (Charles T. Leach)

Идентификация новейшего герпесвируса человека ГВЧ-8 (также известного как *герпесвирус, связанный с саркомой Капоши*) в 1994 г. привело к поиску

возбудителя, ответственного за саркому Капоши у больных СПИДом. Последующие исследования подтвердили сильную связь данного вируса с саркомой Капоши и другими злокачественными опухолями.

Этиология. ГВЧ-8 относится к γ-герпесвирусам, в число которых входит также вирус Эпштейна–Барр. ГВЧ-8 представляет собой ДНК-содержащий вирус, снабженный суперкапсидом. В геноме приблизительно 165 тыс. пар оснований, и его структура в целом типична для остальных герпесвирусов. Тем не менее, в отличие от большинства вирусов, геном ГВЧ-8 содержит вирусные гомологи нескольких белков человека, играющих важную роль в регулировке пролиферации. Установлено, что данные вирусные белки отвечают за патогенез злокачественных опухолей, связанных с ГВЧ-8.

Эпидемиология. Инфекция, вызываемая ГВЧ-8, нетипична для здоровых детей и взрослых в большинстве развитых стран. Доля инфицированных ГВЧ-8 среди лиц, не инфицированных ВИЧ, и доноров крови в США в целом меньше 10%, однако в отдельных местностях этот показатель выше. Инфекция, вызванная ГВЧ-8, более часто встречается (15–20%) в определенных районах Греции и Италии. Доля серопозитивных лиц намного выше в Бразилии, Египте и Центральной Африке, где инфицировано 40–60% детей.

Данным вирусом поражена приблизительно $^1/_3$ ВИЧ-инфицированных мужчин-гомосексуалистов и свыше 80% ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов, имеющих саркому Капоши. Доля инфицированных ГВЧ-8 среди больных, заразившихся ВИЧ другими путями (например, вертикальным от матери или при переливании крови либо компонентов крови), невелика (0–5%) и приближается к распространенности инфекции, вызванной ГВЧ-8, среди лиц, не инфицированных ВИЧ, и доноров крови.

У большинства инфицированных ГВЧ-8 выделяется со слюной; по всей вероятности, слюна служит основным источником внутрисемейного заражения. Передача половым путем тоже важна, особенно это касается гомосексуалистов. Изредка ГВЧ-8 передается вертикально и при переливаниях крови. Большинство заболеваний, связанных с ГВЧ-8, у больных, подвергшихся трансплантации, обусловлено реактивацией вируса и лишь в некоторых случаях — передачей вируса с донорскими органами.

Клиннческие проявления. Сообщения о клинических проявлениях первичной инфекции, вызванной ГВЧ-8, у лиц со сниженным иммунитетом немногочисленны. Что касается детей, то имеется лишь одно сообщение в Египте, описывающее лихорадку и сыпь у детей 1–4 лет с нормальным иммунитетом и первичной инфекцией, вызванной ГВЧ-8.

Имеется определенная связь между ГВЧ-8 и тремя злокачественными опухолями, поражающими преимущественно взрослых со СПИДом: саркома Капоши, мультицентрическая болезнь Каслмана и первичная лимфома серозных оболочек. Саркома Капоши — самая частая опухоль, связанная со СПИДом, однако она возникает и у ВИЧ-инфицированных, проживающих в бассейне Средиземного моря (*классическая саркома Капоши*), в экваториальной Африке (*эндемическая саркома Капоши*) и у реципиентов внутренних органов (посттрансплантационная саркома Капоши). Мультицентрическая болезнь Каслмана и первичная лимфома серозных оболочек — гораздо более редкие лимфопролиферативные заболевания. Несмотря на то что ГВЧ-8 может быть выделен из опухолевых тканей у большинства этих больных, этиологическая связь вируса не совсем ясна. Выдвинуто предположение, что ГВЧ-8 может играть непрямую роль, предоставляя вирусные аналоги ростовых факторов. Что касается роли ГВЧ-8 в патогенезе миеломной болезни у пожилых, то единого мнения по этому вопросу нет.

Диагностика. Для диагностики инфекции, вызванной ГВЧ-8, применяются серологические методы (ИФА, РИФ и иммуноблоттинг), а также ПЦР, позволяющая обнаружить нуклеотидные последовательности вируса. Чтобы достичь максимальной точности, упомянутые методы обычно комбинируют. К сожалению, данные исследования проводятся лишь в отдельных коммерческих лабораториях. Культуральный метод слишком сложен.

Лечение. *In vitro* репликацию вируса тормозит несколько противовирусных средств, включая ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Тем не менее польза противовирусного лечения инфекции не доказана. Внедрение высокоактивных антиретровирусных средств значительно удлинило продолжительность жизни больных СПИДом с саркомой Капоши. Способы лечения саркомы Капоши включают крио-, фототерапию, местное применение ретиноевой кислоты, химио-, лучевую терапию и хирургическое лечение.

Литература

Andreoni M., Sarmati L., Nicastri E. et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. JAMA 2002; 287: 1295–300.

Baillargeon J., Deng J. H., Hettler E. et al. Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among blood donors from Texas. Ann Epidemiol 2002; 11: 512–8.

Baillargeon J., Leach C. T., Deng J. H. et al. High prevalence of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in South Texas children. J Med Virol 2002; 67: 542–8.

Boshoff C., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: A new DNA tumor virus. Annu Rev Med 2001; 52: 453–70.

Mantina H., Kankasa C., Klaskala W. et al. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Int J Cancer 2001; 94: 749–52.

Plancoulaine S., Abel L., van Beveren M. et al. Human herpesvirus 8 transmission from mother to child and between siblings in an endemic population. Lancet 2000; 356: 1062–5.

Singh N. Human herpesviruses-6, -7 and -8 in organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 453–9.

Spira T. J., Lam L., Dollard S. C. et al. Comparison of serologic assays and PCR for diagnosis of human herpesvirus 8 infection. J Clin Microbiol 2000; 38: 2174–80.

Глава 305
Вирусы гриппа

Питер Райт (Peter Wright)

Вирусы гриппа вызывают широкий спектр респираторных заболеваний с высокой частотой осложнений и летальностью у детей.

Этиология. Вирусы гриппа принадлежат к семейству *Orthomyxoviridae*. Это крупные вирусы, обладающие сегментированной одноцепочечной РНК и наружной липопротеидовой оболочкой (суперкапсида). Два главных поверхностных белка, определяющих серотип вируса гриппа, — гемагглютинин и нейраминидаза — образуют шипы на поверхности суперкапсида. Вирусы гриппа разделяют на три типа: A, B и C. Основными патогенами являются вирусы типов A и B, которые вызывают эпидемии. Вирус гриппа типа C служит причиной спорадических случаев инфекции, преимущественно поражающей верхние дыхательные пути. Вирусы типов A и B далее подразделяются на серотипически отличающиеся штаммы, которые циркулируют среди населения, ежегодно сменяя друг друга.

Эпидемиология. Эпидемиология гриппа A сложна и включает животных-хозяев, которые служат резервуаром различных штаммов, способных инфицировать и людей. Благодаря сегментированному характеру генома возможна рекомбинация между животным и человеческим вирусом при коинфекции. Следовательно, к человеку теоретически могут попасть любые из 15 гемагглютининов (H) и 9 нейраминидаз (N), находящиеся в животных резервуарах; вирусы типа A эпидемиологически ведут себя так, словно представляют множество серотипов. Малые изменения внутри серотипа называются дрейфом, значительные изменения серотипа — антигенным шифтом. К тому же болезнь может распространяться мигрирующими птицами. Недавно выделенные в Гонконге вирусы имели серотип H5N1 и H9N2. Например, зимой 1997 г. небольшая вспышка вирулентного птичьего гриппа H5N1 у людей сопровождалась высокой летальностью: умерло 6 из 18 больных. Вирус гриппа типа B реже подвергается значительным антигенным изменениям и не имеет резервуара среди животных.

Всемирная эпидемиология вирусов гриппа показывает ежегодное распространение между Северным и Южным полушариями, свое происхождение новые вирусы часто ведут из Азии. Если вирус с новым и серологически отличным гемагглютинином или нейраминидазой попадает к людям, возможна пандемия с высокой летальностью и частотой осложнений из-за крупной неиммунной прослойки. В новой истории наиболее драматичной была пандемия 1918 г., когда от гриппа погибло более 20 млн человек. Более частые, почти ежегодные изменения в компоновке антигенов поверхностных белков предоставляют преимущество новому штамму и приводят к локализованным эпидемиям гриппа, когда летальные исходы главным образом наблюдаются у пожилых и у лиц с заболеваниями сердца и легких. Штамм каждого года является новым для грудных детей, поскольку они не имеют к нему антител (исключение — трансплацентарная передача антител от очень молодых матерей).

Заболеваемость и частота выявления вируса наиболее высоки у детей младшего возраста. Типично, когда серологические признаки инфекции данного года обнаруживаются у 30–50% детей.

У детей, которые впервые сталкиваются с данным штаммом, виремия более высокая, и они дольше выделяют вирус, чем взрослые, что делает детей активными распространителями инфекции. В странах с умеренным климатом грипп — болезнь холодного времени года. Инфекция распространяется с мелкокапельными аэрозолями. Среди населения инфекция распространяется быстро, наивысшая заболеваемость отмечается через 2–3 нед. от занесения вируса. Грипп ответствен за снижение школьной посещаемости и ежегодный всплеск обращений к педиатрам. Возможно внутрибольничное распространение гриппа; грипп утяжеляет течение основного заболевания, которое послужило причиной госпитализации.

Ежегодные эпидемии, охватывающие страну или весь земной шар, вызываются распространением одного или двух преобладающих штаммов. В наши дни одновременно циркулируют H1N1 и H3N2 серотипы вируса типа А и вирус В, причем любой из них может преобладать в один из годов, что затрудняет прогноз относительно серотипа и тяжести гриппа в грядущем сезоне. Штаммы называют по серотипам гемагглютинина и нейраминидазы; по местности, в которой они были первоначально выделены; по номеру штамма и по году выделения. Таким образом, вакцина до 2002–2003 гг. была трехвалентной и включала штаммы А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), А/Москва/10/99 (H3N2) и В/Гонконг/330/01.

Патогенез. С помощью гемагглютинина вирус прикрепляется к остаткам сиаловой кислоты на поверхности клеток и путем эндоцитоза проникает в вакуоли. Закисление среды внутри вакуолей сопровождается слиянием вируса с мембраной эндосомы и высвобождением РНК в цитоплазму, после чего РНК транспортируется в ядро и подвергается транскрипции. Заново синтезированная РНК возвращается в цитоплазму, где она транслируется с образованием белков, которые транспортируются к клеточной мембране. Вслед за этим вирионы отпочковываются от клеточной мембраны. Механизм упаковки сегментированного генома изучен недостаточно. В какой-то момент при сборке и высвобождении вируса происходит протеолитическое расщепление гемагглютинина — это необходимо для успешной реинфекции и увеличения титра вирусных частиц. У людей данный цикл репликации происходит только в эпителии дыхательных путей. В случае первичной инфекции репликация вируса продолжается 10–14 дней. Успешная репликация в дыхательных путях подразумевает наличие здесь ключевых протеолитических ферментов. Было продемонстрировано, что гемагглютинин расщепляется секретом дыхательных путей; тем не менее клеточное происхождение фермента остается неясным.

Грипп вызывает лизис эпителия дыхательных путей с утратой функции ресничек, снижением продукции слизи и слущиванием эпителиального слоя. Перечисленные изменения благоприятствуют вторичной бактериальной инвазии либо непосредственно сквозь эпителий, либо (в случае с пространством среднего уха) путем нарушения нормального оттока по евстахиевой трубе. Сообщалось о миокардите, вызванном вирусами гриппа А и В, а также о миозите, вызванном вирусом типа В. Применение салицилатов при гриппе типа В может привести к синдрому Рейе (см. т. 4, гл. 443).

Точно неизвестно, какие иммунные механизмы прерывают первичную инфекцию и создают защиту против реинфекции, однако они могут соотноситься с индукцией выработки цитокинов, ингибирующих репликацию вируса, таких как ИФН и ФНО-α. Инкубационный период гриппа короткий, до 48–72 ч. Крайне короткий инкубационный период и размножение вируса на поверхности слизистых оболочках создают особые трудности для протективного иммунного ответа. Презентация антигена должна происходить, главным образом, в слизистой оболочке, в лимфоидной ткани бронхов. Основной гуморальный ответ направлен против гемагглютинина. Высокий титр антител в сыворотке, создаваемый инактивированной вакциной, соответствует защите. Иммуноглобулин (IgA), вырабатываемый слизистой оболочкой, предположительно направлен против тех же антигенных участков. Считается, что IgA обеспечивает наиболее эффективную и быструю защиту против гриппа. К сожалению, антитела против вируса гриппа класса IgA сохраняются относительно короткое время, реинфекция наблюдается с интервалами в 3–4 года. У мышей удалось доказать гетеротипический иммунитет, опосредованный клеточными механизмами и направленный против общих внутренних белков, однако продемонстрировать гетеротипический иммунитет у человека не удалось.

Клинические проявления. Вирусы гриппа типов А и В преимущественно поражают дыхательные пути. Начало острое: появляется ринит, конъ-

юнктивит, фарингит и сухой кашель (табл. 305.1). Наиболее выраженные изменения могут локализоваться в любом отделе системы дыхания (изолированное поражение верхних дыхательных путей, круп, бронхиолит или пневмония). Системные проявления (высокая температура тела, миалгия, недомогание и головная боль) при гриппе выражены резче, чем при любых инфекциях, вызванных другими респираторными вирусами. Вероятно, многие из данных симптомов вызываются образованием цитокинов в эпителии дыхательных путей, а не системным распространением вируса. Лихорадка в типичных случаях продолжается 2–4 дня. Кашель может сохраняться дольше, а признаки небольшой дисфункции дыхательных путей нередко имеются неделями. Обычно сходное заболевание поражает других членов семьи и лиц, находящихся в тесном контакте с больным. У детей младшего возраста симптомы гриппа не столь отчетливы; проявления могут ограничиваться любым отделом дыхательных путей. Грипп нередко невозможно отличить от заболеваний, вызванных другими респираторными вирусами, такими как РСВ, вирусы парагриппа и аденовирусы.

Таблица 305.1

Относительная частота субъективных и объективных признаков классического гриппа у детей старшего возраста и подростков

Показатель	Частота
Субъективные признаки	
Озноб	++++
Кашель	+++
Головная боль	+++
Першение и боль в горле	+++
Резкая слабость	++
Заложенность носа	++
Диарея	++
Головокружение	+
Раздражение слизистой глаз или боль в глазах	+
Рвота	+
Миалгия	+
Объективные признаки	
Лихорадка	++++
Фарингит	+++
Конъюнктивит (легкий)	++
Ринит	++
Увеличение шейных лимфатических узлов	+
Хрипы в легких	+

Примечание: «++++» = 76–100%; «+++» = 51–75%; «++» = 26–50%; «+» = 1–25%

Диагностика. Учитываются эпидемиологические и клинические данные. Во время эпидемии можно с большой долей вероятности поставить диагноз ребенку младшего возраста с лихорадкой, недомоганием и симптомами поражения дыхательных путей. Лабораторная диагностика гриппа проводится тремя путями. На ранних стадиях гриппа вирус можно выделить из секрета носоглотки: данный секрет вводят куриным эмбрионам или в клеточную культуру (следует отметить, что число клеточных культур, в которых способен размножаться вирус гриппа, очень ограничено). Присутствие вируса в культуре подтверждают реакцией гемадсорбции, которая основана на способности гемагглютинина связывать эритроциты. Доступны наборы для быстрой диагностики гриппа типа А, в которых используются различные способы связывания антигена, например ELISA. Диагноз также можно подтвердить серологически с помощью реакции торможения гемагглютинации (сыворотку берут в острый период и в период выздоровления).

Лабораторные исследования. Грипп сопровождается неспецифическими изменениями лабораторных показателей. Часто отмечается относительная лейкопения. При рентгенографии грудной клетки приблизительно у 10% детей обнаруживаются признаки ателектаза или инфильтрации.

Лечение. При гриппе эффективны два класса противовирусных средств (табл. 305.2). Разработаны руководства по применению ингибиторов нейраминидазы, занамивира и осельтамивира (тамифлю), у детей, нижний предел возраста которых составляет 7 лет и 1 год соответственно. Занамивир используется в виде ингаляций, а осельтамивир принимается внутрь. Указанные препараты эффективны как против вирусов типа А, так и типа В. Препараты второго класса, амантадин и ремантадин, применяются во время эпидемий гриппа типа А. Они неэффективны против гриппа типа В, кроме того, их нельзя назначать детям до 1 года. Препараты обоих классов снижают тяжесть и продолжительность гриппа, если их применяют в первые 48 ч от появления симптомов. Амантадин у некоторых больных вызывает спутанность сознания или невозможность сконцентрироваться. Амантадин и ремантадин очень быстро вызывают формирование устойчивости вируса, однако среди циркулирующих вирусов устойчивые распространены мало. Возможна частичная устойчивость к ингибиторам нейраминидазы, но это встречается реже.

Таблица 305.2

Рекомендованные суточные дозы противовирусных средств для лечения и профилактики гриппа[1]

Средство	Путь введения	Лечение	Профилактика	Возрастная группа (лет)		
				1–6	7–9	> 10
Занамивир[2]	Ингаляционный	Да	Не показан	Не показан	По 10 мг 2 раза в сутки	
Осельтамивир[2]	Внутрь	Да	Да[4]	В зависимости от массы ребенка доза составляет по 30–75 мг 2 раза в сутки		
Амантадин[3]	Внутрь	Да	Да	5 мг/кг/сут (максимальная доза 150 мг)		По 100 мг 2 раза в сутки
Ремантадин[3]	Внутрь	Да	Нет	5 мг/кг/сут (максимальная доза 150 мг)		По 100 мг 2 раза в сутки

[1] Подробности описаны в ежегодно обновляемых рекомендациях Консультативного совета по иммунизации Центра по контролю заболеваемости.

[2] Действует на вирусы гриппа как типа А, так и типа В.

[3] Действует только на вирус гриппа типа А.

[4] Лицам старше 12 лет назначают 75 мг однократно в сутки.

Все из перечисленных препаратов представляют собой дополнение к программам вакцинации.

Важными составляющими ухода за больным служат обильное питье и постельный режим. Для борьбы с лихорадкой следует использовать ацетаминофен или ибупрофен, но не салицилаты из-за угрозы синдрома Рейе (см. т. 4, гл. 443). Довольно часто встречается бактериальная суперинфекция, в этих случаях оправдано назначение антибиотиков. Признаки бактериальной суперинфекции — повторное повышение температуры тела, длительная лихорадка или ухудшение состояния. При неосложненном гриппе самочувствие детей улучшается через 48–72 ч от начала гриппа.

Осложнения. Частыми осложнениями гриппа у детей младшего возраста служат средний отит и пневмония. Частота острого среднего отита в случаях гриппа, подтвержденных посевом, достигает 25%. Пневмония, развившаяся на фоне гриппа, может быть первичной, вирусной. В наиболее тяжелых случаях наблюдается острая геморрагическая пневмония; по-видимому, ее частота была высокой в 1918 г., при эпидемии, вызванной высоковирулентным вирусом. Чаще встречается вторичная пневмония, причиной которой служат бактерии, проникшие через поврежденный эпителий. К необычным осложнениям гриппа типа В относится острый миозит: через 5–7 дней после стихания острого воспаления дыхательных путей возникает мышечная слабость, боль в мышцах, особенно бедренных, и миоглобинурия. Из других осложнений можно отметить миокардит и токсический шок, обусловленный стафилококковой колонизацией на фоне гриппа типа В. Тяжелее всего грипп протекает у детей с сопутствующими заболеваниями сердца и легких (врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатия, бронхопульмональная дисплазия, бронхиальная астма, муковисцидоз), а также с нервно-мышечными заболеваниями, поражающими вспомогательные дыхательные мышцы. Дети, получающие противоопухолевую химиотерапию или страдающие иммунодефицитами, выделяют вирус более длительно.

Прогноз для выздоровления благоприятный, хотя на полное восстановление физической активности и устранение кашля нередко уходят недели.

Профилактика. Лучший способ профилактики тяжелых случаев гриппа — вакцинация. Показания к вакцинации расширились после того, как был оценен ущерб от гриппа в таких группах, как беременные и дети младшего возраста. Второй способ профилактики — это химиопрофилактика (препараты для нее упомянуты в разд. «Лечение»).

Вакцинация. Инактивированная противогриппозная вакцина становится доступной каждое лето, ее состав изменяется с учетом предполагаемых штаммов, которые будут циркулировать зимой. Согласно современным руководствам вакцина вводится внутримышечно детям старше 6 мес., а также взрослым из групп с высоким риском осложнений гриппа: лица, длительно пребывающие в интернатах; больные с хроническими заболеваниями легких или сердечно-сосудистой системы, включая бронхиальную астму; больные с хроническими нарушениями обмена веществ (включая сахарный диабет), нарушениями функции почек, гемоглоби-

нопатиями или иммуносупрессией (включая вызванную лекарственными препаратами и ВИЧ); больные, длительно получающие аспирин (у них повышен риск синдрома Рейе). Вакцинация также рекомендуется женщинам, которые во время эпидемии гриппа (с октября по март) будут на II или III триместре беременности (>14 нед.). Кроме того, вакцинация рекомендуется лицам, которые могут заразить больных из группы риска, т. е. всем медработникам и проживающим вместе с больным. Недавно рекомендации были дополнены, чтобы до логически и экономически достижимых пределов расширить вакцинацию всех здоровых детей, возраст которых во время эпидемии гриппа (с октября по март) составит 6–23 мес., поскольку риск госпитализации у них близок к риску для пожилых. Ежегодная вакцинация против гриппа также рекомендуется всем взрослым старше 50 лет и всем лицам, включая детей, проживающим совместно с больным из группы риска.

Для вакцинации детей младше 12 лет рекомендуется использовать только субъединичную вакцину, поскольку она реже вызывает температурные реакции. Первичная иммунизация детей младше 9 лет состоит из двух доз вакцины (0,25 мл для детей 6–36 мес., 0,5 мл для детей 3–8 лет), которые вводятся с интервалом не менее месяца. Живые аттенуированные вакцины для интраназального введения проходят клинические испытания; уже доказано, что у взрослых они по эффективности близки к инактивированным вакцинам. У детей эффективность составила 90%.

Химиопрофилактика. Для профилактики гриппа А разрешено применять амантадин и ремантадин (см. табл. 305.2). Химиопрофилактика показана в следующих случаях: при вспышках в закрытых коллективах — вакцинированным и невакцинированным лицам из группы риска и ухаживающим за ними невакцинированным медицинским работникам; при вспышках среди населения и максимальной заболеваемости во время эпидемии — невакцинированным лицам и медработникам; больным иммунодефицитами и лицам, которым вакцинация противопоказана.

Литература

Belshe R. B., Mendelman P. M., Treanor J. et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 1998; 338: 1405–12.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (RR–3): 1–31.

Couch R. B. Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med 2000; 343: 1778–87.

Glezen P. W., Couch R. B. Interpandemic influenza in the Houston area (1974–76). N Engl J Med 1978; 298: 587–92.

Neuzil K. M., Mellen B. G., Wright P. F. et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2001; 343: 225–31.

Subbarao K., Klimov A., Katz J. et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. Science 1998; 279: 393–6.

Reichert T. A., Sugaya N., Fedson D. S. et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2002; 344: 889–96.

Wright P. F., Bryant J. D., Karzon D. T. Comparison of influenza B/Hong Kong virus infections among infants, children and young adults. J Infect Dis 1980; 141: 430–5.

Wright P. F., Ross K. B., Thompson J. et al. Influenza A infections in young children. N Engl J Med 1977; 296: 829–34.

Глава 306
Вирусы парагриппа

Питер Райт (Peter Wright)

Вирусы парагриппа часто служат причиной респираторных заболеваний у детей младшего возраста. Данные вирусы вызывают целый спектр заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, особенно часто ларинготрахеит, бронхит и круп.

Этиология. Вирусы парагриппа относятся к семейству *Paramyxoviridae*. Четыре вируса парагриппа (типы 1–4) способны вызывать заболевания у людей. Геном вирусов состоит из несегментированной одноцепочечной РНК. Вирусы парагриппа окружены суперкапсидом, который они приобретают, отпочковываясь от клеточной мембраны. Главные антигенные части — это белковые шипы, которые способны агглютинировать эритроциты (HN-белок) и вызывать слияние клеток (F-белок).

Эпидемиология. Вирусы парагриппа распространяются из дыхательных путей при образовании аэрозоля из секрета, а также при непосредственном контакте рук с секретом. К 3 годам жизни большин-

ство детей переносит инфекцию, вызванную типом 1, 2 или 3. Вирус типа 3 распространен широко и способен вызывать заболевания у грудных детей до 6 мес. Тяжелые заболевания вирус парагриппа типа 3 вызывает у лиц со сниженным иммунитетом. Заболеваемость парагриппом, вызванным вирусом типов 1 и 2, имеет сезонность (лето — осень); наиболее распространенные их серотипы каждый год чередуются. Вирус парагриппа типа 4 трудно выращивать в культурах клеток, поэтому его эпидемиология изучена хуже. При этом он не является основным возбудителем парагриппа.

Патогенез. Вирусы парагриппа размножаются в эпителии дыхательных путей, не обнаруживая признаков системного распространения. Склонность вирусов парагриппа поражать верхние дыхательные пути предположительно связана с более активным размножением в гортани, трахее и бронхах по сравнению с другими вирусами. Разрушение клеток верхних дыхательных путей может приводить к вторичной бактериальной инвазии и бактериальному трахеиту. Обструкция евстахиевой трубы может обусловить инвазию бактерий в среднем ухе и острый средний отит.

Заболевание развивается вскоре после внедрения вируса парагриппа. Механизм вирусного повреждения неизвестен. Некоторые вирусы парагриппа вызывают слияние клеток. Во время отпочковывания вирионов целость клеточной мембраны нарушается, кроме того, вирусы способны индуцировать апоптоз. Тяжесть парагриппа соответствует количеству выделяемого вируса. Иммунное разрушение инфицированных клеток также возможно, но, по-видимому, его значение при инфекции слизистой оболочки меньше, чем при системной инфекции. Самый надежный показатель восприимчивости к парагриппу — уровень антител IgA. Реинфекция главным образом свойственна парагриппу типа 3 и возникает при угасании иммунитета. Дети с серьезными дефектами Т-лимфоцитов не способны к адекватному ответу на инфекцию, вызванную вирусом парагриппа типа 3, что свидетельствует о роли клеточного компонента иммунитета.

Клинические проявления. Большинство инфекций, вызываемых вирусами парагриппа, ограничено верхними дыхательными путями (табл. 306.1). Эти относительно легкие заболевания принимаются за спектр редких, но более тяжелых заболеваний, что влечет за собой госпитализацию. Вирусы парагриппа ответственны за 50% госпитализаций по поводу крупа и 15% случаев бронхиолита и пневмонии. Вирус парагриппа типа 1 вызывает больше случаев крупа, в то время как вирус типа 3 служит причиной широкого спектра поражений нижних дыхательных путей.

Таблица 306.1

Диагнозы и симптомы у детей до 5 лет с парагриппом

Диагноз	Тип 1 (n = 77)	Тип 2 (n = 33)	Тип 3 (n = 157)	Другие (n = 19)
Поражение верхних дыхательных путей	90 %	94 %	89 %	84 %
Острое респираторное заболевание	31 %	42 %	32 %	42 %
Фарингит	21 %	18 %	10 %	11 %[1]
Острый средний отит	38 %	30 %	52 %	32 %[2]
Поражение нижних дыхательных путей	17 %	15 %	15 %	21 %
Круп (ларинготрахеобронхит)	16 %	6 %	5 %	21 %[3]
Бронхиолит	1 %	9 %	6 %	0 %
Симптомы				
Острый ринит	74 %	75 %	83 %	83 %
Конъюнктивит	36 %	36 %	36 %	44 %
Кашель	73 %	67 %	81 %	77 %
Охриплость голоса	28 %	18 %	11 %	39 %[4]
Хрипы	6 %	15 %	15 %	11 %
Свистящее дыхание	9 %	12 %	4 %	5 %
Температура тела более 38 °С	33 %	16 %	38 %	6 %[5]
Температура тела более 39 °С	8 %	6 %	10 %	0 %
Раздражительность	47 %	30 %	54 %	72 %[6]
Отказ от еды	36 %	36 %	36 %	44 %
Рвота	15 %	15 %	24 %	22 %
Диарея	21 %	15 %	14 %	22 %

Все значения p получены в тесте Фишера (нулевая гипотеза состояла в том, что все типы одинаковы).

[1] $p = 0{,}09$.
[2] $p = 0{,}03$.
[3] $p = 0{,}01$.
[4] $p = 0{,}001$.
[5] $p = 0{,}004$.
[6] $p = 0{,}02$.

Reed G., Jewett P. H., Thompson J. et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children < 5 years old. J Infect Dis 1997; 175: 808; печатается с разрешения.

Парагриппозная инфекция не сопровождается лихорадкой, системные нарушения редки, за ис-

ключением субфебрильной температуры тела. Заболевание обычно длится 4–5 дней, тем не менее вирус может обнаруживаться в высоких титрах в течение 2–3 нед. Изредка вирусы парагриппа участвуют в развитии паротита.

Диагностика. Диагностика парагриппа у детей обычно основывается только на клинических и эпидемиологических критериях. Особенно велика вероятность парагриппозной инфекции при персистирующей пневмонии у детей с иммуносупрессией. Для парагриппозной инфекции характерен рентгенологический симптом «колокольни», свидетельствующий о прогрессирующем сужении подскладочного пространства.

Лабораторные исследования. Характерных отклонений лабораторных показателей нет. Лабораторная диагностика парагриппозной инфекции проводится путем введения секрета полости носа в клеточную культуру; предварительный диагноз ставится при обнаружении гемадсорбирующего вещества, и окончательная серологическая диагностика основана на реакции торможения гемадсорбции. В некоторых крупных клиниках проводится также РИФ для быстрого выявления антигенов вируса в секрете носоглотки.

Лечение. Уровень оказываемой помощи должен зависеть от вероятности быстрого возникновения обструкции дыхательных путей (см. т. 4, гл. 472). Важно внимательно относиться к поддержанию жизненно важных функций. Родителям необходимо дать описание признаков нарастающей дыхательной недостаточности. Как увлажнение воздуха, так и подача холодного воздуха ослабляют отечность слизистых оболочек и разжижают секрет, что помогает преодолеть обструкцию, тем не менее эффективность данных мероприятий не оценивалась в контролируемых исследованиях. Лечение крупа в отделении неотложной помощи и в больнице должно включать применение глюкокортикоидов ингаляционно или парентерально. Антибиотики показаны только при подтвержденной вторичной инфекции среднего уха или нижних дыхательных путей.

Рибавирин оказывает некоторое противовирусное действие на вирус парагриппа, поэтому о применении этого препарата следует помнить у детей с персистирующей парагриппозной пневмонией на фоне иммуносупрессии.

Осложнения. У детей с лихорадкой или с выраженной дыхательной недостаточностью следует исключить бактериальный трахеит с локализацией гнойной инфекции ниже надгортанника и голосовых связок. Поскольку парагрипп часто осложняется средним отитом, всем детям с подозрением на заболевание показана внимательная пневматическая отоскопия.

Прогноз. У детей без сопутствующих заболеваний прогноз для выздоровления благоприятный. Длительно сохраняющиеся изменения в легких после парагриппа не описаны.

Профилактика. Продолжается разработка как живой, так и субъединичной вакцины против вируса парагриппа типа 3. Кандидаты для живой вакцины включают адаптированный к холоду вирус человеческого происхождения и бычий вирус парагриппа, которые аттенуированы вследствие адаптации к ряду хозяев. Измерить степень защиты, которую дают вакцины, затруднительно, поскольку наблюдается реинфекция с клиническими проявлениями, кроме того, частота серьезных инфекций среди населения в целом низкая. Тем не менее ясно, что профилактика острых респираторных заболеваний, вызванных вирусами парагриппа, представляет собой общемировую цель.

Литература

Denny F. W., Murphy T. F., Clyde W. A. Jr. et al. An 11-year study in a pediatric practice. Pediatrics 1983; 71: 871–6.

Hall C. B., German J. M., Breese B. B. et al. Parainfluenza infections in children: Correlation of shedding with clinical manifestations. J Pediatr 1977; 91: 194–8.

Hall C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. N Engl J Med 2001; 344: 1917–28.

Henrickson K. J., Kuhn S. M., Savatski L. L. Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. Clin Infect Dis 1994; 18: 770–9.

Knott A. M., Long C. E., Hall C. B. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: Seasonal patterns and clinical characteristics. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 269–73.

Landau L. I., Geelhoed G. C. Aerosolized steroids for croup. N Engl J Med 1994; 331: 322–3.

Orelicek S. L. Management of acute laryngotracheobronchitis. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 1164–5.

Reed G., Jewett P. H., Thompson J et al. Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. J Infect Dis 1997; 175: 807–13.

Глава 307
Респираторный синцитиальный вирус

Кеннет Макинтош (Kenneth McIntosh)

РСВ служит главным возбудителем бронхиолита (см. т. 4, гл. 472) и пневмонии у детей младше 1 года (см. т. 4, гл. 490). Среди возбудителей инфекций дыхательных путей в раннем детстве данный вирус имеет наибольшее значение.

Этиология. РСВ — это РНК-содержащий вирус среднего размера. Образование компонентов вируса происходит в цитоплазме, а зрелые вирионы отпочковываются от цитоплазматической мембраны. РСВ принадлежит к семейству *Paramyxoviridae*, куда также входят вирусы парагриппа, инфекционного паротита и кори, однако РСВ — единственный из рода пневмовирусов, который способен вызывать заболевания у человека. Несмотря на то что различные штаммы РСВ обладают некоторой антигенной гетерогенностью, вариации касаются преимущественно одного из двух поверхностных гликопротеидов (G-белков); клиническая и эпидемиологическая значимость данных различий неясна. РСВ растет в ряде клеточных культур, вызывая образование характерного синцития.

Эпидемиология. Ежегодные вспышки и высокая заболеваемость на первых месяцах жизни — уникальные черты для вирусов человека. РСВ распространен по всему миру и проявляется в виде ежегодных эпидемических вспышек. В умеренном климате данные эпидемии возникают каждую зиму и длятся 4–5 мес. В остальное время заболеваемость невысокая и ограничивается спорадическими случаями. В Северном полушарии максимальный подъем заболеваемости приходится на январь, февраль или март, однако самые ранние всплески заболеваемости регистрируются в декабре, а самые поздние — в июне. В указанное время количество госпитализаций детей до 1 года по поводу бронхиолита или пневмонии возрастает, а затем снижается пропорционально числу инфекций, вызванных РСВ среди населения. В тропиках эпидемический характер заболеваемости не отмечается.

Высокие титры антител к РСВ, проникших трансплацентарно, производят некоторый защитный эффект. Данным обстоятельством, вероятно, объясняется низкая частота тяжелых инфекций во время первых 4–6 нед. жизни, за исключением недоношенных, которые получили меньшее количество материнского IgG. Сывороточные антитела, тем не менее, не обеспечивают полной защиты, и возраст, в котором ребенок впервые сталкивается с инфекцией, зависит также от возможности контакта с вирусом. По оценкам, в городских условиях за каждую эпидемию первичную инфекцию переносит примерно 50% грудных детей. Таким образом, ко 2-му дню рождения переболевают практически все дети. Частота реинфекции в детском возрасте достигает 10–20% за эпидемию; у взрослых частота реинфекции ниже. При частых контактах с инфекцией (например, в дневных детских учреждениях) заболеваемость выше: для первичной инфекции — почти 100%, а для последующих — 60–80%.

Оценки тяжести первичной инфекции появились на основании исследований вспышек в отделениях новорожденных и в интернатах, где инфекция редко бывает бессимптомной. У большинства грудных детей возникает ринит и фарингит, обычно в сочетании с лихорадкой, реже — со средним отитом. У 10–40% больных в той или иной степени вовлекаются и нижние дыхательные пути (бронхит, бронхопневмония, бронхиолит). На основании статистики госпитализаций в США и Великобритании было подсчитано, что на каждых 100 грудных детей с первичной инфекцией приходится 1–3 госпитализации по поводу бронхиолита или пневмонии.

Реинфекция возможна уже через несколько недель после выздоровления, однако обычно она возникает во время последующих ежегодных вспышек. Реинфекция, как правило, протекает более легко, что, по всей видимости, объясняется как частичным иммунитетом, так и увеличением возраста. Тем не менее описаны случаи двух тяжелых бронхиолитов подряд.

Самый частый диагноз у грудных детей, госпитализированных по поводу инфекции, вызванной РСВ, — бронхиолит, несмотря на то что он нередко неотличим от пневмонии грудных детей, вызванной тем же вирусом; в реальности оба заболевания часто сочетаются. Заболеваемость всеми инфекциями дыхательных путей (включая круп), возбудителем которых служит РСВ, наивысшая в 2–4 мес. жизни, а потом снижается. Бронхиолит становится редким после первого года жизни; у более старших детей острые инфекции, сопровож-

дающиеся свистящим дыханием, часто называют астматическим бронхитом или приступом астмы. Вирусная пневмония — это постоянная проблема детского возраста, хотя у детей старше 1 года роль РСВ уменьшается. РСВ служит причиной 45–75% случаев бронхиолита, 15–25% пневмоний у детей и 6–8% случаев крупа.

Бронхиолит и пневмония, вызванные РСВ, примерно в 1,5 раза чаще поражают мальчиков, чем девочек. Влияние расовых факторов слабое. Поражение нижних дыхательных путей возникает чаще и в более раннем возрасте среди групп с низким социально-экономическим статусом и проживающих скученно.

От заражения до первых симптомов инфекции проходит примерно 4 дня. Выделение вируса продолжается разное время и зависит, вероятно, от тяжести заболевания и иммунного статуса. Большинство грудных детей с инфекциями нижних дыхательных путей выделяют вирус 5–12 дней после поступления в больницу. Подтверждено выделение в течение более 3 нед. Вирус распространяется аэрогенным путем с крупными каплями секрета, либо контактно-бытовым и вносится на слизистую оболочку или конъюнктиву восприимчивого лица. Вероятно, в большинство семей РСВ заносят школьники, страдающие реинфекцией. Типично, что в пределах нескольких дней старшие братья и сестры и один или оба родителя заболевают, однако у грудного ребенка болезнь протекает тяжелее — с лихорадкой, средним отитом или поражением нижних дыхательных путей.

В период эпидемий большое беспокойство вызывает внутрибольничное распространение инфекций, вызванных РСВ. Обычно вирус разносится от ребенка к ребенку через лиц, которые за ними ухаживают. В распространении вируса также могут участвовать взрослые с реинфекцией.

Патогенез. Бронхиолит характеризуется некрозом эпителия бронхов, вызванным вирусом, гиперсекрецией слизи, инфильтратами из круглых клеток в подслизистой основе и отеком окружающей их ткани. Данные изменения приводят к образованию слизистых пробок, которые вызывают обструкцию бронхиол, что, в свою очередь, обусловливает перераздувание или спадение дистального участка легочной ткани. При интерстициальной пневмонии инфильтрация более генерализованная, а некроз эпителия может захватывать как бронхи, так и альвеолы. Обструкции мелких дыхательных путей особенно подвержены грудные дети, поскольку диаметр бронхиол у них исходно небольшой.

Вероятным фактором патогенеза бронхиолита, вызванного РСВ, служит иммунное повреждение. В процессе инфекции выделяется значительное число растворимых факторов (интерлейкины, лейкотриены и хемокины), способных стимулировать воспаление и повреждение тканей. На животной модели активированные Т-лимфоциты участвовали как в патогенезе повреждения легких, так и в выздоровлении. У многих детей вслед за бронхиолитом, вызванным РСВ, возникают повторные эпизоды свистящего дыхания. Во время таких эпизодов обнаруживаются определенные маркеры, особенно эозинофилия и присутствие катионного белка эозинофилов в крови, которые, по-видимому, связаны с подобными рецидивами.

Насколько часто в развитии инфекции нижних дыхательных путей, вызванных РСВ, участвует бактериальная суперинфекция, неизвестно. Принятая точка зрения состоит в том, что вызванный РСВ у грудных детей бронхиолит — исключительно вирусное заболевание, даже если сопровождается ателектазом или интерстициальной пневмонией.

Клинические проявления. Первыми симптомами РСВ-инфекции у грудного ребенка служат ринорея и фарингит. Одновременно или, чаще, через 1–3 дня появляется кашель; в этом время также могут наблюдаться чиханье и субфебрильная температура тела. Вскоре после появления кашля ребенок начинает громко чихать. В легких случаях прогрессирование заболевания ограничивается перечисленными нарушениями. При аускультации часто выслушиваются диффузные сухие и влажные хрипы, крепитация. Обильные прозрачные выделения из носа обычно продолжаются во время всего заболевания, лихорадка носит перемежающийся характер. Рентгенография грудной клетки на этой стадии обычно не выявляет отклонений.

С прогрессированием заболевания кашель и свистящее дыхание усиливаются; увеличенная частота дыхания, втяжение межреберных промежутков и верхней части живота, беспокойство и периферический цианоз указывают на дыхательную недостаточность. О тяжелой, угрожающей жизни инфекции свидетельствуют центральный цианоз, частота дыхания свыше 70 в минуту, апатичность и периоды апноэ. На данной стадии грудная клетка может быть сильно расширена, звуки при аускуль-

тации почти отсутствуют из-за малого притока и оттока воздуха.

У 10% грудных детей, госпитализированных с вирусным бронхиолитом, рентгенография грудной клетки в пределах нормы, но примерно у 50% имеются явные признаки эмфизематозного вздутия и повышения прозрачности легочных полей. Перибронхиальная инфильтрация или признаки интерстициальной пневмонии наблюдаются у 50–80%, инфильтративные изменения сегмента легкого — у 10–25%. Плевральный выпот встречается крайне редко.

У некоторых грудных детей течение заболевания скорее напоминает пневмонию: в продромальный период возникает ринорея и кашель, далее присоединяется одышка, плохое сосание, апатия; свистящее дыхание и расширение грудной клетки выражены минимально. Несмотря на клиническую картину пневмонии, нередко свистящее дыхание все же периодически появляется, а рентгенография может выявить признаки эмфизематозного вздутия.

Лихорадка наблюдается при РСВ-инфекции не всегда. Частое осложнение — средний отит, при котором жидкость среднего уха содержит нуклеиновую кислоту вируса. Сыпь и конъюнктивит встречаются крайне редко. У детей первых месяцев жизни, особенно родившихся прежде срока, периодические эпизоды апноэ могут быть частыми и мучительными, даже при относительно легком бронхиолите. Вероятно, небольшая часть смертей, отнесенных к категории синдрома внезапной детской смерти, на самом деле вызвана РСВ-инфекцией.

У больных с глубоким угнетением иммунитета инфекции, вызванные РСВ, могут протекать тяжело в любом возрасте. Летальность при пневмонии, вызванной РСВ, у больных, перенесших трансплантацию внутренних органов или костного мозга, достигает 50% и более. У ВИЧ-инфицированных, по-видимому, инфекция, вызванная РСВ, протекает нетяжело.

Диагностика. Бронхиолит — это клинический диагноз. То, что возбудителем является РСВ, можно с той или иной долей вероятности предполагать по клинической картине, сезону года и наличию типичной вспышки. Диагностике помогает и такой эпидемиологический признак, как наличие простуды у лиц более старшего возраста, проживающих вместе с больным, поскольку у детей старшего возраста и взрослых РСВ часто вызывает реинфекции с соответствующими симптомами.

В большинстве случаев бронхиолита или пневмонии, вызванных РСВ, стандартные лабораторные исследования малоинформативны. Число лейкоцитов находится в норме или увеличено, в лейкоцитарной формуле преобладают нейтрофилы или лимфоциты и моноциты, но в целом она тоже остается в пределах нормы. В посевах из зева обнаруживается рост нормальной микрофлоры. Гипоксемия встречается часто и нередко более выражена, чем это ожидалось по клиническим признакам. Выраженная гипоксемия сопровождается гиперкапнией и ацидозом.

Наибольшие затруднения вызывает исключение этиологической роли бактерий или хламидий, поскольку в таких случаях требуются антибиотики. Если клинические признаки бронхиолита выражены нерезко или инфильтраты на рентгенограммах отсутствуют, вероятность бактериальной инфекции мала. У детей 1–4 мес. причиной интерстициальной пневмонии может быть *Chlamydia trachomatis* (см. п. 276.3). Хламидийная пневмония чаще имеет подострое начало, и ей может предшествовать конъюнктивит. Кашель и хрипы выражены отчетливо, но свистящего дыхания нет. Возможна эозинофилия. Лихорадка и ринорея обычно отсутствуют.

Инфильтрат, не сопровождающийся другими проявлениями или плевральным выпотом, следует считать бактериальным, пока не доказано обратное. На бактериальную пневмонию указывают повышение числа нейтрофилов (в тяжелых случаях — лейкопения), непроходимость кишечника или боль в животе, боль в груди, усиливающаяся при дыхании, высокая температура тела и коллапс. В подобных случаях, несомненно, показаны антибиотики.

Для подтверждения диагноза инфекции, вызванной РСВ, необходимо обнаружить вирус или его компоненты в секрете дыхательных путей. Наилучшим материалом служит аспират слизи или смыв из задней части носовой полости. Допустимо использовать и мазок из носоглотки. В аспирате из трахеи нет необходимости. Полученный материал помещают на лед и сразу направляют в лабораторию, где его исследуют на антигены или вносят в восприимчивые однослойные культуры клеток.

Лечение. В неосложненных случаях бронхиолита лечение симптоматическое. Госпитализи-

рованным грудным детям, как правило, показан увлажненный кислород, поскольку у большинства из них имеется гипоксия. У многих грудных детей также имеется легкое или умеренное обезвоживание, поэтому им следует осторожно вводить жидкость, количество которой слегка превышает то, которое необходимо для поддержания баланса. Если сосание затруднено из-за одышки, нередко оправдано парентеральное питание или кормление через зонд. Дыхание грудного ребенка облегчается, если головной конец его кроватки приподнят на 10–30°.

Парентеральное или аэрозольное введение адреналина может уменьшить количество свистящих хрипов и улучшить состояние ребенка; если первое применение дало хороший результат, его следует повторить. Глюкокортикоиды показаны лишь детям старшего возраста с установленным диагнозом бронхиальной астмы.

В большинстве случаев антибиотики не приносят пользы, поэтому массового их назначения при предположительно вирусном бронхиолите следует избегать. Интерстициальная пневмония у детей в возрасте 1–4 мес. может оказаться хламидийной, следовательно, оправдано применение эритромицина (40 мг/кг/сут) или азитромицина (10 мг/кг в первые сутки, 5 мг/кг во 2–5-е сутки). Грудным детям с интерстициальной пневмонией и наличием инфильтратов, а также детям в тяжелом состоянии антибиотики вводят внутривенно.

Противовирусный препарат рибавирин, возможно, оказывает умеренное благоприятное действие на течение пневмонии, вызванной РСВ. Рибавирин применяют в виде *аэрозолей с малым размером частиц* в течение 3–5 дней. Следует отметить, что сокращение сроков госпитализации и снижения летальности зарегистрировать не удалось, а исследования применения рибавирина у грудных детей не доказали его эффективности. Таким образом, рибавирин применяется только у некоторых больных с тяжелыми иммунодефицитами, когда неограниченное размножение вируса несомненно играет важную роль в патогенезе тяжелой болезни.

Для лечения больных с пневмонией и инфекцией, вызванной РСВ, которые возникли на фоне тяжелых иммунодефицитов, использовались иммуноглобулин, приготовленный из плазмы с высоким титром антител, а также гуманизированные моноклональные антитела (паливизумаб). Хотя четких доказательств эффективности не было, данные препараты действительно снижают титр вируса в дыхательных путях и их применение может быть оправдано в тех ситуациях, когда без этих препаратов прогноз плохой.

Прогноз. Летальность госпитализированных грудных детей с инфекцией нижних дыхательных путей, вызванной РСВ, составляет около 2%. Практически все умершие — это дети первых месяцев жизни, недоношенные или с сопутствующими нервно-мышечными заболеваниями, болезнями легких, сердечно-сосудистой или иммунной системы.

В анамнезе у многих детей с бронхиальной астмой имеются указания на бронхиолит, перенесенный в грудном возрасте. У 33–50% детей, переболевших в грудном возрасте типичным для РСВ бронхиолитом, в последующем возникают повторные эпизоды свистящего дыхания. Бронхиолит, перенесенный в возрасте до 1 года, увеличивает вероятность того, что первый из приступов свистящего дыхания в последующем будет назван бронхиальной астмой.

Как уже упоминалось, если у больного любого возраста с глубокой иммуносупрессией или тяжелым иммунодефицитом возникает инфекция, вызванная РСВ, и она сопровождается пневмонией с клиническими проявлениями, летальность достигает 50%.

Профилактика. В больницах профилактические мероприятия главным образом направлены на предотвращение внутрибольничного распространения инфекции. Во время сезона высокой заболеваемости инфекциями, вызванными РСВ, здоровые грудные дети должны быть отделены от грудных детей с симптомами респираторных заболеваний. При уходе за всеми грудными детьми с предположительным или подтвержденным диагнозом инфекции, вызванной РСВ, необходимо использовать отдельные комплекты одежды и перчаток, а также тщательно мыть руки.

Пассивная иммунопрофилактика. Для защиты детей из группы риска от тяжелых и осложненных инфекций, вызванных РСВ, рекомендуется использовать либо паливизумаб (моноклональные антитела против вируса; 15 мг/кг внутримышечно), либо иммуноглобулин против РСВ (750 мг/кг внутривенно). Иммунопрофилактика снижает у грудных детей из группы риска частоту и общую длительность госпитализаций по поводу инфекций, вызванных РСВ. Упомянутые препараты вводятся ежемесячно в течение всего сезона повышенной заболеваемости инфекциями, вызванными РСВ

(с октября — декабря до марта — мая). Во многих случаях предпочтительнее моноклональные антитела против вируса, поскольку их легко вводить внутримышечно и они не влияют на действие живых вакцин (против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы). Иммуноглобулин против РСВ обеспечивает некоторую защиту и против других возбудителей респираторных инфекций. У детей с иммунодефицитами, ежемесячно получающих ВВИГ, на сезон высокой заболеваемости инфекциями, вызванными РСВ, иммуноглобулин можно заменить на иммуноглобулин против РСВ.

Рентабельность профилактики зависит от условий оказания медицинской помощи и от риска для конкретного ребенка. В США иммунопрофилактику, как правило, проводят грудным детям с заболеваниями легких или родившимся с выраженной недоношенностью. Дети до 2 лет с бронхолегочной дисплазией, которые нуждаются в ингаляциях кислорода или нуждались в них в течение 6 мес., предшествовавших сезону инфекций, вызываемых РСВ, должны получать профилактику в течение первых двух сезонов, если у них тяжелое заболевание легких, и в течение одного сезона при менее тяжелых заболеваниях. Грудные дети без бронхолегочной дисплазии должны получать профилактику до 12-месячного возраста, если они родились на 28-й неделе беременности или ранее либо до 6-месячного возраста, если они родились на 29–32-й неделе беременности. У недоношенных, выписываемых из больницы в сезон инфекций, вызываемых РСВ, следует решить вопрос о введении одной дозы средства для иммунопрофилактики. При цианотических врожденных пороках сердца иммуноглобулин против РСВ противопоказан.

Вакцина. В настоящее время вакцина против РСВ не разработана. Разработка вакцины непрерывно продолжается, начиная с экспериментов в 1960-е годы с вакциной, инактивированной формалином и осажденной квасцами. Эта вакцина вызывала выраженное образование сывороточных антител, однако у вакцинированных после заражения природным вирусом развивалось более тяжелое заболевание. Живые аттенуированные вакцины вызывают неприемлемые симптомы или превращаются обратно в вирус дикого типа. В настоящее время рассматриваются либо очищенные субъединичные вакцины против одного из поверхностных белков, либо аттенуированные живые вакцины, адаптированные к холоду.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. Pediatrics 1998; 102: 1211–6.

Glezen W. P., Paredes A., Allison J. E. et al. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. J Pediatr 1981; 98: 708–15.

Guerguerian A. M., Gauthier M., Lebel M. H. et al. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 829–34.

Hall C. B., Douglas R. G. Jr., Geiman J. M. et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. N Engl J Med 1975; 293: 1343–6.

Henderson F. W., Collier A. M., Clyde W. A. Jr. et al. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity: A prospective, longitudinal study in young children. N Engl J Med 1979; 300: 530–4.

Hertz M. I., Englund J. A., Snover D. et al. Respiratory syncytial virus-induced acute lung injury in adult patients with bone marrow transplants. A clinical approach and review of the literature. Medicine 1989; 68: 269–81.

Holberg C. J., Wright A. L., Martinez F. D. et al. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. Am J Epidemiol 1991; 133: 1135–51.

Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. Pediatrics 1998; 102: 531–7.

Simpson W., Hacking P. M., Court S. D. M et al. Radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children: II. The correlation of radiological categories with clinical and virological findings. Pediatr Radiol 1974; 2: 155–60.

Welliver R. C. Immunology of respiratory syncytial virus infection: Eosinophils, cytokines, chemokines and asthma. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 780–3.

Глава 308

Аденовирусные инфекции

Кеннет Макинтош (Kenneth McIntosh)

Аденовирусы вызывают 5–8% острых респираторных заболеваний у детей грудного возраста, а также огромное число других синдромов, включая фарин-

гоконъюнктивальную лихорадку, фолликулярный конъюнктивит, эпидемический кератоконъюнктивит, миокардит, геморрагический цистит, острую диарею, инвагинацию кишки и энцефаломиелит. Аденовирусная пневмония может иметь тяжелые отдаленные последствия, включая облитерирующий бронхиолит. Из 49 серотипов вируса только $^1/_3$ вызывает заболевания у людей.

Этиология. Аденовирусы — это ДНК-содержащие вирусы среднего размера, которые разделяют на подгруппы от A до F. Вирион имеет икосаэндрический капсид, построенный из 252 субъединиц (капсомеров), из которых 240 представляют собой гексоны, а 12 — пентоны. Гексоны содержат перекрестно реагирующие антигены, характерные для всех аденовирусов млекопитающих. Пентоны обладают типоспецифичностью и антитела к ним протективные. Аденовирусы также классифицируют по их характерным «отпечаткам» ДНК на геле после переваривания рестриктазами; классификации аденовирусов обычно согласуются с их антигенными типами.

Все типы аденовирусов, за исключением типов 40 и 41, растут в первичных клетках почки эмбриона человека, большинство — в клетках линий HEp2 и HeLa, вызывая типичный цитопатический эффект. Типы 40 и 41 (а также другие серотипы) растут в 293 клетках, линии почки эмбриона человека, в которую введены определенные ранние аденовирусные гены.

Аденовирусы многих типов, но в особенности распространенных у детей (типы 1, 2 и 5), выделяются больными длительное время через дыхательные пути и ЖКТ. Данные типы также вызывают вялотекущую и хроническую инфекцию нёбных миндалин и аденоидов.

Эпидемиология. Аденовирусные инфекции распространены по всему миру. Вызываемые ими инфекции встречаются в любое время года, однако в умеренном климате большая часть приходится на весну или начало лета, а также на середину зимы. Некоторые типы предрасположены к развитию эпидемий, в особенности типы 4 и 7, которые вызывают вспышки респираторных заболеваний с подъемом температуры тела, тип 21 — тяжелую пневмонию, тип 3 — фарингоконъюнктивальную лихорадку, тип 11 — геморрагический цистит, типы 8, 19 и 37 — эпидемический конъюнктивит. По неизвестным причинам аденовирусы типов 3 и 7 вызывают эпидемии тяжелой пневмонии у детей на севере Китая и Кореи, летальность среди госпитализированных больных достигает 5–15%.

Более 60% детей школьного возраста имеют антитела к распространенным типам вируса. Почти у всех взрослых имеются сывороточные антитела к типам вируса 1–7. Пути заражения — воздушно-капельный (причем неизвестно, переносится ли вирус крупными или мелкими аэрозольными частицами) и фекально-оральный. Описаны больничные вспышки респираторных заболеваний и кератоконъюнктивита.

Патогенез. Аденовирусы принадлежат к той небольшой группе респираторных вирусов, которые хорошо растут на эпителии тонкой кишки. Несмотря на то что слизистые оболочки служат основной мишенью на ранних этапах инфекции и на них чаще всего развиваются патологические изменения, по всей видимости, часто возникает также виремия, которая сопровождается лихорадкой.

Аденовирусная пневмония имеет характерную гистологическую картину: плотные лимфоцитарные инфильтраты, разрушение эпителия бронхов и бронхиол, очаговый некроз слизистых оболочек желез, образование гиалиновых мембран и несколько типов внутриядерных включений.

Клинические проявления. Аденовирусы вызывают широкий спектр клинических проявлений.

Острое респираторное заболевание. Это самое частое проявление аденовирусной инфекции у детей и взрослых. Острые аденовирусные респираторные инфекции у детей не обладают отличительными клиническими характеристиками; обычно их возбудителями служат типы 1, 2, 3, 5 и 6. Первичная инфекция у грудных детей часто сопровождается лихорадкой и симптомами поражения дыхательных путей; более чем у 50% больных аденовирусная инфекция осложняется средним отитом. Аденовирусные респираторные инфекции сопровождаются высокой частотой диареи.

Фарингит, вызванный аденовирусами, обычно проявляется насморком, першением и болью в горле, а также подъемом температуры тела. Аденовирусы удается обнаружить у 15–20% детей (преимущественно грудного и дошкольного возраста) с изолированным фарингитом.

Пневмония — нечастое проявление, однако аденовирусная инфекция имеется у 7–9% госпитализированных детей с острой пневмонией. Пневмонию может вызвать любой из респираторных типов

аденовирусов, однако при тяжелой пневмонии чаще всего обнаруживаются вирусы типов 3, 7 и 21. Летальность при инфекциях, вызванных данными типами, может достигать 10%, а у выживших остается повреждение дыхательных путей, которое проявляется бронхоэктазами, облитерирующим бронхиолитом или, изредка, фиброзом легких. У новорожденных аденовирусная пневмония наблюдается редко, но протекает тяжело и может привести к смерти.

Описана связь аденовирусов с *коклюшеподобным синдромом*. В данных случаях аденовирусы часто сопровождают инфекцию, вызванную *Bordetella pertussis*, но изредка сами могут выступать в качестве этиологического фактора.

Фарингоконъюнктивальная лихорадка — синдром, имеющий отличительные клинические признаки. Его причиной служит, главным образом, аденовирус типа 3. Симптомы включают подъем температуры тела до высоких цифр, который длится 4–5 дней, фарингит, конъюнктивит, увеличение околоушных и шейных лимфатических узлов, а также ринит. У 75% больных развивается негнойный конъюнктивит, который проявляется воспалением конъюнктивы как век, так и глазного яблока; могут поражаться оба глаза. Обычно после нормализации температуры тела и исчезновения прочих симптомов конъюнктивит сохраняется. Часто встречается головная боль, недомогание и слабость; по миновании острой стадии остается отчетливая апатия.

Конъюнктивит и кератоконъюнктивит. Аденовирусы — одни из самых частых возбудителей фолликулярного конъюнктивита (достаточно легкого заболевания) и кератоконъюнктивита, который может протекать в виде эпидемий и вызывается аденовирусами типов 3, 19 и 37. Кератит проявляется, когда конъюнктивит стихает. Кератит может привести к помутнению роговицы, которое сохраняется несколько лет.

Миокардит. В нескольких исследованиях острого миокардита и идиопатической кардиомиопатии, в которых для поиска возбудителя использовалась ПЦР, аденовирусы обнаруживались с той же частотой, что и энтеровирусы (отличные от вируса полиомиелита), или даже чаще. Многие допускают, что аденовирусы играют важную роль в этиологии данных заболеваний. Аденовирусы также связаны с отторжением трансплантата сердца и некоторыми случаями фиброэластоза миокарда.

Желудочно-кишечные инфекции. Аденовирусы обнаруживаются в кале 5–9% детей с острой диареей. Приблизительно 50% данных вирусов относится к кишечным типам 40 и 41. Кроме того, ясно, что кишечная инфекция, вызванная любым серотипом аденовируса, часто бессимптомна, так что этиологическая роль аденовирусов часто остается неизвестной.

Что касается инвагинации кишки, то инициальным фактором ее патогенеза многие специалисты считают увеличенные лимфатические узлы. Аденовирусы были выделены из удаленных брыжеечных лимфатических узлов и аппендиксов, кроме того, аденовирусы чаще высеваются из смывов с поверхности у детей с инвагинацией, чем у детей без нее. Аденовирусы также обнаружены в аппендиксах детей с аппендицитом.

Геморрагический цистит. Внезапно появляются гематурия, дизурия, учащенное мочеиспускание и императивные позывы, при этом бактериологические посевы остаются отрицательными. Продолжительность заболевания 1–2 нед. У некоторых заболевших детей и молодых взрослых были обнаружены аденовирусы типов 11 и 21.

Синдром Рейе и синдром, подобный синдрому Рейе. Типичный синдром Рейе развивается у детей младшего возраста вслед за инфекцией, аденовирусная этиология которой подтверждена. Описано также несколько случаев синдрома, напоминающего синдром Рейе, все из которых были вызваны аденовирусом типа 7. Последний из упомянутых синдромов часто завершается летально и характеризуется тяжелой бронхопневмонией, гепатитом, судорожными припадками и ДВС-синдромом. У некоторых больных в крови был обнаружен антиген аденовирусного пентона, который участвует в патогенезе.

Инфекции у лиц со сниженным иммунитетом. Аденовирусы занимают значительное место среди возбудителей заболеваний у лиц с недостаточностью В- или Т-лимфоцитов. При недостаточности В-лимфоцитов (гипогаммаглобулинемия) описан менингоэнцефалит, сходный с вызванным энтеровирусами. При недостаточности Т-лимфоцитов, независимо от ее характера (врожденная, приобретенная, ятрогенная), часто встречается длительная диарея, описаны также молниеносный гепатит и пневмония, нередко с летальным исходом.

Существует также тесная связь между аденовирусной инфекцией и геморрагическим циститом, а также тубулоинтерстициальным нефритом у де-

тей со сниженным иммунитетом, особенно после трансплантации костного мозга.

Диагностика. Для лабораторного подтверждения аденовирусной инфекции у детей применяется иммуногистологическое исследование или выявление соответствующих изменений в биоптатах, обнаружение вируса с помощью посева или ПЦР, нарастание титров антител или комбинация выявления вируса с серологическими исследованиями. ПЦР — очень информативный метод для выявления аденовирусов в биоптате. Если вирус обнаружен в таких материалах, как кровь, моча, СМЖ либо биоптат легкого или печени, это с высокой вероятностью указывает на этиологическую роль инфекции в клинических проявлениях и повреждении органов. Аналогично выявление аденовирусов определенных типов (7 или 21) в секрете дыхательных путей указывает на их вероятную этиологическую роль. Присутствие же в секрете дыхательных путей или кале нетипированного вируса либо аденовирусов распространенных среди детей типов (1, 2 и 5), напротив, не может служить подтверждением аденовирусной инфекции с клиническими проявлениями, поскольку данные типы вирусов часто выделяются длительно, не вызывая симптомов. В подобных обстоятельствах, чтобы связать конкретный тип аденовируса с заболеванием, необходимо подтвердить одновременное нарастание титров антител к нему. Об этиологической роли аденовирусов также можно говорить в тех случаях, когда титр антител нарастает в сыворотках крови, взятых в острую стадию и в стадию выздоровления у больного с характерной клинической картиной. Аденовирусная инфекция часто сопровождается высокой СОЭ и лейкоцитозом.

Лечение. При тяжелых аденовирусных инфекциях определенное значение может иметь цидофовир — противовирусный препарат для внутривенного введения, который обладает нефротоксичностью. Рибавирин *in vitro* подавляет размножение некоторых штаммов вируса, однако его клиническая эффективность не доказана.

Профилактика. Для предупреждения инфекции, вызванной типами 4 и 7 у добровольцев, разработаны инактивированные и живые вакцины. У детей данные вакцины не использовались.

Литература

Brandt C. D., Kim H. W., Jeffries B. C. et al. Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease: II. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. Am J Epidemiol 1969; 90: 484–500.

Hale G. A., Heslop H. E., Krance R. A. et al. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 277–82.

Hong J. Y., Lee H. J., Piedra P. A. et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: Epidemiology, clinical features, and prognosis. Clin Infect Dis 2001; 32: 1423–9.

Ladisch S., Lovejoy F. H., Hierholzer J. C. et al. Extrapulmonary manifestations of adenovirus type 7 pneumonia simulating Reye syndrome and the possible role of an adenovirus toxin. Pediatrics 1979; 95: 348–55.

Martin A. B., Webber S., Flicker F. J. et al. Acute myocarditis: Rapid diagnosis by PCR in children. Circulation 1994; 90: 330–9.

Michaels M. G., Green M., Wald E. R. et al. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. J Infect Dis 1992; 165: 170–4.

Nelson K. E., Gavitt F., Batt M. D. et al. The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. J Pediatr 1975; 86: 335–11.

Numazaki Y., Kumasaka T., Yano N. et al. Further study on acute hemorrhagic cystitis due to adenovirus type 11. N Engl J Med 1973; 289: 344–7.

Ruuskanen O., Meurman O., Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: A study of 105 hospital cases. Pediatrics 1985; 76: 79–83.

Similau S., Ylikorkala O., Wasz-Hockert O. Type 7 adenovirus pneumonia. J Pediatr 79: 605–11.

Van R., Wun C. C., O'Ryan M. L. et al. Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. J Pediatr 1992; 120: 516–21.

Глава 309
Риновирусные инфекции

Кеннет Макинтош (Kenneth McIntosh)

Риновирусы — самая частая причина «обычной простуды» у взрослых. Они также нередко встречаются у детей младшего возраста, но из-за высокой частоты других вирусов — возбудителей заболеваний дыхательных путей в данной возрастной группе их относительная значимость несколько меньше, чем у взрослых. Риновирусы трудно выращивать в культурах клеток; исследования, опиравшиеся на данные ПЦР, показали, что частота и роль риновирусов в респираторных инфекциях существенно больше, чем полагают.

Этиология. Риновирусы — члены семейства Picornaviridae, мелких РНК-содержащих вирусов. Существует 101 серотип риновирусов (им присвоены номера от 1 до 100, а также имеется подтип 1А). Лучший способ выявления риновирусов — ПЦР с секретом полости носа. Посев примерно втрое менее чувствителен, чем ПЦР. Серологические исследования не имеют практического значения из-за слишком большого числа серотипов.

Риновирусные инфекции не всегда сопровождаются клиническими проявлениями, даже у детей младшего возраста. Согласно проспективным исследованиям, 75% риновирусных инфекций у детей (выявленных культуральным методом) сопровождаются клиническими проявлениями, обычно ринитом или фарингитом. Риновирусы были обнаружены в жидкости среднего уха при остром среднем отите. Данные вирусы могут вызывать также тяжелые заболевания нижних дыхательных путей, особенно у детей первых месяцев жизни и у детей с сопутствующими заболеваниями.

Эпидемиология. Риновирусы распространены по всему миру, причем особенности заболевания не зависят от серотипа. В одно и тоже время среди населения может циркулировать множество типов риновирусов.

В умеренном климате подъемы заболеваемости риновирусными инфекциями наблюдаются в сентябре, а также апреле или мае, однако эти инфекции встречаются круглый год. В тропиках пик заболеваемости приходится на сезон дождей.

В наивысших концентрациях риновирусы присутствуют в отделяемом из носа, а экспериментальное заражение проще всего осуществить путем закапывания в нос или конъюнктивальный мешок. В отделяемом, находящемся на руках или предметах, вирусы сохраняются несколько часов. Заражение происходит, когда инфицированный секрет с загрязненных пальцев втирается в слизистую оболочку носа или конъюнктиву. Есть также данные о передаче вируса при длительном контакте с аэрозолями, образующимися при разговоре, кашле или чиханье.

Патогенез. Риновирусы, подобно остальным пикорнавирусам, заражают клетки только после интеграции со специфическими клеточными рецепторами. Для большинства типов риновирусов таким рецептором служит ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии, которая имеется на эпителии, покрывающем аденоиды (лимфоэпителии), а на других эпителиальных клетках носа появляется после стимуляции ИФН-α, ФНО, ИЛ-1 и др. Следовательно, для данных типов клеток инфекция, вероятно, начинается в носоглотке, а затем, по мере выделения интерлейкинов распространяется кпереди на слизистую оболочку носа. Максимальное воспаление слизистой оболочки носа приходится на пик размножения вируса (2–4 сут после экспериментального заражения) и сопровождается выработкой множества провоспалительных медиаторов. В иммунном ответе участвуют специфический IgA слизистой оболочки носа и сывороточные антитела IgG, которые изменяют течение болезни и сокращают выделение вируса.

Клинические проявления. Основной клинический ответ на риновирусную инфекцию — обычная простуда (см. т. 4, гл. 465). Инкубационный период составляет 2–4 дня, затем возникают чиханье, заложенность носа, выделения из носа, першение в горле. У 30–40% больных появляется кашель и хрипота. Повышение температуры тела встречается реже и не столь выражено, как при инфекциях, вызванных РСВ, вирусами парагриппа, гриппа или аденовирусами. В первые 2–3 дня тяжесть симптомов нарастает. Проявления болезни в большинстве случаев сохраняются неделю, однако у 35% детей младшего возраста они длятся более 14 дней.

Риновирусная РНК обнаружена в жидкости среднего уха у 24% детей с острым средним отитом, часто в сочетании с бактериями.

Диагностика. Поскольку те же самые проявления могут вызывать другие вирусы, клинический диагноз только предположительный, однако обычно этого достаточно. При подозрении на стрептококковый назофарингит показаны исследования на антигены стрептококков или посев (см. т. 4, гл. 467). Наиболее чувствительный метод выявления риновирусов в секрете дыхательных путей — ПЦР, но в типичных случаях лабораторной диагностики не требуется.

Лечение. Чтобы снизить температуру тела и облегчить боль, используют ацетаминофен или ибупрофен; при заложенности носа и выделениях на непродолжительное время назначают закапывание физиологического раствора или сосудосуживающих средств (последние — детям старше 6 мес.).

Создано несколько противовирусных средств, высокоактивных против риновирусов (например, плеконарил), но хотя эти средства снижают титр вируса в отделяемом из носа, они не ослабляют симптомов и не сокращают продолжительности болезни. По всей вероятности, лечение будет эффек-

тивным, если будет воздействовать не только на вирус, но и на иммунный ответ макроорганизма.

Осложнения. Часто встречается средний отит и синусит. По данным одного исследования, в жидкости среднего уха у детей младшего возраста со средним отитом риновирусы обнаруживались чаще других вирусов. У детей первых месяцев жизни риновирусная инфекция может осложниться бронхиолитом. Риновирусы — самая частая причина резкого обострения бронхиальной астмы у детей школьного возраста.

Профилактика. Лучший путь борьбы с распространением риновирусов — тщательно мыть руки и не прикасаться пальцами к слизистой оболочке носа или конъюнктивам.

Литература

Dick E. C., Jennings L. C., Mink K. A. et al. Aerosol transmission of rhinovirus colds. J Infect Dis 1987; 156: 442–8.

Hendley J. O., Wenzel R. P., Gwaltney J. M. Jr. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. N Engl J Med 1973; 288: 1361–4.

Johnston S. L., Pattemore P. K., Sanderson G. et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. Br Med J 1995; 310: 1225–9.

Juven T., Mertsola J., Waris M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 293–8.

Ketler A., Hall C. E., Fox J. P. et al. The Virus Watch Program: A continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families: VIII. Rhinovirus infections: Observations of virus excretion, intrafamilial spread and clinical response. Am J Epidemiol 1969; 90: 244–54.

Pitkaranta A., Virolainen A., Jero J. et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. Pediatrics 1998; 102: 291–5.

Глава 310

Ротавирусы и другие вирусы, вызывающие гастроэнтериты

Дорси М. Басс (Dorsey M. Bass)

Диарея — ведущая причина детской смертности в мире: ежегодно от нее погибает 5–10 млн детей. Одними из наиболее значимых возбудителей тяжелой диареи с обезвоживанием у детей младшего возраста служат ротавирусы. Они и прочие вирусы, вызывающие гастроэнтериты, служат главной причиной не только детской смертности, но и серьезных осложнений в результате истощения.

Этиология. К важным возбудителям вирусных гастроэнтеритов у человека относятся ротавирусы, астровирусы, аденовирусы и калицивирусы, например вирус Норуолк.

Ротавирусы способны вызывать заболевания практически у всех млекопитающих и птиц. Капсид двухслойный, имеет форму колеса и содержит 11 сегментов двунитевой РНК. Диаметр вирионов по данным электронной микроскопии составляет около 80 нм. Ротавирусы подразделяются на группы (A, B, C, D, E), подгруппы (I и II) и серотипы. Вирусы группы А антигенно отличаются от вирусов других групп и включают распространенных возбудителей заболеваний человека и ряда животных. Ротавирусы группы В вызывают тяжелые заболевания у грудных детей и взрослых в Китае. Изредка сообщается о вспышках инфекций у людей, вызванных ротавирусами группы С. К остальным группам относятся вирусы, патогенные для животных. Штаммы ротавирусов видоспецифичны, т. е. не вызывают заболеваний у других видов. Подгруппы ротавирусов определяют по антигенной структуре внутреннего белка капсида VP6. Серотипирование ротавирусов, основанное на перекрестных нейтрализующих антителах, зависит от наружных гликопротеидов капсида — VP7 и VP4. VP7-серотипы относятся к типу G (по гликопротеиду), VP4-серотипы — к типу P. Хотя и VP4-, и VP7-серотипы вызывают выработку нейтрализующих антител IgG, относительная роль в протективном иммунитете данных системных антител в отличие от антител слизистых оболочек IgA и клеточного иммунитета остается неясной.

Астровирусы — вторые по значимости возбудители вирусного гастроэнтерита у детей младшего возраста. Высокая частота астровирусных гастроэнтеритов отмечается как в развивающихся, так и в развитых странах. Это мелкие вирусы (диаметром приблизительно 30 нм), содержащие плюс-цепь одноцепочечной РНК. Очень характерен их вид под электронным микроскопом — 5- или 6-лучевая звезда. Капсид построен из трех структурных белков. Известно 8 серотипов астровирусов человека.

Еще одна распространенная причина вирусного гастроэнтерита у детей — *кишечные аденовирусы.*

Хотя в кале могут обнаруживаться многие серотипы аденовирусов, особенно во время острого респираторного заболевания или после него (см. гл. 308), гастроэнтериты вызываются лишь серотипами 40 и 41. Указанные серотипы не вызывают респираторных заболеваний и очень плохо растут в культурах клеток. Аденовирусы серотипов 40 и 41 имеют форму икосаэдров диаметром 80 нм, геном их устроен относительно сложно и представлен одноцепочечной ДНК.

Калицивирусы — это мелкие (27–35 нм) вирусы, которые служат самыми частыми причинами вспышек гастроэнтерита у детей старшего возраста и взрослых. Калицивирусы содержат плюс-цепь одноцепочечной РНК и единственный структурный белок. Тесно связанные разновидности называются по месту первоначальных вспышек: Норуолк, гора Сноу, графство Монтгомери, Саппоро и т. п. У детей первых месяцев жизни калицивирусы также вызывают заболевание, сходное с ротавирусным. Калицивирусы и астровирусы по их виду под электронном микроскопом иногда относят к мелким круглым вирусам.

Теоретически допускается, что гастроэнтерит у человека может вызываться рядом вирусов — возбудителей диареи у животных (коронавирусы, тогавирусы и пестивирусы), но четких доказательств этому не получено. Сообщалось, что в 10% случаев диареи при ВИЧ-инфекции обнаружены пикобирнавирусы — еще одна группа мелких (30 нм) вирусов, содержащих двухцепочечную РНК.

Эпидемиология. Подсчитано, что во всем мире ротавирусы ежегодно вызывают более 125 млн случаев диареи у детей до 5 лет. Из них 18 млн случаев расцениваются как тяжелые и среднетяжелые, вызывающие примерно 600 тыс. летальных исходов каждый год. В США ротавирусы ежегодно вызывают 3 млн случаев диареи, 50 тыс. госпитализаций и 20–40 летальных исходов.

В умеренном климате ротавирусные инфекции чаще встречаются зимой. В США ежегодный зимний пик заболеваемости охватывает как запад, так и восток (рис. 310.1). В отличие от других вирусов, распространенных зимой (например, гриппа), подъем заболеваемости не обусловлен единственным преобладающим штаммом или серотипом. Для отдельно взятой группы населения типична широкая распространенность нескольких серотипов в течение 1–2 сезонов; в прилегающих областях могут циркулировать неродственные штаммы. Наиболее тяжелые заболевания ротавирусы вызывают обычно в возрасте 3–24 мес., тем не менее 25% тяжелых заболеваний возникают после 2 лет, а к 4–5 годам жизни серологические признаки перенесенной ин-

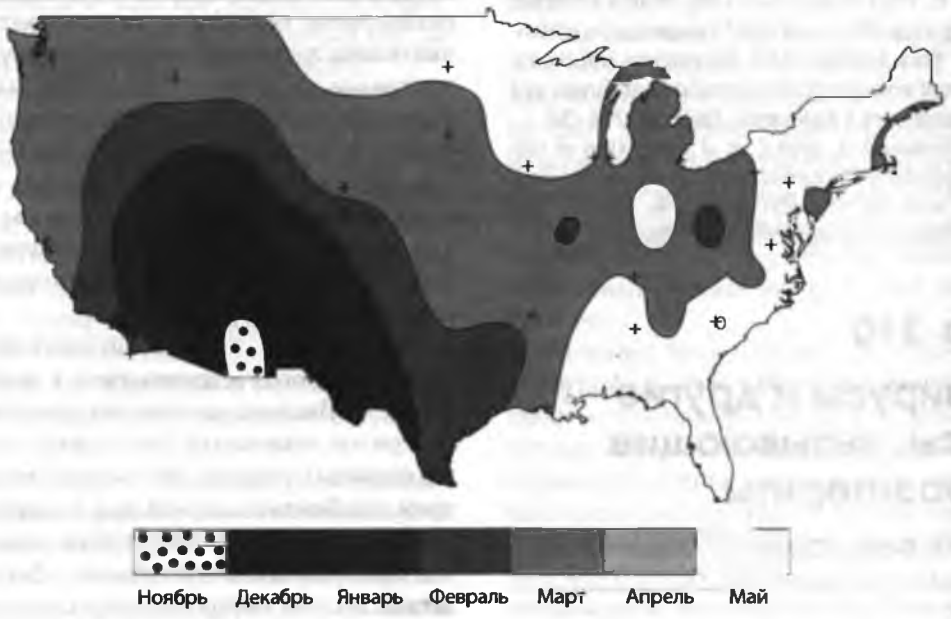


Рис. 310.1. Максимальная месячная заболеваемость ротавирусными инфекциями в США с июля 1996 г. по июнь 1997 г. Такой месячный характер заболеваемости типичен и повторяется каждый год (Центр по контролю заболеваемости. Laboratory-based surveillance for rotavirus — United States, July 1996 — June 1997. MMWR 1997; 46: 1092–4)

фекции обнаруживаются практически у всех детей. Дети до 3 мес. относительно невосприимчивы благодаря трансплацентарно полученным антителам, а возможно, и благодаря грудному вскармливанию. У новорожденных и взрослых, находящихся в тесном контакте с больным ребенком, заболевание обычно протекает бессимптомно. Отдельные штаммы ротавирусов годами колонизируют отделения новорожденных, вызывая практически у всех новорожденных инфекцию без видимых симптомов.

Ротавирусы и другие возбудители вирусных гастроэнтеритов легко распространяются фекально-оральным путем, и вспышки обычно возникают в детских больницах и центрах по уходу за ребенком. Вирусы содержатся в кале в очень высокой концентрации; после клинического выздоровления выделение продолжается еще несколько дней. Для развития заболевания у восприимчивого человека необходимо очень небольшое количество вирионов.

Эпидемиология астровирусов не столь тщательно изучена, как ротавирусов, тем не менее известно, что в зимние месяцы астровирусы служат обычной причиной легкой или умеренно тяжелой водянистой диареи у детей, но редко вызывают заболевание у взрослых. Типичны больничные вспышки. Гастроэнтерит, вызванный кишечными аденовирусами, наблюдается на протяжении всего года, в основном поражаются дети до 2 лет. Больничные вспышки тоже возникают, но реже, чем вызванные рота- или астровирусами. Калицивирусы в основном известны как возбудители крупных и бурных вспышек диареи у детей старшего возраста и взрослых, особенно в школах, больницах и на круизных лайнерах. Как правило, источником заражения служит один продукт, например моллюски, ракообразные или вода, использованная для приготовления пищи.

Патогенез. Вирусы, которые вызывают диарею у человека, избирательно заражают и разрушают клетки, находящиеся на вершинах ворсинок тонкой кишки. В биоптатах тонкой кишки обнаруживаются ворсины той или иной степени уплощения и круглоклеточные инфильтраты в собственной пластинке слизистой оболочки. Гистологические изменения могут не соответствовать тяжести клинических проявлений и обычно исчезают раньше, чем наступает клиническое выздоровление. Хотя для обозначения данных заболеваний используется термин «гастроэнтерит», слизистая оболочка желудка не поражается; однако при инфекциях, вызванных вирусом Норуолк, документально подтверждено замедленное опорожнение желудка.

Энтероциты, которые находятся на вершинах ворсин тонкой кишки, представляют собой дифференцированные клетки, выполняющие как функцию переваривания (например, гидролиз дисахаридов), так и функцию всасывания (например, воды и электролитов). Энтероциты крипт — недифференцированные клетки, которые не имеют гидролитических ферментов щеточной каемки и только секретируют воду и электролиты. Следовательно, вирусная инфекция, избирательно поражающая вершины ворсин, приведет к следующему: 1) дисбаланс всасывания и секреции жидкости в кишечнике; 2) нарушение расщепления и всасывания сложных углеводов, особенно лактозы. Большинство доказательств говорит в пользу первого механизма как более важного фактора в развитии вирусной диареи. Предполагается, что неструктурные белки ротавирусов могут действовать в качестве энтеротоксинов.

У лиц с нормальным иммунитетом внекишечные инфекции развиваются редко, но при сниженном иммунитете могут поражаться печень и почки. Повышенная летальность и частота осложнений вирусных гастроэнтеритов у грудных детей (по сравнению с более старшими детьми и взрослыми) могут быть обусловлены рядом факторов, в том числе сниженными резервами функции кишечника, отсутствием специфического иммунитета и ослабленными неспецифическими механизмами защиты, такими как кислота и слизь желудка. Вирусный энтерит намного повышает проницаемость кишки для макромолекул; предположительно считается, что он увеличивает риск пищевой аллергии.

Клинические проявления. Инкубационный период при ротавирусной инфекции, как правило, менее 48 ч. Болезнь начинается с небольшого или умеренного подъема температуры тела и рвоты, затем появляется частый водянистый стул. Обычно на 2-й день рвота ослабевает и температура тела снижается, но диарея продолжается 5–7 дней. Видимая кровь и лейкоциты в кале отсутствуют. Возможно обезвоживание, особенно у грудных детей, которое быстро нарастает. К тяжелой ротавирусной диарее предрасположены истощенные дети и дети с сопутствующими заболеваниями кишечника, например синдромом короткой кишки. Реже тяжелое и длительное заболевание развива-

ется у детей с иммунодефицитами. Хотя у новорожденных ротавирусная инфекция в большинстве случаев бессимптомна, некоторые вспышки некротизирующего энтероколита возникали с появлением в отделении новорожденных новых штаммов ротавирусов.

Клиническая картина ротавирусных и астровирусных инфекций сходна, но последние протекают, в целом, мягче с менее выраженным обезвоживанием. Аденовирусным энтеритам свойственна бóльшая длительность диареи, нередко 10–14 дней. Заболевание, вызванное вирусом Норуолк, имеет короткий инкубационный период (12 ч). Ведущими проявлениями обычно служат тошнота и рвота. Длительность заболевания невелика — 1–3 дня. Клинически и эпидемиологически заболевание, вызванное вирусом Норуолк, часто очень похоже на пищевую токсикоинфекцию, причиной которой служат образовавшиеся в пище токсины таких бактерий, как *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*.

Диагностика. В большинстве случаев для постановки диагноза достаточно клинических и эпидемиологических данных. Для выявления ротавирусов группы А и кишечных аденовирусов в кале разработаны методы ИФА, обладающие приблизительно 90%-ной специфичностью и чувствительностью. В сомнительных случаях применяется электронная микроскопия кала, электрофорез РНК, реакция гибридизации нуклеиновых кислот и ПЦР. Против диагноза вирусного гастроэнтерита свидетельствуют сохраняющаяся высокая температура тела, кровь или лейкоциты в кале, длительная рвота, обильная или с примесью желчи (особенно при отсутствии диареи).

Лабораторные исследования. У детей с тяжелым вирусным энтеритом чаще всего обнаруживается изотоническая дегидратация и ацидоз. Кровь и лейкоциты в кале отсутствуют. Возможен умеренный лейкоцитоз, однако выраженного сдвига влево, как при инвазивном бактериальном энтерите, не наблюдается.

Дифференциальная диагностика. Исключают другие инфекционные энтериты, вызванные бактериями или простейшими. Изредка заболевания, требующие срочного хирургического вмешательства, такие как аппендицит, кишечная непроходимость и инвагинация, на ранних стадиях могут имитировать вирусный гастроэнтерит.

Лечение. В первую очередь лечение вирусных энтеритов направлено на предупреждение и борьбу с обезвоживанием, во вторую — на поддержание питательного статуса.

Противовирусные средства роли не играют. Контролируемые испытания не смогли доказать благоприятного действия противорвотных или противодиарейных средств, но подтвердили существенный риск серьезных побочных эффектов. Антибактериальные средства тоже бесполезны. При тяжелом ротавирусном гастроэнтерите больным с нормальным или сниженным иммунитетом назначали внутрь иммуноглобулин, однако в настоящее время такое лечение рассматривается как экспериментальное. Пробиотические микроорганизмы, такие как *Lactobacillus spp.*, несколько снижают тяжесть и продолжительность заболевания.

Поддерживающая терапия. Регидратацию у большинства больных можно проводить перорально. Современные растворы для регидратации содержат соответствующие количества натрия и глюкозы, которые способствуют оптимальной абсорбции жидкости из кишечника (см. табл. 47.1). Нет доказательств того, что определенный источник углеводов (например, рис) или добавление аминокислот повышает эффективность данных растворов у детей с вирусным энтеритом. Другие жидкости, такие как газированная вода, фруктовые соки и напитки для спортсменов, применять для регидратации детей младшего возраста со значительным объемом диареи нельзя. Пероральную регидратацию или регидратацию через назогастральный зонд продолжают 6–8 ч, после чего необходимо приступить к кормлению. Медленное, обычно 5 мл в минуту, и постепенное введение жидкости снижает частоту рвоты и повышает результативность пероральной регидратации. Если значительная потеря воды с калом сохраняется, введение регидратирующего раствора продолжают. Введение жидкости внутривенно показано при шоке, а также при неукротимой рвоте.

Доказано, что быстрый возврат к нормальному для данного возраста питанию сразу после того, как обезвоживание устранено, ускоряет выздоровление от вирусного гастроэнтерита. Длительное (свыше 12 ч) назначение жидкостей или разбавленных смесей для детского питания не имеет клинических преимуществ и даже увеличивает длительность диареи. Грудное вскармливание следует продолжать даже во время регидратации. Благоприятный результат может дать назначение на несколько дней питательных смесей, не содержащих

лактозы (такие, как соевая смесь или коровье молоко, лишенное лактозы), однако большинство детей в этом не нуждаются. Преимущество диеты со сниженным количеством белка и калорий, такой как BRAT (бананы, рис, апельсиновый сок и тосты), над обычным питанием не доказано.

Прогноз. Большинство летальных случаев связано с малой доступностью медицинской помощи и обусловлено обезвоживанием. Дети могут заражаться ротавирусами несколько раз, однако повторные инфекции протекают менее тяжело. После первичной инфекции снижается восприимчивость к любой повторной инфекции (38%) и диарее (77%), в том числе тяжелой (87%).

Профилактика. Соблюдение гигиены снижает риск распространения вирусного гастроэнтерита, однако даже среди групп населения с наилучшим соблюдением гигиены заражаются практически все дети из-за высокой контагиозности данных вирусов. В борьбе с больничными вспышками помогает тщательное мытье рук и изоляция. Роль грудного вскармливания в профилактике или облегчении ротавирусной инфекции, по-видимому, невелика, учитывая большой разброс результатов ряда исследований.

Вакцина против ротавирусов была лицензирована в 1998 г. для введения внутрь детям 2, 4 и 6 мес. жизни. Утверждалось, что уровень защиты против тяжелой инфекции превышает 80%. В 1999 г. предварительный анализ продолжавшегося после лицензирования наблюдения за побочными эффектами выявил несколько случаев инвагинации у привитых ротавирусной вакциной. Обычно инвагинация происходила на 1-й неделе после вакцинации, большинство случаев произошло после введения первой дозы. В июле 1999 г. применение вакцины было приостановлено и производитель отозвал ее с рынка. Последующий анализ засвидетельствовал, что риск инвагинации у грудных детей составил приблизительно 1 случай на 10 000 привитых. Разработка нескольких новых вакцин против ротавирусов продолжается.

Литература

Ball J. M., Tian P., Zeng C. Q. et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. Science 1996; 272: 101–4.

Blacklow N. R., Greenberg H. B. Viral gastroenteritis. N Engl J Med 1991; 325: 252–64.

Gore S. M., Fontaine O., Pierce N. F. Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhea. Meta-analysis of 13 clinical trials. Br Med J 1992; 304: 287–91.

Guandalini S., Pensabene L., Zikri M. A. et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: A multicenter European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 54–60.

Guerrero M. L., Noel J. S., Mitchell D. K. et al. A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 723–7.

Murphy T. V., Gargiullo P. M., Massoudi M. S. et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001; 344: 564–72.

Parashar U. D., Holman R. C., Clarke M. J. et al. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995. Surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. J Infect Dis 1998; 77: 13–7.

Shastri S., Doane A. M., Gonzales J. et al. Prevalence of astroviruses in a children's hospital. J Clin Microbiol 1998; 36: 2571–4.

Simonsen L., Morens D., Elixhauser A. et al. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. Lancet 2001; 358: 1224–9.

Tucker A. W., Haddix A. C., Bresee J. S. et al. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. JAMA 1998; 279: 1371–6.

Глава 311
Папилломавирусная инфекция

Анна-Барбара Мошиски
(Anna-Barbara Moscicki)

Папилломавирусы человека вызывают разнообразные пролиферативные поражения кожи и слизистых оболочек, включая простые бородавки, доброкачественные и злокачественные образования промежности и половых органов, а также угрожающий жизни папилломатоз гортани. Большинство папилломавирусных инфекций у детей и подростков, обратившихся за медицинской помощью, протекает благоприятно.

Этиология. Папилломавирусы — мелкие (55 нм) ДНК-содержащие вирусы, которые распространены в природе очень широко, поражают большинство млекопитающих и животных многих других

видов. Штаммы почти всегда видоспецифичны. Путем исследования гомологии последовательностей было выделено более 100 различных типов папилломавируса человека, которые обычно вызывают заболевания с определенной анатомической локализацией, примерно 30 типов вирусов было выделено из половых путей.

Папилломавирусы не растут в культурах клеток, что препятствует традиционной вирусологической диагностике и замедляет их изучение, однако с появлением методов молекулярно-генетических исследований в данной области произошел настоящий прорыв.

Эпидемиология. Папилломавирусные инфекции кожи широко распространены и большинство людей рано или поздно заражаются одним или несколькими типами папилломавируса человека. Животные — резервуары папилломавирусов человека не обнаружены, и передача их, по-видимому, всегда происходит от человека к человеку. Данных о передаче папилломавируса с предметами крайне мало. К обычным бородавкам относятся подошвенные и ладонные бородавки (подошвы и ладони — места частых мелких травм), которые нередко наблюдаются у детей и подростков.

Папилломавирусная инфекция — самое частое ЗППП в США. До 70% женщин, живущих половой жизнью, в конце концов заражаются папилломавирусом человека, однако у детей данная инфекция встречается редко. Для подростков, живущих половой жизнью, наибольший риск папилломавирусной инфекции представляют половые сношения с новыми партнерами, которые недооценивают легкость распространения данных вирусов половым путем. Как и многие другие возбудители ЗППП, папилломавирусы человека могут перинатально заражать новорожденного, однако риск передачи генитальных типов вирусов относительно невелик.

В большинстве случаев папилломавирусы человека вызывают бессимптомную инфекцию, о которой свидетельствует лишь присутствие вирусной ДНК. Примерно у 20% подростков, живущих половой жизни, при отсутствии внешних проявлений инфекции в какой-либо момент выявляется папилломавирус человека. Для сравнения: остроконечные кондиломы возникают менее чем у 1% подростков. Из клинически выявляемых проявлений инфекции у девушек-подростков чаще всего наблюдаются *изменения плоского эпителия шейки матки низкой степени злокачественности* (табл. 311.1). По всей видимости, данное проявление возникает у 25–50% подростков, инфицированных папилломавирусом человека. Эта патология считается доброкачественным изменением клеток, причиной которого служат папилломавирусы человека. В большинстве случаев изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности регрессируют самостоятельно и, подобно бессимптомной папилломавирусной инфекции, не требуют вмешательства.

Таблица 311.1

Мэрилендская система оценки результатов цитологического исследования мазков с шейки матки/из влагалища

Описательный диагноз аномалий эпителиальных клеток	Эквивалентные названия
Клетки плоского эпителия	
Неклассифицируемые атипичные клетки плоского эпителия	Атипизм клеток плоского эпителия
Атипизм клеток плоского эпителия, нельзя исключить изменения высокой степени злокачественности	
Изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности	Легкая дисплазия; атипия на фоне остроконечных кондилом; изменения, вызванные вирусом папилломы человека; атипия с койлоцитозом; легкая дисплазия шейки матки (CIN I)
Изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности	Умеренная дисплазия (CIN II), тяжелая дисплазия (CIN III), рак *in situ*
Железистые клетки	
Клетки эндометрия, цитологически доброкачественные, у женщин в постменопаузе	
Неклассифицируемые атипичные клетки железистого эпителия	
Аденокарцинома шейки матки	
Аденокарцинома эндометрия	
Внематочная аденокарцинома	
Аденокарцинома без дополнительных уточнений	

Реже папилломавирусы человека вызывают более серьезную патологию клеток — *изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности*. Несмотря на то что эти изменения рассматриваются как предраковые, инвазивный рак на их фоне развивается редко. Изменения плоского эпи-

телия высокой степени злокачественности имеются примерно у 0,4–3% женщин, живущих половой жизнью, в то время как частота инвазивного рака шейки матки не достигает 14 случаев на 100 000 взрослых женщин. Среди никогда не живших половой жизнью (включая детей, не подвергавшихся изнасилованию) частота бессимптомной папилломавирусной инфекции и инфекции с клиническими проявлениями стремится к нулю.

Некоторые младенцы заражаются во время рождения; болезнь принимает у них форму рецидивирующего папилломатоза гортани. Описаны случаи папилломатоза гортани и после кесарева сечения. Максимальный период от перинатального заражения до появления явных клинических проявлений (остроконечные кондиломы или папилломы гортани) неизвестен, но составляет, вероятно, около 6 мес. Остроконечные кондиломы, появившиеся позднее 6-месячного возраста, — часто следствие изнасилования или развратных действий. Остроконечные кондиломы могут представлять собой ЗППП даже у очень маленьких детей, поэтому при их наличии всегда следует исключать изнасилование. Ребенку с остроконечными кондиломами показано полное обследование, как при предполагаемом жестоком обращении (см. т. 1, п. 22.1), в том числе обследование на другие ЗППП (см. т. 1, гл. 61).

Патогенез. Полагают, что первичная инфекция шейки матки начинается с инвазии папилломавирусов человека в базальные клетки эпителия, чему способствует нарушение целости эпителия, вызванное травмой или воспалением. Считается, что вначале вирус находится в латентном состоянии и не вызывает никаких клинических проявлений. Жизненный цикл папилломавирусов человека зависит от программы дифференцировки кератиноцитов. Транскрипция папилломавирусов человека меняется в зависимости от слоя эпителия и от стадии заболевания (например, изменение плоского эпителия низкой или высокой степени злокачественности, инвазивный рак). Изучение транскрипции папилломавирусов человека улучшило понимание его поведения в качестве онковируса. Большинство исследований было сосредоточено на ранних генах E6 и E7. Белки данных генов функционируют как активные факторы, которые регулируют клеточную трансформацию. Сложное взаимодействие между белковыми транскриптами E6 и E7 и белками хозяина приводит к нарушению нормальных процессов, которые регулируют синтез ДНК. E6 и E7 вызывают нарушения, обусловленные разрушением белков — супрессоров опухолевого роста p53 и Rb (белок ретинобластомы) соответственно, которые имеют определенное значение в развитии рака половых органов и промежности.

В доброкачественных очагах поражения, таких как остроконечные кондиломы и изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности, наблюдаются признаки продуктивной вирусной инфекции (выраженная экспрессия белков вирусного капсида в поверхностных кератиноцитах). Внешний вид койлоцитов обусловлен экспрессией E4 — структурного белка, который вызывает коллапс цитоскелета. Слабо выраженная экспрессия белков E6 и E7 вызывает пролиферацию клеток, которая наблюдается в базальном слое эпителия при изменениях низкой степени злокачественности. Большинство исследователей сделали вывод, что изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности представляют собой проявление активной репликации вируса и экспрессии белков. По мере того как злокачественность изменений нарастает, над экспрессией структурных белков начинает преобладать экспрессия белков, важных для трансформации, таких как E6 и E7, что приводит к аномалиям хромосом и анеуплоидии эпителия при изменениях высокой степени злокачественности.

Поражения кожи (например, обычные бородавки) не связаны с онкогенными типами папилломавируса человека и не склонны к озлокачествлению, за исключением больных с редким кожным заболеванием — верруциформной эпидермодисплазией. Поражения половых органов, вызванные папилломавирусом человека, можно в общих чертах разделить на несклонные к озлокачествлению или с небольшой его вероятностью (т. е. низкоонкогенные) и поражения с выраженной склонностью к озлокачествлению (т. е. высокоонкогенные). Низкоонкогенные типы папилломавируса человека (6 и 11) чаще других обнаруживаются в остроконечных кондиломах и почти никогда не выявляются в раковых опухолях. Высокоонкогенные типы (16 и 18, а также 31, 33, 35, 45 и 56) часто обнаруживаются в измененном плоском эпителии и инвазивных раковых опухолях промежности и половых органов. Данные типы вирусов также часто выявляются у внешне здоровых женщин. Участки поражения одновременно могут инфицироваться несколькими типами папилломавируса человека.

Почти все латентные инфекции, вызванные низкоонкогенными типами вирусов, с течением времени самостоятельно разрешаются. Обычные бородавки и остроконечные кондиломы, как правило, тоже исчезают без лечения, но на это могут уходить годы. Большинство латентных инфекций, вызванных высокоонкогенными типами вируса, тоже самостоятельно излечивается, однако вероятность хронизации данных инфекций выше, чем вызванных низкоонкогенными типами. Хроническая инфекция, вызванная высокоонкогенным типом вируса, повышает риск изменений эпителия высокой степени злокачественности и инвазивного рака.

Большинство грудных детей с остроконечными кондиломами инфицировано низкоонкогенными типами вируса. Напротив, у детей с остроконечными кондиломами, подвергшихся изнасилованию, картина ближе к наблюдаемой у взрослых со смешанными низко- и высокоонкогенными типами. У детей и подростков злокачественные опухоли половых органов, связанные с папилломавирусом человека, возникают в единичных случаях. С другой стороны, у подростков, живущих половой жизнью, несомненно встречаются изменения эпителия высокой степени злокачественности. Есть предположение, что начало половой жизни в более раннем возрасте ответственно за рост заболеваемости инвазивным раком шейки матки у американок моложе 50 лет. Поэтому главным начинанием современного здравоохранения стала профилактика ЗППП, в том числе папилломавирусной инфекции, среди подростков.

Клинические проявления. Проявления зависят от локализации инфицированного эпителия.

Пражения кожи. Типичные кожные поражения, вызванные папилломавирусом человека, носят папулезный характер и сопровождаются пролиферацией и гиперкератозом. Обычные бородавки — это кольцевидные образования с ороговевшим основанием. Подошвенные и ладонные бородавки практически плоские, поскольку подвергаются давлению. Часто встречаются множественные бородавки, которые могут образовывать мозаичный рисунок. Плоские бородавки представляют собой мелкие, 1–5 мм, плоские папулы телесного цвета.

Остроконечные кондиломы можно обнаружить по всей промежности вокруг заднего прохода, влагалища и отверстия мочеиспускательного канала, а также во влагалище, на шейке матки и в заднем проходе. В заднем проходе остроконечные кондиломы наблюдаются преимущественно у больных — пассивных партнеров в анальных половых сношениях. Остроконечные кондиломы, напротив, могут возникать как у мужчин, так и у женщин, никогда не прибегавших к анальным половым сношениям. Изредка вирусы генитальных типов могут поражать другие слизистые оболочки, например конъюнктиву, десну и слизистую носа. Остроконечные кондиломы могут быть единичными или множественными, нередко они присутствуют во многих местах. Вне половых органов остроконечные кондиломы могут приобретать уплощенную, куполообразную форму, некоторые из них имеют вид цветной капусты, другие имеют ножку, некоторые покрыты роговыми наслоениями; остроконечная кондилома может быть единственной, в других случаях кондиломы образуют скопления или бляшки. Консистенция кондилом, располагающихся на слизистых оболочках, более мягкая. В зависимости от размера и локализации остроконечные кондиломы могут вызывать зуд или боль, жжение при мочеиспускании, быть рыхлыми и легко кровоточить, а также подвергаться суперинфекции. Появление остроконечных кондилом на половых органах вызывает сильную тревогу у ребенка. Папилломавирусы человека также служат причиной следующих редких заболеваний наружных половых органов: болезнь Боуэна, боуэноидного папулеза, плоскоклеточного рака, опухолей Бушке—Левенштейна и дисплазию вульвы.

Изменения плоского эпителия, выявленные с помощью цитологического исследования, обычно не определяются невооруженным глазом, поэтому требуется кольпоскопия и обработка уксусной кислотой, которая делает участки белыми. При увеличении виден рост новых сосудов. Изменения плоского эпителия могут возникать на шейке матки, во влагалище, заднем проходе и на вульве. Об инвазивном раке обычно свидетельствуют более экзофитные образования с аномальными новообразованными сосудами. Подобные нарушения редко обнаруживаются у лиц, не живущих половой жизнью.

Папилломатоз гортани. Чаще всего рецидивирующий папилломатоз гортани появляется в возрасте 3 лет. Причиной обращения служит охриплость голоса или изменение характера плача у грудных детей, иногда стридор. Быстрорастущие папилломы могут вызывать окклюзию верхних дыхательных путей и дыхательную недостаточность.

После удаления рецидив может наступить уже через нескольких недель, что заставляет прибегать к частым операциям. Папилломы гортани не малигнизируются.

Диагностика. Опытному специалисту для постановки диагноза остроконечных кондилом наружных половых органов и обычных бородавок достаточно обычного осмотра, исследований для подтверждения диагноза не требуется; надежность данного подхода доказана практикой. К биопсии прибегают, если диагноз сомнителен либо образования, несмотря на лечение, не исчезают или увеличиваются.

Диагностика изменений плоского эпителия и рака шейки матки начинается с массовых цитологических исследований. Последние рекомендации по терминологии изложены в табл. 311.1. Несмотря на то что целью массовых обследований служит выявление изменений плоского эпителия высокой степени злокачественности (предрака), бóльшую часть подтвержденных изменений плоского эпителия высокой степени злокачественности обнаруживают у женщин, которые направлены на обследование по поводу неклассифицируемых атипичных клеток или изменений плоского эпителия низкой степени злокачественности. Следовательно, цитологическое исследование мазка с шейки матки — это метод предварительной, а не окончательной диагностики. Согласно современным рекомендациям, если обнаружены неклассифицируемые клетки плоского эпителия, показано повторное взятие мазка с окраской по Папаниколау через 4–6 мес.; на дальнейшее обследование направляют лишь тех женщин, у которых цитологические аномалии сохраняются. Несмотря на то что у подростков и молодых женщин изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности часто подвергаются обратному развитию, такие пациентки должны подвергаться повторному цитологическому исследованию через 6–12 мес. Если изменения плоского эпителия низкой степени злокачественности сохраняются, женщину направляют на кольпоскопию; длительность наблюдения с использованием кольпоскопии составляет до 24 мес. Внимательное наблюдение крайне важно, поскольку у 17% молодых женщин с изменениями плоского эпителия низкой степени злокачественности при гистологическом исследовании находят изменения высокой степени злокачественности. Если цитологическое исследование выявило изменения плоского эпителия высокой степени злокачественности, женщину обязательно направляют на кольпоскопию с биопсией.

Согласно большинству рекомендаций, ежегодные цитологические исследования должны проводиться после начала половой жизни. Хотя договоренности о промежутке между первым половым сношением и первым мазком с окраской по Папаниколау не достигнуто, данные свидетельствуют о том, что ежегодные обследования можно начинать в первые 3 года после первого полового сношения. Обследования в срок до 3 лет, скорее всего, приведут к избыточному направлению женщин на кольпоскопию, поскольку большинство изменений плоского эпителия в данной группе ограничено изменениями низкой степени злокачественности. Верхний предел для начала ежегодных обследований составляет 18–21 год, чтобы охватить тех женщин, которые не сообщают о своей половой жизни.

В продаже нет тестовых наборов, которые могли бы помочь в диагностике папилломавирусной инфекции. За последнее десятилетие были разработаны очень чувствительные методов обнаружения ДНК, РНК и белков папилломавирусов человека. Доступность данных методов увеличивается, однако они не нужны для диагностики остроконечных кондилом наружных половых органов и связанных с ними состояний. Недавнее введение исследования на ДНК папилломавирусов человека помогает в распределении больных с неклассифицируемыми атипичными клетками плоского эпителия (что необходимо, поскольку 50% больных не нуждается ни в каком дальнейшем обследовании). Если при наличии неклассифицируемых атипичных клеток плоского эпителия обнаружена ДНК высокоонкогенных типов папилломавируса человека, значительно повышается вероятность того, что на самом деле у женщины имеется более серьезное заболевание (например, изменение плоского эпителия высокой степени злокачественности); этих женщин лучше сразу направить на кольпоскопию, а не ждать еще 6 мес. для повторного цитологического исследования. Исследование на папилломавирусов человека также нашло применение в наблюдении за женщинами с изменениями плоского эпителия низкой степени злокачественности. Если при обследовании через 12 мес. обнаружены высокоонкогенные типы папилломавируса человека, показана кольпоскопия.

Дифференциальная диагностика. Необходимо принимать во внимание множество других образований и заболеваний, включая широкие кондиломы, старческую кератому, диспластические и доброкачественные невусы, контагиозный моллюск, папулезное ожерелье полового члена и опухоли. Широкие кондиломы — проявление вторичного сифилиса; для диагностики используют микроскопию в темном поле и стандартные серологические исследования на сифилис. Старческая кератома встречается часто и представляет собой ограниченные гиперпигментированные образования, которые редко малигнизируются. Контагиозный моллюск — это высококонтагиозная инфекция, вызываемая поксвирусом, проявляется образованием на коже узелков с пупковидным вдавлением в центре. Папулезное ожерелье полового члена локализуется на венце головки и представляет собой вариант нормального развития, который не требует лечения.

Лечение. Большинство обычных бородавок в конце концов рассасывается самостоятельно. Бородавки, которые вызывают неприятные ощущения, следует удалять. Способы удаления бородавок делятся на те, которые может применять сам больной (смазывание рядом препаратов, в том числе содержащими салициловую кислоту), и те, которые проводятся врачом (например, криотерапия, лазерная вапоризация, электрокоагуляция). Остроконечные кондиломы у детей и подростков — доброкачественные образования, которые обычно исчезают, но через длительное время. Рекомендуется удалять их, только если сам больной или его родители настаивают на лечении. Как и в случае простых бородавок, лечение разделяется на проводимое самим больным и на оказываемое врачом. Ни для одного из способов лечения не было доказано преимущества над остальными. Способы лечения, которые проводит врач, включают хирургическое лечение (например, электро- и лазерная хирургия, иссечение) и амбулаторное лечение (например, криотерапия с помощью жидкого азота или криозонда, нанесение 10–25% раствора подофиллина в бензоине либо ди- или трихлоруксусной кислоты). Растворы подофиллина в бензоине утратили былую популярность из-за того, что их состав подвержен изменениям. Введение интерферона в бородавку (не системное введение) не превосходит по действенности другие методы лечения и сопряжено с серьезными побочными эффектами, поэтому данный способ лечения относится к резервным и используется в трудноизлечимых случаях.

Многие способы лечения болезненны, а дети не должны подвергаться болезненным вмешательствам на половых органах без достаточной анестезии. Предполагается, что родители и больные не будут применять болезненные способы лечения самостоятельно. Для самостоятельного использования подросткам и взрослым рекомендуется подофиллотоксин и имиквимод. Подофиллотоксин применяется в виде 0,5% раствора (наносится ватным тампоном) или геля (наносится пальцем); бородавки смазываются 2 раза в день в течение 3 дней, затем делается перерыв на 4 дня, всего можно проводить до 4 таких циклов. Имиквимод в виде 5% крема наносится перед сном 3 раза в неделю (через день), продолжительность лечения до 16 нед.; через 6–10 ч после обработки кожу необходимо промыть, используя мягкое мыло. Беременным и подофиллотоксин, и имиквимод противопоказаны. Противопоказанием к любому препарату служит аллергия к одному из его компонентов.

Если известно или предполагается, что заражение произошло в результате изнасилования, врач должен обеспечить безопасность ребенка.

Такие методы лечения, как криотерапия, петлевая электроэксцизия и лазерная деструкция, рекомендуются всем больным с изменениями плоского эпителия высокой степени злокачественности. При изменениях плоского эпителия низкой степени злокачественности наблюдение может продолжаться до 24 мес., прежде чем будет начато лечение.

Осложнения. Кондиломы на половых органах могут вызвать большую тревогу у ребенка или родителей. Осложнения лечения встречаются редко; в месте удаленного образования может возникнуть хроническая боль (вульводиния) или гипестезия. После заживления может оставаться гипо- или гиперпигментация, реже — вдавленные или гипертрофические рубцы. Хирургическое лечение может осложняться нагноением и рубцеванием. Повторные вмешательства на шейке матки могут приводить к бесплодию.

Ряд эпидемиологических исследований у взрослых, но не у детей, показал, что папилломавирусная инфекция, особенно вызванная вирусами типа 16 или 18, — существенный фактор риска предраковых заболеваний и рака. Папилломы гортани тоже могут озлокачествляться, особенно после лучевой терапии.

Прогноз. При любом способе лечения очаги поражения очень часто рецидивируют, и примерно у 50% детей лечение проводится дважды или трижды. Сказанное особенно верно для папилломатоза гортани. Больных и родителей следует предупредить о возможности рецидивирования. При комбинированном лечении эффективность не повышается, зато растет частота осложнений. При поражениях шейки матки прогноз лучше: после однократного вмешательства излечение наступает в 85–90% случаев. Упорные случаи требуют быстрого углубленного обследования и часто встречаются у больных со сниженным иммунитетом, особенно у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин.

Профилактика. Единственный способ профилактики — избегать прямого контакта с очагами поражения. Доказано, что презервативы не всегда препятствуют заражению папилломавирусов человека, однако презервативы предохраняют от других ЗППП, которые служат факторами риска дисплазии плоского эпителия. Следует добавить, что существенный фактор профилактики рака шейки матки — это отказ от курения.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Child Abuse and Neglect. Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children. Pediatrics 1991; 87: 254–60.

Beutner K. R., Reitano M. V., Richwald G. A. et al. External genital warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. Clin Infect Dis 1998; 27: 796–806.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002; 51(RR–6): 1–78.

Gutman L. T., St. Claire K. K., Herman-Giddens M. E. et al. Evaluation of intravaginal specimens from sexually abused and unabused girls for human papillomavirus infection. Am J Dis Child 1992; 146: 694–9.

Ho G. Y. F., Birman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423–8.

Moscicki A. B., Shiboski S., Broering J. et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998; 132: 277–84.

Moscicki A. B., Hills N., Shiboski S. et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001; 285: 2995–3002.

Siegfried E., Rasnick-Conley J., Cook S. et al. Human papillomavirus screening in pediatric victims of sexual abuse. Pediatrics 1998; 101: 43–7.

Wright T. C. Jr., Cox J. T., Massad L. S. et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287: 2120–9.

Глава 312

Арбовирусные энцефалиты Северной Америки

Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Название арбовирусы образовано от «**ar**thropod **bo**rne **vi**ruses» (вирусы, переносимые членистоногими). Арбовирусные энцефалиты — группа клинически схожих тяжелых инфекций нервной системы, возбудителями которых служат различные вирусы. Данные вирусы разносятся москитами в теплое время года; заражение происходит на открытом воздухе. Области распространения арбовирусных энцефалитов перекрываются и занимают бóльшую часть США и южной Канады.

Этиология. Основные арбовирусы — возбудители энцефалитов Северной Америки включают недавно выделенный вирус лихорадки Западного Нила, вирусы энцефалита Сент-Луис и комплекс вирусов, входящий в группу вирусов Калифорния. Менее распространены вирусы западного лошадиного энцефаломиелита, восточного лошадиного энцефаломиелита и колорадской клещевой лихорадки. Возбудители принадлежат к различным систематическим классам: альфавирусам из семейства *Togaviridae* (западный и восточный лошадиный энцефаломиелиты), *Flaviviridae* (лихорадка Западного Нила, энцефалит Сент-Луис), группе вирусов Калифорния из семейства *Bunyaviridae* (калифорнийский энцефалит) и семейству *Reoviridae* (колорадская клещевая лихорадка). Альфавирусы представляют собой вирусы диаметром 69 нм, снабженные суперкапсидом и имеющие плюс-цепь РНК. Альфавирусы возникли в Западном полушарии и произошли от общего предка, сходного с вирусом венесуэльского лошадиного энцефаломиелита. Флавивирусы — это вирусы диаметром 40–50 нм, обладающие суперкапсидом и содержа-

щие плюс-цепь РНК. Флавивирусы произошли от общего предка, распространенного по всему земному шару. Флавивирусы служат возбудителями многих тяжелых заболеваний человека. Вирусы группы Калифорния, одной из 16 групп буньявирусов, представляют собой вирусы диаметром 75–115 нм, покрытые суперкапсидом и содержащие минус-цепь РНК, состоящую из трех фрагментов. Реовирусы — вирусы диаметром 60–80 нм, содержащие двойную цепь РНК.

Эпидемиология. Отдельные случаи и вспышки вирусных энцефалитов были распознаны только в XX в., когда плотность населения в США стала относительно высокой, системы оповещения здравоохранения приобрели завершенность, а лаборатории получили возможность различать вирусные и бактериальные инфекции. Эпизоотии лошадиных энцефаломиелитов наблюдались в США начиная с середины XIX в. В 1931 г. от больных лошадей в Центральной долине Калифорнии был выделен вирус западного лошадиного энцефаломиелита. В 1933 г. тот же самый вирус был выделен из ЦНС погибших людей. Летом 1932 г. среди жителей Парижа (штат Иллинойс) разразилась эпидемия энцефалита, впервые описанного Экономо. На следующий год в округе Сент-Луис было зарегистрировано более 1000 случаев заболевания и выделено несколько вирусов энцефалита Сент-Луис. В 1933 г. во время эпизоотии лошадей, поразившей штаты Виргиния, Мэриленд, Делавэр и Нью-Джерси, был выделен вирус восточного лошадиного энцефаломиелита. Этот же вирус был выделен от больных людей в 1938 г. Первый из вирусов калифорнийского энцефалита, теперь называемый вирусом Ла Кросс, был выделен в 1960 г. от 4-летней девочки, погибшей от энцефалита в сельском районе Висконсин. Колорадская клещевая лихорадка как самостоятельная нозологическая единица была впервые описана в 1930 г.

Восточный лошадиный энцефаломиелит. В США восточный лошадиный энцефаломиелит встречается очень редко — в среднем 3 случая ежегодно в штатах на побережье Атлантического океана и Мексиканского залива (рис. 312.1). Заражение обычно происходит в эндемичных районах на побережье Массачусетса, в шести южных округах Нью-Джерси и на северо-востоке Флориды. В Северной Америке вирус сохраняется в пресноводных болотах, циркулируя между комарами *Culiseta melanura* и птицами. Разнообразные виды москитов заражаются, питаясь на птицах, и передают вирус лошадям и людям. Из-за еще неизвестных экологических факторов активность вируса сильно меняется от года к году. У большинства птиц инфекция протекает бессимптомно, однако для фазанов она, как правило, летальна, и эпизоотии среди фазанов служат вестниками повышенной активности вируса. Случаи восточного лошадиного энцефаломиелита зарегистрированы и на Карибских островах. Соотношение случаев заболевания к случаям инфицирования самое низкое у детей (1:8) и выше у взрослых (1:29).

Западный лошадиный энцефаломиелит. Инфекция распространена, главным образом, в США и Канаде к западу от реки Миссисипи (см. рис. 312.1). Инфекция в основном встречается в сельской местности, где запруды, орошаемые поля и природные затопляемые земли создают условия для размножения *Culex tarsalis*. Цикл передачи вируса включает москитов, птиц и других позвоночных. К развитию энцефалита предрасположены люди и лошади. Соотношение случаев заболевания к случаям инфицирования зависит от возраста: для детей до 4 лет оно составляет 1:58, а у взрослых — 1:1150. Тяжелее всего инфекция протекает у детей младшего возраста и стариков, $^1/_3$ случаев заболевания приходится на детей до 1 года. О повторных эпидемиях среди людей сообщалось из долины Якима (штат Вашингтон) и Центральной долины Калифорнии. Самая крупная вспышка — 3400 случаев — охватила Миннесоту, Северную и Южную Дакоту, Небраску, Монтану, а также Альберту, Манитобу и Саскачеван в Канаде. Эпидемиям за несколько недель предшествуют эпизоотии среди лошадей. За последние 20 лет зарегистрировано лишь несколько случаев западного лошадиного энцефаломиелита, вероятно благодаря успешному уничтожению москитов.

Энцефалит Сент-Луис. Сообщалось о случаях почти во всех штатах, самая высокая заболеваемость регистрировалась в штатах на побережье Мексиканского залива и в центральных штатах (см. рис. 312.1). Эпидемии часто возникают в городах и пригородах; крупнейшая эпидемия произошла в 1975 г. и поразила Хьюстон, Чикаго, Мемфис и Денвер. Случаи обычно группируются вокруг участков с грунтовыми водами или отстойниками, где поддерживается размножение москитов. Основными переносчиками в центральных штатах на побережье Мексиканского залива служат

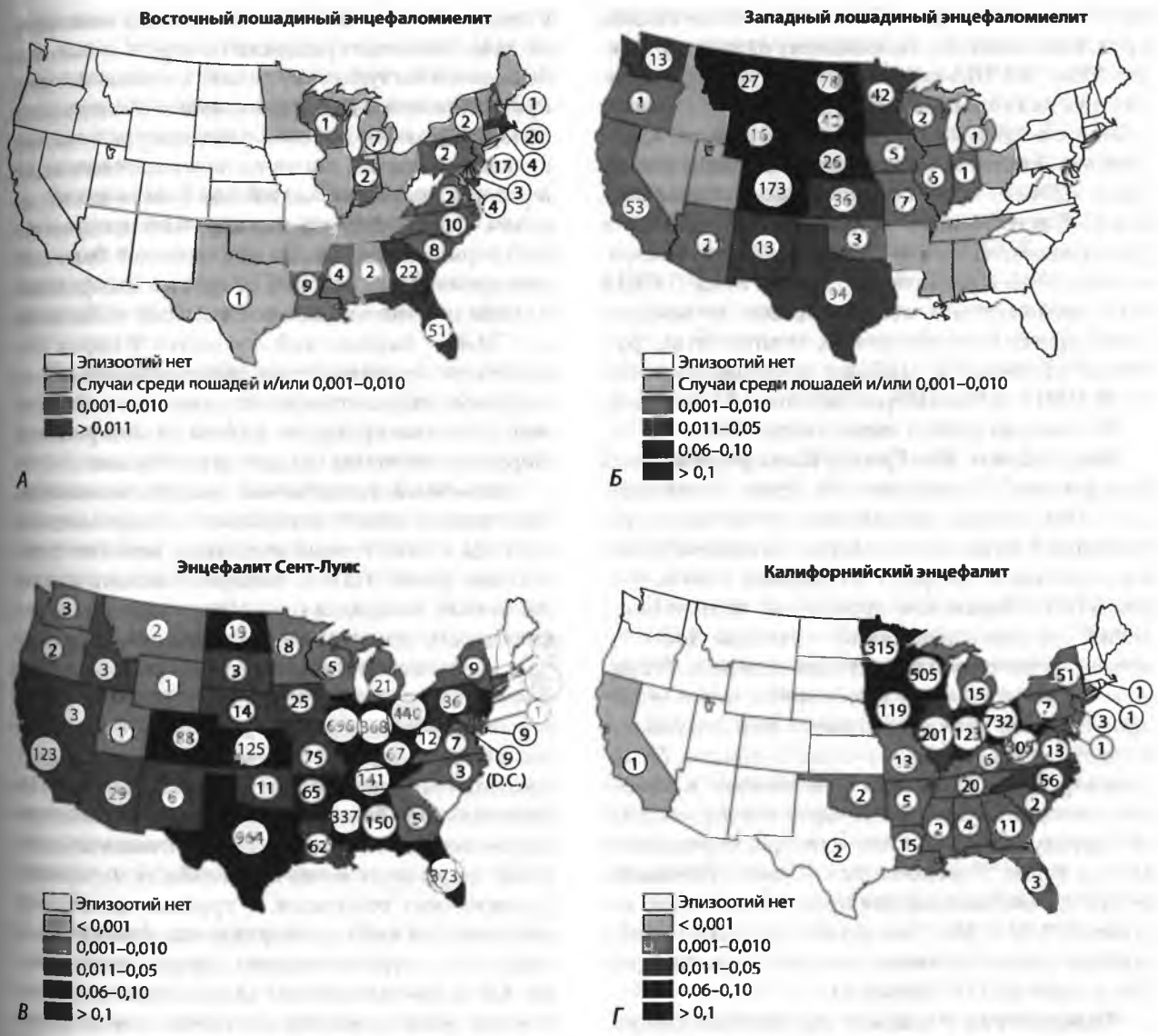


Рис. 312.1. Заболеваемость восточным лошадиным энцефаломиелитом (*А*), западным лошадиным энцефаломиелитом (*Б*), энцефалитом Сент-Луис (*В*) и калифорнийским энцефалитом (*Г*) по данным Центра по контролю заболеваемости за 1997 г.

Culex pipiens и *C. quinquefasdatus*, во Флориде — *C. nigripalpus*, в Калифорнии — *C. tarsalis*. В естественных условиях вирус энцефалита Сент-Луис циркулирует между птицами и москитами. Вирус размножается среди птиц, в изобилии водящихся в эндемичных районах (например, воробьи, голубые сойки, голуби). Вирус передается в конце лета и начале осени. Соотношение случаев заболевания к случаям инфицирования может достигать 1:300. Возрастная заболеваемость самая низкая у детей и самая высокая у лиц старше 60 лет.

Лихорадка Западного Нила. За последние 10 лет вирус лихорадки Западного Нила стал рассматриваться в качестве причины спорадических летних случаев энцефалита и менингита в Израиле, Индии, Пакистане, Румынии и России. Вирус лихорадки Западного Нила, принадлежащий к линии I, был занесен в США в 1999 г. Вначале данный вирус был выделен в сентябре 1999 г. от группы больных в нью-йоркском районе Квинз; вспышке предшествовала массовая гибель ворон и экзотических птиц в зоопарке Бронкса. Все американские виру-

сы лихорадки Западного Нила генетически сходны и родственны вирусу, выделенному от гуся в Израиле в 1998 г. В США вирус вызвал широкий круг эпизоотий и за 4 года распространился на большинство штатов к востоку от Скалистых гор, а также Калифорнию. Эпидемия в масштабе всей страны разразилась в 2002 г., особенно пострадали центральные штаты. В естественных условиях все линии вируса поддерживаются за счет передачи между комарами рода *Culex* и различными видами птиц. В США люди заражаются, главным образом, от комаров *Culex pipiens*. Из позвоночных, помимо птиц, развитию заболевания наиболее подвержены лошади. В 1999 г. в Нью-Йорке заболело 25 лошадей.

В основном болеют лица старше 50 лет.

Энцефалит Ла-Кросс/Калифорнийский энцефалит. Энцефалит Ла-Кросс эндемичен для США, случаи заболевания регистрируются ежегодно с июля по сентябрь, главным образом в центральных северных и северных штатах (см. рис. 312.1). Заражение происходит вблизи поселений, так как переносчики — комары *Aedes triseriatus* — часто живут в дуплах деревьев. В природе вирус передается трансовариально и может распространяться среди комаров при копуляции; количество вируса у комаров увеличивается благодаря виремии у различных позвоночных. К животным, которые служат резервуаром вируса, относятся бурундуки, белки, лисы и североамериканские лесные сурки. Соотношение случаев заболевания и случаев инфицирования предположительно составляет 1:22–1:300. Энцефалит Ла-Кросс — заболевание преимущественно детского возраста (дети составляют до 75% больных).

Колорадская клещевая лихорадка. Инфекция переносится лесными клещами *Dermacentor andersoni*, которые населяют горные районы, протянувшиеся от Центральных равнин до тихоокеанского побережья. Клещ заражается вирусом на личиночной стадии и остается инфицированным пожизненно. Главными резервуарами инфекции служат белки и бурундуки. В типичном случае заболевают путешественники и туристы, побывавшие в местах обитания клещей весной или в начале лета.

Клинические проявления. Все арбовирусы, за исключением возбудителя восточного лошадиного энцефаломиелита, вызывают сходные симптомы.

Восточный лошадиный энцефаломиелит. У $^1/_3$ заболевших энцефаломиелит принимает молниеносное течение — быстро наступает кома и смерть. У детей внезапно повышается температура тела, возникают раздражительность и головная боль, затем наступает спутанность сознания, сопор, судороги и кома. При физикальном обследовании обнаруживаются высокая температура тела, выбухание родничка, ригидность затылочных мышц и распространенный вялый или спастический паралич. Иногда наблюдается короткий продромальный период в виде лихорадки, головной боли и головокружения. В отличие от других энцефалитов, в крови обычно выявляется высокий лейкоцитоз, а в СМЖ — выраженный плеоцитоз. В коре и подкорковом сером веществе обнаруживают некроз нейронов, инфильтраты, состоящие из нейтрофилов, и периваскулярные муфты из лимфоцитов. Вирусные антигены находятся в нейронах.

Западный лошадиный энцефаломиелит. Заболевание может начинаться с продромального периода с симптомами инфекции верхних дыхательных путей. Начало энцефаломиелита обычно внезапное: лихорадка с ознобом, головокружение, сонливость, нарастающая головная боль, тошнота и рвота, недомогание, ригидность затылочных мышц и дезориентация. Грудные дети обычно поступают по поводу внезапного отказа от еды, беспокойства, лихорадки и длительной рвоты. Быстро появляются судороги и спутанность сознания. При физикальном обследовании обращают на себя внимание сонливость больного, менингеальные симптомы, диффузная мышечная слабость и снижение сухожильных рефлексов. У грудных детей могут наблюдаться выбухание родничка, спастический паралич и генерализованные судорожные припадки. На вскрытии находят характерные особенности: диссеминированные мелкоочаговые абсцессы, мелкоочаговые кровоизлияния и неоднородные участки демиелинизации.

Энцефалит Сент-Луис. Диапазон клинических проявлений варьирует от легкого гриппоподобного заболевания до энцефалита с летальным исходом. Иногда наблюдается продромальный период длительностью от нескольких дней до 1 нед., проявляющийся неспецифическими симптомами, легкими расстройствами координации или мышления. Ранние симптомы энцефалита Сент-Луис включают лихорадку, светобоязнь, головную боль, недомогание, тошноту, рвоту и ригидность затылочных мышц. Примерно в 50% случаев начало заболевания острое: внезапно появляется слабость, расстройство координации и мышления, беспо-

койство, спутанность сознания, сопор, делирий или кома. Число лейкоцитов в крови повышается умеренно, а в СМЖ достигает 100–200/мкл. При вскрытии в головном мозге обнаруживают разбросанные очаги повреждения нейронов и периваскулярного воспаления.

Лихорадка Западного Нила. Согласно ранним описаниям, лихорадка Западного Нила у взрослых напоминала лихорадку денге. В США лихорадка Западного Нила сопровождалась длительной лимфопенией и синдромами энцефалита или менингита.

Калифорнийский энцефалит. Клиническая картина различна — от легкого лихорадочного заболевания до серозного менингита и энцефалита с летальным исходом. У детей заболевание обычно начинается с продромального периода длительностью 2–3 дня, который проявляется лихорадкой, головной болью, недомоганием и рвотой. Прогрессирование болезни ведет к расстройствам сознания, сонливости, а в тяжелых случаях — к фокальным или генерализованным эпилептическим припадкам. Дети сонливы, но не дезориентированы. В 16–25% случаев наблюдаются очаговые неврологические расстройства: слабость, афазия и фокальные или генерализованные эпилептические припадки. Количество лейкоцитов в СМЖ нормальное или умеренно повышено. При вскрытии в головном мозге обнаруживают очаги дегенерации нейронов, воспаления и образования периваскулярных инфильтратов.

Колорадская клещевая лихорадка. Начало болезни острое с гриппоподобных симптомов: подъем температуры тела до высоких цифр, недомогание, артралгия и миалгия, рвота, головная боль и нарушение сознания. Сыпь наблюдается редко. Проявления болезни быстро исчезают после 3-го дня. Однако примерно у 50% больных через 24–72 ч возникает рецидив с идентичными симптомами, из-за которого температурная кривая приобретает характерную для колорадской клещевой лихорадки седловидную (двухволновую) форму. Осложнения (энцефалит, менингоэнцефалит, геморрагический синдром) развиваются у 3–7% больных, чаще у детей младше 12 лет.

Диагностика. Для подтверждения диагноза в острый период исследуют сыворотку крови больных после 5-го дня болезни на антитела к вирусу класса IgM с помощью непрямой РИФ или ловушечного ELISA. В период выздоровления сравнивают титры антител IgG в парных сыворотках; диагностически значимым считается нарастание титров в 4 раза и более. Титр специфического IgG определяют с помощью ИФА, реакции торможения гемагглютинации или нейтрализации. Для постановки диагноза также применяют выделение вируса в культуре клеток; для посева используют ткань головного мозга, полученную при биопсии или на вскрытии. Кроме того, вирусную РНК можно выявить методом ПЦР с обратной транскрипцией.

Диагностику энцефалита облегчают КТ, МРТ и ЭЭГ. Фокальные эпилептические припадки или очаговые изменения на КТ, МРТ или ЭЭГ могут указывать на энцефалит, вызванный ВПГ; для его лечения используется ацикловир (см. гл. 299).

Лечение. Специфического лечения арбовирусных энцефалитов не разработано. В острый период применяют интенсивную терапию (см. гл. 122), включающую борьбу с эпилептическими припадками (см. т. 5, гл. 616).

Прогноз. За исключением восточного лошадиного энцефаломиелита, арбовирусные энцефалиты разрешаются самостоятельно, в большинстве случаев не оставляя отдаленных последствий.

Восточный лошадиный энцефаломиелит. Длительный продромальный период улучшает прогноз. Появление судорог говорит о плохом прогнозе. Летальность составляет 33–75%, выше всего она у пожилых лиц. Часто встречаются остаточные неврологические расстройства, особенно у детей.

Западный лошадиный энцефаломиелит. Летальность составляет 3–9%, самый высокий показатель у пожилых. Частота отдаленных серьезных неврологических расстройств достигает 13%, а у грудных детей — 30%. Остаточным явлением у взрослых может быть паркинсонизм.

Энцефалит Сент-Луис. Главный фактор риска летального исхода — пожилой возраст. Ранее при вспышках смертность достигала 80%. У детей она составляет 2–5%. У взрослых фактором риска летального исхода также служит сопутствующая артериальная гипертония. Выздоровление обычно полное, однако у детей частота серьезных отдаленных неврологических расстройств может достигать 10%.

Лихорадка Западного Нила. Большинство случаев заболевания и летальных исходов приходится на пожилой возраст, однако серологическое исследование, проведенное в 1999 и 2000 гг., показало, что в отдельных районах Нью-Йорка было

инфицировано 2,6 и 1% населения соответственно. В 1999 г. летальность составила около 10% (7 летальных исходов на 62 случая). В 2000 г. умерло 263 из 4007 больных.

Калифорнийский энцефалит. Выздоровление обычно полное. Летальность составляет около 1%.

Колорадская клещевая лихорадка. Выздоровление обычно полное. Описано три летальных исхода, во всех случаях наблюдалась кровоточивость.

Профилактика. Для лошадей создана убитая вакцина против вируса восточного лошадиного энцефаломиелита. Экспериментальную убитую вакцину вводят работникам лабораторий, которые имеют дело с вирусом. Группы цыплят или фазанов, погибших в конце лета или начале осени в различных местностях вдоль атлантического побережья, отправляются в соответствующие пункты, чтобы своевременно выявить рост передачи вируса восточного лошадиного энцефаломиелита.

Вакцин против других арбовирусных энцефалитов для людей не создано, хотя вакцина против лихорадки Западного Нила разрабатывается. Экстенсивное использование воды и программы по уничтожению комаров в Калифорнии снизили передачу вируса западного лошадиного энцефаломиелита и заболеваемость людей. При городских вспышках лихорадки Западного Нила и энцефалита Сент-Луис в восточных штатах, Техасе и на среднем западе США применяются химикаты, которые распыляют с грузовиков или низколетящих самолетов.

Поскольку дети могут заразиться при укусе комара летним днем в жилых кварталах, необходимо герметически закрывать места размножения комаров, использовать репелленты, а также рекомендовать детям играть на открытых солнечных местах вдали от опушки леса.

Литература

Balfour H. H. Jr., Siem R. A., Bauer H. et al. California arbovirus (La Crosse) infections. I. Clinical and laboratory findings in 66 children with meningoencephalitis. Pediatrics 1973; 52: 680–91.

Cunha B. A., Minnaganti V., Johnson D. H. et al. Profound and prolonged lymphocytopenia with West Nile encephalitis. Clin Infect Dis 2000; 31: 1116–7.

Earnest M. P., Goolishian H. A., Calverley J. R. et al. Neurologic, intellectual, and psychologic sequelae following western encephalitis: A follow-up study of 35 cases. Neurology 1971; 21: 969–74.

Griffen D. E., Levine B., Ubol S. et al. The effects of alphavirus infection on neurons. Ann Neurol 1994; 35: S23–7.

Komar N., Spielman A. Emergence of eastern encephalitis in Massachusetts. Ann N Y Acad Sci 1995; 740: 157–68.

Kulasekera V., Kramer L. D., Nasci R. S. et al. West Nile virus infection in mosquitoes, birds, horses and humans, Staten Island, New York, 2000. Emerg Infect Dis 2001; 7: 722–5.

Marfin A. A., Bleed D. M., Lofgren J. P. et al. Epidemiological aspects of a St. Louis encephalitis epidemic in Jefferson County, Arkansas. Am J Trop Med Hyg 1993; 49: 30–7.

Monath T. P., Tsai T. F. St. Louis encephalitis: Lessons from the last decade. Am J Trop Med Hyg 1987; 37: 40S–59S.

Przelomski M. M., O'Rourke E., Grady G. E. et al. Eastern equine encephalitis in Massachusetts: A report of 16 cases, 1970–1984. Neurology 1988; 38: 736–9.

Spruance S. L., Bailey A. Colorado tick fever: A review of 115 laboratory confirmed cases. Arch Intern Med 1973; 131: 288–93.

Tsai T. F. Arboviral infections in the United States. Infect Dis Clin North Am 1991; 5: 73–102.

Глава 313

Арбовирусные энцефалиты за пределами Северной Америки

Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Основными возбудителями арбовирусных энцефалитов за пределами Северной Америки служат вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита, вирус японского энцефалита, вирусы клещевого энцефалита и вирус лихорадки Западного Нила (см. гл. 312) (табл. 313.1).

313.1. ВЕНЕСУЭЛЬСКИЙ ЛОШАДИНЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

Вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита был выделен во время эпизоотии среди лошадей в Венесуэле в 1938 г. Первые случаи у людей

Таблица 313.1

Переносчики и географическая распространенность арбовирусных энцефалитов за пределами Северной Америки

Род	Вирус и заболевание	Переносчик	Распространенность
Flavivirus	Японский энцефалит	*Culex tritaeniorhynchus*	Азия/Япония до Шри-Ланки
	Энцефалит долины Муррея	*Culex annulirostris*	Восточная Австралия
	Лихорадка Росио	*Psorophora* или *Aedes*	Сан-Пауло, Бразилия
	Лихорадка Западного Нила	*Culex* и др.	От Европы до Австралии
	Клещевой энцефалит	*Ixodes ricinus* *I. persulcatus*	Европа Россия
Togavirus	Венесуэльский лошадиный энцефаломиелит	*Culex* и др.	Север Южной Америки

были диагностированы в 1943 г. За последующие 70 лет переболели сотни и тысячи лошадей и людей. В 1971 г. эпизоотия из Центральной Америки и Мексики перекинулась на юг Техаса. За этим последовало 20-летнее затишье, но в 1995 г. в Венесуэле и Колумбии вновь вспыхнули эпизоотии.

Этиология. Вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита относится к альфавирусам и принадлежит к роду Togaviridae. В естественных условиях циркулирует 6 типов вируса. Типы I и III имеют многочисленные антигенные варианты. Типы IAB и IC вызывали эпизоотии и эпидемии среди людей.

Эпидемиология. Основная часть эпизоотий, вызываемых вирусами типов IAB и IC, возникала в Венесуэле и Колумбии. Вирус сохраняется в плохо изученных животных-резервуарах в дождевых лесах Южной Америки. Известно, что хозяевами выступают грызуны и водные птицы, вирус передается комарами *Culex melaconion*. Насекомые — переносчики вируса между лошадьми и от лошадей к людям включают *Aedes taeniorhynchus* и *Psorophora confinnis*. Эпизоотии распространяются быстро — до нескольких миль за день. Люди заболевают вслед за животными, число больных людей пропорционально числу больных животных. Виремия у людей достигает таких высоких цифр, что происходит заражение комаров. Поскольку вирус можно выделить из мазков из зева людей и число заболевших среди проживающих совместно с больным часто достигает 50 %, многие специалисты уверены в возможности распространения инфекции от человека к человеку, хотя прямых доказательств нет. Распространенность вирусов типов II–VI ограничена малыми очагами, каждый из данных вирусов имеет уникального хозяина и переносчика и редко вызывает заболевания у людей.

Клинические проявления. Инкубационный период длится 2–5 дней, затем резко, с ознобом повышается температура тела, возникает головная боль, першение и боль в горле, миалгия, недомогание, резкая слабость, светобоязнь, тошнота, рвота и диарея. В 5–10 % случаев болезнь имеет двухфазное течение; первыми проявлениями второй фазы служат эпилептические припадки, многократная рвота, атаксия, легкие нарушения сознания, беспокойство и оглушенность. При физикальном обследовании обнаруживается увеличение шейных лимфатических узлов и гиперемия конъюнктив. Менингоэнцефалит может сопровождаться параличом черепных нервов, парезами, параличами, эпилептическими припадками и комой. При гистологическом исследовании в лимфатических узлах, селезенке, легких, печени и головном мозге выявляются воспалительные инфильтраты. В лимфатических узлах обнаруживается клеточное истощение, некроз герминативных центров и лимфофагоцитоз. В печени развивается очаговая гепатоцеллюлярная дегенерация, в легких — диффузная интерстициальная пневмония с кровоизлияниями в альвеолы, в головном мозге — очаговые клеточные инфильтраты.

Диагностика. Подтверждением этиологической роли вируса венесуэльского лошадиного энцефаломиелита служит появление в острый период болезни в сыворотке крови антител к вирусу класса IgM. Второй способ диагностики — исследование парных сывороток, взятых в острый период и период выздоровления; диагностически значимым считается нарастание титров антител IgG в 4 раза и более. Для идентификации вируса также применяют ПЦР.

Лечение. Специфического лечения не разработано. Больные нуждаются в интенсивной терапии

(см. гл. 122), включая борьбу с эпилептическими припадками (см. т. 5, гл. 616).

Прогноз. Летальность от менингоэнцефалита колеблется от 10 до 25%. Последствия заболевания включают повышенную раздражительность, утомляемость, рецидивирующую головную боль и забывчивость.

Профилактика. Доступно несколько вакцин для защиты лошадей. Вирус венесуэльского лошадиного энцефаломиелита высококонтагиозен в лабораторных условиях, поэтому требуется соблюдение мер предосторожности. Для работников лабораторий создана экспериментальная вакцина.

313.2. ЯПОНСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Первые сообщения об эпидемиях энцефалита в Японии датируются концом XIX в. Вирус японского энцефалита впервые был выделен японскими исследователями путем внутримозгового заражения обезьян в 1934 г. и мышей в 1936 г. Первоначально болезнь назвали японским энцефалитом типа В, чтобы отличать его от энцефалита Экономо (типа А), редкие эпидемии которого наблюдались в Японии в 1920-е годы.

Этиология. Вирус японского энцефалита содержит плюс-цепь одноцепочечной РНК и относится к семейству *Flaviviridae*.

Эпидемиология. Вирус японского энцефалита переносится комарами и поражает людей, лошадей, свиней и других домашних животных. Вирус широко распространен в Азии, на севере Японии, в Корее, Китае, на Тайване, Филиппинах и Индонезийском архипелаге, а также от Индокитая на индийский субконтинент. Основным переносчиком (как у животных, так и людей) в северной части Азии служит *Culex tritaeniorhynchus summarosus* — комар, который ведет ночной образ жизни и кормится преимущественно на крупных домашних животных и птицах, гораздо реже на людях. На юге Азии ситуация с переносчиками более сложна. От Тайваня до Индии переносчиками служат *C. tritaeniorhynchus* и близкородственные ему виды из группы *Culex vishnui*. До внедрения вакцины летние вспышки японского энцефалита регулярно возникали в Японии, Корее, Китае, на Окинаве и Тайване. За последнее десятилетие постепенно стали укрупняться сезонные вспышки во Вьетнаме, Таиланде, Непале и Индии, малые вспышки наблюдаются на Филиппинах, в Индонезии и на севере Квинсленда (Австралия). Сезонные дожди сопровождаются ростом популяции комаров и увеличением передачи вируса. Свиньи служат хозяином, в котором происходит амплификация вируса.

В эндемичных районах заболеваемость колеблется от 1 до 10 случаев на 10 000 населения в год. Поражаются главным образом дети до 15 лет; к вступлению во взрослую жизнь с вирусом сталкивается практически каждый. Соотношение случаев заболевания к случаям инфицирования при японском энцефалите, по разным оценкам, варьирует от 1:25 до 1:1000. Более высокое соотношение присуще коренному населению эндемичных районов. Японский энцефалит встречается у туристов, посещающих Азию, следовательно, наличие в анамнезе поездки в эндемичный район играет в диагностике крайне важную роль.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет от 4 до 14 дней. В типичном случае болезнь проходит четыре стадии: продромальный период (2–3 дня), острая стадия (3–4 дня), подострая стадия (7–10 дней) и период выздоровления (4–7 нед.). Болезнь начинается с внезапного подъема температуры тела, головной боли, появления симптомов респираторного заболевания, отсутствия аппетита, тошноты, рвоты, боли в животе, а также расстройств восприятия, достигающих порой психотического характера. Большие судорожные припадки наблюдаются у 10–24% детей, реже встречается паркинсоноподобный тремор и нарушение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу (симптом зубчатого колеса). Весьма характерны быстро меняющиеся расстройства ЦНС, например гиперрефлексия, которая сменяется гипорефлексией, или непостоянный подошвенный рефлекс. Сознание может меняться от оглушенности, дезориентации, делирия или сопора вплоть до комы. В СМЖ обычно имеется небольшой плеоцитоз (100–1000 лейкоцитов в 1 мкл), вначале преобладают нейтрофилы, а через несколько дней — лимфоциты. Характерна альбуминурия. В летальных случаях обычно быстро развивается кома, смерть наступает в течение 10 дней.

Диагностика. Японский энцефалит следует подозревать у больного, который побывал в эндемичном районе в сезон эпидемии и которого кусали комары в ночное время. Для подтверждения диаг-

ноза исследуют сыворотку крови, взятую в начале заболевания, на антитела к вирусу японского энцефалита класса IgM либо сравнивают титры антител IgG в парных сыворотках (диагностически значимым считается нарастание титра вчетверо и более). Вирус также можно обнаружить с помощью ПЦР.

Лечение. Специфического лечения не существует. Необходима интенсивная терапия (см. гл. 122), в том числе борьба с эпилептическими припадками (см. т. 5, гл. 616).

Прогноз. Летальность составляет 24–42%, наиболее высока она у детей 5–9 лет и у взрослых старше 65 лет. Частота последствий колеблется от 5 до 70%, она прямо пропорциональна возрасту больного и тяжести болезни. Чаще всего последствия японского энцефалита наблюдаются у детей, заболевших в возрасте до 10 лет. Наиболее часто встречаются умственные расстройства, тяжелая эмоциональная лабильность, изменения личности, двигательные расстройства и нарушения речи.

Профилактика. Вакцинация против японского энцефалита показана туристам, которые будут находиться в сельской местности эндемичных районов более 1 мес. во время сезонного подъема заболеваемости, а также путешествующим в районах, где наблюдается подъем заболеваемости. Вакцинация состоит из подкожного введения 3 доз (0,5 мл детям 1–3 лет, 1 мл лицам старше 3 лет); вторую дозу вводят через неделю после первой, третью — через 30 дней после второй. Если риск заражения сохраняется, каждые 2 года проводят ревакцинацию. Реакция на вакцинацию наблюдается приблизительно в 20% случаев и включает головную боль, недомогание, миалгию, а также болезненность, гиперемию и припухлость в месте инъекции. У взрослых описаны тяжелая генерализованная крапивница, отек Квинке и дыхательная недостаточность. Поскольку вакцина готовится из головного мозга мышей, за вакцинированными необходимо наблюдение, чтобы исключить расстройства ЦНС. У лиц, ранее переболевших лихорадкой денге, создается частичная защита от японского энцефалита.

Меры личной защиты включают профилактику укусов комаров, особенно при кратковременном пребывании в эндемичном районе. Не следует находиться на улице в вечернее время, необходимо пользоваться репеллентами, носить защитную одежду, использовать пологи или оконные сетки.

Крестьяне, выращивающие в Азии рис, широко применяют пестициды, которые значительно сокращают численность *C. tritaeniorhynchus*. Фентион, фенитротион и фентоат действуют как на взрослых комаров, так и их личинок. Для распыления инсектицидов применяют портативные распылители, а также вертолеты или легкие самолеты.

313.3. КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Возбудитель клещевого энцефалита был открыт русскими исследователями в 1937 г. Позднее было показано, что этот вирус широко распространен в Европе, где он был выделен в качестве возбудителя молочной лихорадки.

Этиология. Вирус клещевого энцефалита содержит плюс-цепь одноцепочечной РНК и относится к семейству *Flaviviridae*.

Эпидемиология. Клещевой энцефалит — это нейротропная инфекция, которую вызывает флавивирус, передающийся клещами и встречающийся по всему континенту Евразии. На Дальнем Востоке болезнь называется русским весенне-летним энцефалитом; более легкая форма, обычно с двухфазным течением, в Европе называется просто клещевым энцефалитом. Клещевой энцефалит распространен во всех странах Европы, кроме Португалии и стран Бенилюкса. Заболеваемость особенно высока в Австрии, Польше, Венгрии, Чешской Республике, Словакии, бывшей Югославии и России. Характерны очень ограниченные по площади очаги заболеваемости. Антитела к возбудителю клещевого энцефалита обнаруживаются у 50% работников сельского и лесного хозяйства. Основная часть больных — взрослые, однако заражаться могут даже дети младшего возраста (во время игр в лесу, пикников или туристических походов). Заражение на юге Европы происходит в середине лета. Козы, овцы и коровы могут выделять вирус клещевого энцефалита с молоком. До Второй мировой войны, когда молоко продавалось непастеризованным, употребление его часто служило причиной вспышек.

Вирус передается главным образом клещами: *Ixodes ricinus* в Европе и *Ixodes persulcatus* на Дальнем Востоке. Циркуляция вируса поддерживается за счет передачи от клещей к птицам, грызунам и более крупным млекопитающим, а также передачи от личинок нимфам и далее взрослым клещам. В некоторых регионах Европы и России клещи ак-

тивно питаются с весны до начала осени — отсюда и название весенне-летний энцефалит.

Клинические проявления. Продолжительность инкубационного периода 7–14 дней. Европейская форма начинается как острое неспецифическое лихорадочное заболевание, затем у 5–30% больных развивается менингоэнцефалит. Дальневосточная разновидность вируса гораздо чаще вызывает энцефалит с более высокой летальностью и частотой осложнений. Первая фаза заболевания характеризуется лихорадкой, головной болью, миалгией, недомоганием, тошнотой и рвотой и длится 2–7 дней. После этого температура тела нормализуется, но через 2–8 дней может вновь повыситься. Вторая фаза у детей сопровождается рвотой, светобоязнью и признаками раздражения мозговых оболочек; у взрослых симптомы энцефалита более тяжелые. Вторая фаза редко длится более 1 нед.

Диагностика. Клещевой энцефалит следует предполагать у больных, которые подвергались укусам клещей в эндемичных районах в сезон эпидемии. В острый период болезни диагноз подтверждается наличием в сыворотке крови антител IgM к вирусу клещевого энцефалита. Другой метод диагностики — исследование парных сывороток на антитела IgG; значимым считается нарастание титров в 4 раза и более. Для обнаружения вируса используют ПЦР.

Лечение. Специфического лечения клещевого энцефалита не разработано. При необходимости проводится интенсивная терапия (см. гл. 122), включая борьбу с эпилептическими припадками (см. т. 5, гл. 616).

Прогноз. Главный фактор риска летального исхода — пожилой возраст; у взрослых летальность составляет примерно 1%. Осложнения у детей наблюдаются редко. У взрослых обычно выявляется преходящий односторонний паралич верхней конечности. К частым осложнениям также относятся хроническая усталость, головная боль, нарушения сна и эмоциональные нарушения.

Профилактика. Лицам, укушенным клещом, вводят специфический иммуноглобулин, однако эффективность этого метода изучена недостаточно. Действенная инактивированная вакцина для людей лицензирована в России и Европе; данную вакцину изготовляют из вируса, выращенного в культуре клеток. Вакцинация состоит из введения 3 доз и аналогична вакцинации против японского энцефалита.

ЛИТЕРАТУРА

Centers for Disease Control. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42(KR–1): 1–15.

Innis B. L., Nisalak A., Nimmannitya S. et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. Am J Trop Med Hyg 1989; 40: 418–27.

Kluger G., Schottler A., Waldvogel K. et al. Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. Lancet 1995; 346: 1502.

McNeil J. G., Lednar W. M., Stansfield S. K. et al. Central European tick-borne encephalitis: Assessment of risk for persons in the Armed Forces and vacationers. J Infect Dis 1985; 152: 650–1.

Paul W. S., Moore P. S., Karabatsos N. et al. Outbreak of Japanese encephalitis on the island of Saipan, 1990. J Infect Dis 1993; 167: 1053–8.

Poland J. D., Cropp C. B., Craven R. B. et al. Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in U.S. inhabitants. J Infect Dis 1990; 161: 878–82.

Rico-Hesse R., Weaver S. C., de Siger J. et al. Emergence of a new epidemic/epizootic of Venezuelan equine encephalitis virus in South America. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5278–81.

Siegel-Itzkovich J. Twelve die of West Nile virus in Israel. Br Med J 2000; 321: 724.

Tsai T. F. Arboviral infections: General considerations for prevention, diagnosis and treatment in travelers. Semin Pediatr Infect Dis 1992; 3: 62–9.

Tsai T. F., Popovici F., Cerescu C. et al. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet 1998; 352: 767–71.

Глава 314

Лихорадка денге и ее геморрагическая форма

Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Лихорадка денге — благоприятно протекающая форма заболевания — вызывается несколькими арбовирусами и проявляется двухволновой лихорадкой, миалгией или артралгией, сыпью, лейкопенией и лимфаденопатией. *Геморрагическая форма лихорадки денге* (филиппинская, тайская или сингапурская геморрагическая лихорадка, острая

инфекционная тромбоцитопеническая пурпура) — тяжелое заболевание, нередко со смертельным исходом, которое характеризуется повышенной проницаемостью капилляров, нарушением гемостаза и, в тяжелых случаях, синдромом шока с потерей белка. В настоящее время считается, что в основе геморрагической формы лихорадки денге лежат иммунные нарушения.

Этиология. Вирус относится к семейству *Flaviviridae*. Существует, по меньшей мере, 4 антигенно различных типа вируса. Еще три арбовируса вызывают сходную или неотличимую болезнь с лихорадкой и сыпью (табл. 314.1).

Таблица 314.1

Переносчики и географическая распространенность заболеваний, сходных с лихорадкой денге

Род	Заболевание и вирус	Переносчик	Географическая распространенность
Togavirus	Чикунгунья	*Aedes aegypti* *Aedes africanus*	Африка, Индия, Юго-Восточная Азия
Togavirus	О'ньонг-ньонг	*Anopheles funestus*	Восточная Африка
Flavivirus	Лихорадка Западного Нила	*Culex molestus* *Culex univittatus*	Европа, Африка, Средний Восток, Индия

Эпидемиология. Вирус денге переносится комарами из семейства *Stegomyia*. Главный переносчик — активный в дневное время *Aedes aegypti*, от него выделены все четыре типа вируса. Во многих тропических регионах *Aedes aegypti* селится преимущественно в городских условиях, размножается в запасах питьевой воды или в воде для купания, а также в дождевой воде, скопившейся в любой емкости. Вирус лихорадки денге также выделен из *Aedes albopictus* (например, во время эпидемии 2001 г. на Гавайях). Вспышки на тихоокеанском побережье связаны с рядом других видов *Aedes*. Данные виды размножаются в воде, скопившейся в растениях. В Юго-Восточной Азии и Западной Африке возможна циркуляция вируса между живущими в кронах деревьев обезьянами и видами *Aedes*, которые питаются на обезьянах.

Эпидемии лихорадки денге были частым явлением для районов с умеренным климатом американского континента, Европы, Австралии и Азии, в том числе в начале XX в. В наши дни лихорадка денге и сходные с ней заболевания стали эндемическими для тропической части Азии, южных тихоокеанских островов, севера Австралии, тропической Африки, Карибского региона, Центральной и Южной Америки. Среди туристов, посещающих данные регионы, лихорадка денге встречается часто.

Вспышки лихорадки денге в городах, зараженных *A. aegypti*, могут распространяться чрезвычайно быстро и поражать до 70–80% населения. Большинство заболевших — дети старшего возраста и взрослые. Поскольку среда обитания *A. aegypti* ограничена, вспышка распространяется главным образом людьми с виремией вдоль основных транспортных путей. От первого больного могут заражаться обитающие в доме комары; одновременное появление большого числа случаев вторичной инфекции создает видимость контагиозного заболевания. В эндемичных районах явные признаки заболевания возникают лишь у детей и восприимчивых приезжих, взрослое население обладает иммунитетом.

Заболевания, сходные с лихорадкой денге. Эти заболевания тоже могут протекать в виде эпидемий. Эпидемиологические особенности определяются переносчиками и их географической распространенностью (см. табл. 314.1). Вирус чикунгуньи широко распространен в большинстве густонаселенных районов мира. В Азии основным переносчиком является *A. aegypti*, в Африке важную роль играют другие комары семейства *Stegomyia*. В Юго-Восточной Азии вспышки лихорадки денге и чикунгунью происходят одновременно. Вспышки лихорадки о'ньонг-ньонг и лихорадки Западного Нила обычно захватывают деревни или мелкие города, в то время как лихорадка денге и чикунгунья — города.

Геморрагическая форма лихорадки денге. Геморрагическая форма возникает при одновременном заражении несколькими типами вируса. В настоящее время геморрагическая форма встречается во всех тропических странах Америки и Азии, где теплый климат и установившийся порядок хранить в домах запасы воды, а также наличие мест для размножения комаров на открытом воздухе приводят к постоянно высокой численности *A. aegypti*. В данных условиях инфекции, вызванные всеми типами вируса лихорадки денге, становятся очень распространенными и часто наблюдается вторичное инфицирование гетерологичным типом вируса.

Вторичная инфекция в большинстве случаев протекает относительно легко — от бессимптом-

ной до неспецифической инфекции верхних дыхательных путей или заболевания, напоминающего лихорадку денге; тем не менее вторичная инфекция может приводить к геморрагической форме лихорадки денге. У приезжих, детей и взрослых без иммунной защиты после контакта с вирусом во время вспышек геморрагической формы лихорадки денге развивается классическая форма лихорадки денге или еще более легкие формы. Различия в клинических проявлениях инфекции, вызванной вирусом лихорадки денге, среди коренных жителей Юго-Восточной Азии и приезжих в большей степени связаны с иммунным статусом, чем с расовыми различиями в восприимчивости. Геморрагическая форма может развиться и при первичной инфекции, чаще всего у грудных детей, чьи матери обладают иммунитетом к лихорадке денге.

Штаммы вируса лихорадки денге типа 3, циркулирующие на материковой части Юго-Восточной Азии с 1983 г., вызывают особенно тяжелое заболевание, характеризующееся энцефалопатией, гипогликемией, значительным повышением активности печеночных ферментов, изредка желтухой.

Патогенез. Патогенез лихорадки денге неясен. Летальные исходы при чикунгунье и лихорадке Западного Нила относят за счет вирусного энцефалита или кровотечений.

Патогенез геморрагической формы изучен недостаточно, однако эпидемиологические исследования свидетельствуют, что она обычно связана с вторичной инфекцией, вызванной вирусом типов 1–4. На американском континенте геморрагическая форма лихорадки денге и шок при лихорадке денге вызывались только штаммами вируса типа 2, возникшего недавно и ведущего свое происхождение из Юго-Восточной Азии. Недавние крупные вспышки геморрагической формы лихорадки денге в Индии, Пакистане и Бангладеш, по-видимому, тоже вызваны привозными штаммами. Размножение вирусов лихорадки денге ускоряется в культурах моноцитов, полученных от доноров с иммунитетом к лихорадке денге, а также в культурах с добавкой непротективных антител к данному вирусу. Ретроспективные серологические исследования матерей, грудные дети которых болели геморрагической формой лихорадки денге, а также проспективные исследования детей, неоднократно болевших данной инфекцией, показали, что наличие в крови на момент развития инфекции непротективных антител — наиболее весомый фактор риска тяжелой лихорадки денге. У обезьян, подвергавшихся последовательным заражениям или получавшим небольшие дозы непротективных антител, уровень виремии был выше. У лиц, обследованных на ранних стадиях острой повторной инфекции, уровень виремии был прямо пропорционален тяжести заболевания. Незадолго до развития шока, а также во время него повышается уровень растворимого рецептора ФНО, ИФН-γ и ИЛ-2, снижается уровень C1q, C3, C4, C5–C8 и проактиваторов C3, а уровень катаболизма C3 возрастает. Перечисленные факторы могут взаимодействовать на уровне эндотелиальной клетки, чтобы повысить сосудистую проницаемость через конечный путь оксида азота. Активируется система свертывания крови и система фибринолиза, а уровень фактора XII (Хагемана) снижается. Механизм кровоточивости при геморрагической форме лихорадки денге неизвестен; возможно, синергичное действие оказывает умеренно выраженный ДВС, повреждение печени и тромбоцитопения. Повреждение капилляров позволяет жидкости, электролитам, некрупным белкам, а в некоторых случаях и эритроцитам проникать во внесосудистое пространство. Перераспределение жидкости вместе с ее недостатком, вызванным отказом от еды и питья, а также рвотой, приводят к гемоконцентрации, гиповолемии, затрудняют работу сердца, вызывают тканевую гипоксию, метаболический ацидоз и гипонатриемию.

При вскрытии обычно не находят патологии, послужившей причиной смерти. В редких случаях смерть наступает вследствие желудочно-кишечного кровотечения или внутричерепного кровоизлияния. В верхних отделах ЖКТ обнаруживают мелкие или средние кровоизлияния; на межжелудочковой перегородке, перикарде и на серозной оболочке крупных внутренних органов обычно имеются петехии. Изредка встречаются очаговые кровоизлияния в легких, печени, надпочечниках и в субарахноидальном пространстве. Печень, как правило, увеличена, нередко с жировой дистрофией. Примерно у 75% умерших в серозных полостях присутствует выпот — желтый, водянистый, порой с кровянистым оттенком.

При микроскопическом исследовании выявляется периваскулярный отек мягких тканей и распространенный диапедез эритроцитов. Возможна остановка созревания мегакариоцитов в костном мозге, и они в повышенном количестве обнаружи-

ваются в капиллярах легких, почечных клубочках, а также синусоидах печени и селезенки.

К моменту наступления смерти вирус лихорадки денге в тканях обычно отсутствует, в редких случаях его удается выделить из печени и лимфоидной ткани, в основном у детей до 1 года с первичной инфекцией.

Клинические проявления. Инкубационный период продолжается 1–7 дней. Клинические проявления разнообразны и зависят от возраста. У детей младшего возраста симптомы могут быть неспецифическими либо заболевание может проявляться лихорадкой длительностью 1–5 дней, воспалением глотки и небольшим кашлем. У большинства более старших детей и взрослых заболевание начинается с внезапного подъема температуры тела, которая быстро достигает 39,4–41,1 °С и обычно сопровождается болью в лобной или ретроорбитальной области, особенно при надавливании на глаза. В отдельных случаях лихорадке предшествует резкая боль в спине. В первые 24–48 ч от повышения температуры тела может наблюдаться преходящая пятнистая генерализованная сыпь, бледнеющая при надавливании. Пульс не соответствует температуре тела (более медленный). Вскоре после начала заболевания появляется и нарастает миалгия и артралгии. Суставные симптомы наиболее выражены при чикунгунье и лихорадке о'ньонг-ньонг. Со 2–6-го дня лихорадки нередко возникает тошнота и рвота; могут появиться генерализованная лимфаденопатия, гиперестезия или гипералгезия кожи, нарушения вкуса и полная потеря аппетита.

Через 1–2 дня после нормализации температуры тела появляется генерализованная (за исключением ладоней и подошв) кореподобная пятнисто-папулезная сыпь. Сыпь исчезает через 1–5 дней, иногда оставляя шелушение. В редких случаях возникает отек ладоней и подошв. Приблизительно во время появления сыпи температура тела, которая была нормальной, может слегка повыситься, в результате чего возникает характерная двухфазная температурная кривая.

Геморрагическая форма лихорадки денге. На ранних стадиях лихорадки денге распознать геморрагическую форму непросто. Первая фаза протекает относительно нетяжело и характеризуется внезапным подъемом температуры тела, недомоганием, рвотой, головной болью, потерей аппетита и кашлем. Через 2–5 дней состояние больных быстро ухудшается и наступает коллапс. Во вторую фазу конечности больного обычно холодные и влажные, туловище теплое, лицо покрасневшее, потливость повышена; больной беспокоен, раздражителен, жалуется на боль в эпигастрии. Часто на лбу и конечностях можно заметить редкие петехии, могут спонтанно появляться экхимозы, характерны кровотечения из мест венепункции и синяки. Возможна пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, а также носогубной и периферический цианоз. Дыхание частое и затрудненное. Пульс слабый, быстрый, порой нитевидный, тоны сердца приглушены. Печень выступает на 4–6 см из-под реберной дуги, край ее плотный и несколько болезненный. Примерно 20–30% случаев геморрагической формы лихорадки денге осложняется шоком. Обширные экхимозы или желудочно-кишечное кровотечение возникают менее чем у 10% больных, обычно при нелеченном шоке. При благоприятном течение через 24–36 ч кризиса у детей наступает быстрое выздоровление. Температура тела нормализуется до развития шока или во время него. В период выздоровления обычно наблюдаются брадикардия и желудочковые экстрасистолы.

Диагностика. Чтобы поставить диагноз лихорадки клинически, необходим высокий уровень настороженности, а также знание географического распространения и жизненного цикла вирусов. Поскольку клинические проявления разнообразны и могут вызываться целым рядом возбудителей, до подтверждения диагноза следует использовать термин «заболевание, сходное с лихорадкой денге».

ВОЗ предложила следующие критерии *геморрагической формы лихорадки денге*: лихорадка, малые или выраженные геморрагические проявления, тромбоцитопения (< 100 000/мм^3) и объективные признаки повышенной проницаемости капилляров (гематокрит ≥ 20%), плеврального выпота (по данным рентгенографии) или гипоальбуминемия. Критерии *шока при лихорадке денге* включают таковые геморрагической формы лихорадки денге в сочетании с артериальной гипотонией или низким пульсовым давлением (< 20 мм рт. ст.).

Чтобы установить возбудителя, используют серологические исследования и выделение вируса из лейкоцитов или из сыворотки крови. И при первичной, и при повторной лихорадке денге наблюдается преходящее появление антител IgM, которые исчезают через 6–12 нед. Данный промежуток времени можно использовать для уточнения даты инфекции. При повторной лихорадке денге большинство

антител относится к классу IgG. Диагностически значимым считается 4-кратное или более нарастание титра антител IgG в парных сыворотках; для определения титров используют реакцию торможения гемагглютинации, реакцию связывания комплемента, ИФА или реакцию нейтрализации. В настоящее время для выявления антител острой фазы в единичной пробе сыворотки крови при первичной и повторной лихорадке денге применяют тщательно стандартизованный ловушечный ИФА, в котором определяют IgM или IgG. Сыворотку для данного анализа следует брать не ранее 5 дней и не позже 6 нед. от начала болезни. Установить, какой вирус послужил причиной инфекции, серологическими методами удается не всегда, особенно при первичной инфекции, вызванной другим членом из той же группы арбовирусов. Вирус можно выделить из сыворотки крови в острый период заболевания и из живых комаров. Для выявления РНК вируса в крови и тканях используются комплементарные ДНК-зонды, иногда предварительно проводят амплификацию с помощью ПЦР.

Дифференциальная диагностика. Круг дифференциальной диагностики при лихорадке денге включает вирусные респираторные и гриппоподобные заболевания, ранние стадии малярии, легкие формы желтой лихорадки, цуцугамуши, вирусный гепатит и лептоспироз.

По течению лихорадку денге напоминают четыре арбовирусные инфекции (колорадская клещевая лихорадка, лихорадка паппатачи, лихорадка долины Рифт, лихорадка реки Росс), но сыпь при них отсутствует. Спорадические случаи колорадской клещевой лихорадки наблюдаются среди туристов и охотников на западе США; лихорадка паппатачи встречается в Средиземноморье, на Среднем Востоке, на юге России и в некоторых частях индийского субконтинента; лихорадка долины Рифт распространена в Северной, Восточной, Центральной и Южной Африке. Лихорадка реки Росс распространена на большинстве территорий востока Австралии и вызывает эпидемии на островах Фиджи. У взрослых лихорадка реки Росс часто вызывает затяжные, инвалидизирующие артралгии в крупных суставах.

Поскольку клиническая картина, сходная с геморрагической формой лихорадки денге, может возникнуть при менингококковом сепсисе, желтой лихорадке (см. гл. 315), вирусных геморрагических лихорадках (см. гл. 316), многих риккетсиозах и других тяжелых инфекциях, вызванных различными возбудителями, для постановки диагноза требуются эпидемиологические или серологические доказательства лихорадки денге.

Лабораторные исследования. При лихорадке денге через 3–4 дня болезни может развиться панцитопения. Нейтропения сохраняется или появляется вновь во время поздней стадии болезни и может сохраняться во время выздоровления; содержание лейкоцитов может снижаться до 2000/мкл. Содержание тромбоцитов редко падает ниже 100 000/мкл. Свертывание венозной крови, время кровотечения, протромбиновое время и уровень фибриногена в плазме остаются в пределах нормы. Симптома Румпеля–Леде, как правило, не наблюдается. Первичная лихорадка денге в некоторых случаях сопровождается легким ацидозом, гемоконцентрацией, повышением активности трансаминаз и гипопротеинемией. На ЭКГ могут наблюдаться синусовая брадикардия, эктопические очаги возбуждения в желудочках, уплощение зубца *T* и удлинение интервала *P–R*.

При геморрагической форме лихорадки денге и шоке чаще всего встречаются следующие нарушения: гемоконцентрация (гематокрит > 20%), тромбоцитопения, удлиненное время кровотечения и умеренное снижение уровня протромбина (редко менее 40% от контрольного). Уровень фибриногена может быть слегка снижен, а продуктов деградации фибрина — повышен. Прочие нарушения включают умеренное повышение активности трансаминаз в крови, повышение потребления комплемента, легкий метаболический ацидоз с гипонатриемией, в отдельных случаях — гипохлоремия, легкое повышение азота мочевины крови и гипоальбуминемия. Почти у всех больных при рентгенографии грудной клетки обнаруживается двусторонний плевральный выпот, больше слева.

Лечение. При неосложненной лихорадке денге лечение симптоматическое. На время лихорадки показан постельный режим. Температура тела должна быть ниже 40 °C, для чего назначают жаропонижающие средств. Аспирин противопоказан из-за его влияния на гемостаз. Для борьбы с болевым синдромом используют анальгетики или седативные препараты. Необходимо восполнять потери жидкости и электролитов, вызванных потоотделением, отказом от еды и питья, рвотой и диареей.

Геморрагическая форма лихорадки денге. При геморрагической форме лихорадки денге

и шоке немедленно оценивают основные физиологические показатели, а также выраженность гемоконцентрации, обезвоживания и электролитных нарушений. Крайне важно внимательное наблюдение за больным, которое должно продолжаться не менее 48 ч, потому что шок может стремительно развиться или рецидивировать на ранней стадии болезни. При наличии цианоза или затрудненного дыхания показаны ингаляции кислорода. Быстрое внутривенное восполнение потерь жидкости и электролитов часто позволяет поддержать стабильное состояние больного до тех пор, пока не начнется самопроизвольное выздоровление. Физиологический раствор — более эффективное средство борьбы с шоком, чем раствор Рингера с лактатом. Если пульсовое давление меньше 10 мм рт. ст. или повышенный уровень гематокрита сохраняется после восполнения потерь жидкости, показано введение плазмы или коллоидных растворов.

Следует избегать гипергидратации, которая может вызвать сердечную недостаточность. Для борьбы с кровотечениями может потребоваться переливание свежей крови или взвеси тромбоцитов в плазме; при гемоконцентрации данные препараты противопоказаны, поэтому перед их введением проверяют содержание гемоглобина или гематокрит. Салицилаты противопоказаны, поскольку они замедляют свертывание крови.

Детям с выраженным возбуждением показан паральдегид или хлоралгидрат. Использование сосудосуживающих средств не привело к существенному снижению летальности по сравнению с только симптоматическим лечением. Лечение ДВС-синдрома описано в т. 4, гл. 576. Глюкокортикоиды не сокращают продолжительности заболевания и не улучшают прогноз у детей, получающих адекватное симптоматическое лечение.

Фаза обратного всасывания внесосудистой жидкости может приводить к гиперволемии, порой угрожающей жизни; первыми признаками этой фазы служат снижение гематокрита и высокое пульсовое давление. Может потребоваться введение диуретиков и сердечных гликозидов.

Осложнения. Первичная инфекция, вызванная вирусом лихорадки денге и вирусами сходных заболеваний, обычно протекает благоприятно и завершается самопроизвольным выздоровлением. У детей младшего возраста чаще всего встречаются такие осложнения, как дегидратация и нарушение электролитного обмена, гиперпирексия и фебрильные судороги. На любой стадии болезни могут появиться носовые кровотечения, петехии и пурпура, но эти осложнения редки. Кровь, проглоченная при носовом кровотечении и обнаруженная в рвотных массах или кале, может привести к ошибочному диагнозу желудочно-кишечного кровотечения. Сопутствующие заболевания у взрослых, а возможно и у детей, могут привести к клинически значимой кровоточивости.

Высокая температура тела может сопровождаться судорогами, особенно при чикунгунье. Изредка у детей период лихорадки оставляет после себя длительную астению, депрессию, брадикардию и желудочковые экстрасистолы.

В областях, где распространена геморрагическая форма лихорадки денге, данное заболевание следует предполагать у детей с лихорадочным заболеванием, похожим на лихорадку денге, которое сопровождается гемоконцентрацией и тромбоцитопенией.

Прогноз. На прогнозе при лихорадке денге отрицательно сказываются пассивно приобретенные антитела, а также наличие в анамнезе инфекции, вызванной близким типом вируса, — данные факторы предрасполагают к развитию геморрагической формы лихорадки денге.

Геморрагическая форма лихорадки денге. Прежде шок в 40–50% случаев заканчивался смертью, однако благодаря интенсивной терапии летальность упала ниже 1%. Вероятность выживания непосредственно связана с ранним и интенсивным лечением, поддерживающим функции жизненно важных органов. Изредка встречается остаточное поражение головного мозга, вызванное длительным шоком или, в отдельных случаях, внутричерепным кровоизлиянием.

Профилактика. Разрабатываются вакцины против вируса лихорадки денге типов 1, 2, 3 и 4. Инактивированная вакцина против чикунгуньи эффективна, однако малодоступна. Необходимо предохраняться от укусов комаров: пользоваться инсектицидами, репеллентами, носить закрытую одежду, закрывать окна сетками и уничтожать места размножения *A. aegypti* (см. гл. 353). Если необходимо хранить запасы воды, их закрывают плотной крышкой либо покрывают поверхность воды тонким слоем масла, чтобы предотвратить откладывание комарами яиц и выведение личинок. Существуют инсектициды, убивающие личинок, добавление которых к питьевой воде безопасно.

Оборудование для сверхнизкообъемного распыления позволяет эффективно распылять малатион (инсектицид, действующий на взрослых комаров) с автомобилей или самолетов для быстрого вмешательства в ход эпидемии. В полях, лесах и джунглях против комаров эффективны лишь меры индивидуальной защиты.

Не исключено, что вакцинация может сенсибилизировать реципиента, в результате чего заражение будет приводить к геморрагической форме лихорадки денге. Вакцинация вирусом желтой лихорадки штамма 17D не влияет на тяжесть лихорадки денге, хотя у лиц, обладающих иммунитетом к желтой лихорадке, усиливается выработка антител в ответ на вакцину против вируса денге типа 2.

Литература

Bethell D. B., Gamble J., Pham P. L. et al. Noninvasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 2001; 32: 243–53.

Bhamarapravati N., Yoksan S., Chayaniyayothin T. et al. Immunization with a live attenuated dengue-2 virus candidate vaccine (16681-PDK 53): Clinical, immunological and biological responses in adult volunteers. Bull World Health Organ 1987; 65: 189–95.

Burke D. S., Nisalak A., Johnson D. E. et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. Am J Trop Med Hyg 1988; 38: 172–80.

Cohen S. N., Halstead S. B. Shock associated with dengue infection. I. The clinical and physiologic manifestations of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. J Pediatr 1966; 68: 448–56.

Dung N M., Day N. P., Tam D. T. et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Inf Dis 1999; 29: 787–94.

Guirakhoo F., Weltzin R., Chambers T. J. et al. Recombinant chimeric yellow fever-dengue type 2 virus is immunogenic and protective in nonhuman primates. J Virol 2000; 74: 5477–85.

Guzman Mg., Kouri G., Valdes L. et al. Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997. Am J Epidemiol 2000; 152: 793–9.

Halstead S. B. Pathogenesis of dengue: Challenges to molecular biology. Science 1988; 239: 476–81.

Kliks S. C., Nisalak A., Brandt W. E. et al. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. Am J Trop Med Hyg 1988; 38: 411–9.

Sangkawibha N., Rojanasuphot S., Ahandrik S. et al. Risk factors in dengue shock syndrome: A prospective epidemiological study in Rayong, Thailand. Am J Epidemiol 1984; 120: 653–69.

Vaughn D. W., Green S., Kalayanarooj S. et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern and virus serotype correlate with disease severity. J Inject Dis 2000; 181: 2–9.

Watts D., Porter K., Putvatana R. et al. Failure of secondary infections with American genotype dengue 2 viruses to cause dengue haemorrhagic fever. Lancet 1999; 354: 1431–4.

Глава 315
Желтая лихорадка

Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Желтая лихорадка — это острая инфекция, которая в наиболее тяжелых формах сопровождается лихорадкой, желтухой, протеинурией и кровоточивостью. Переносчиками вируса служат комары. Желтая лихорадка встречается в Южной Америке и Африке. Выделяют две формы: эпидемическая и эндемическая. Сезонные эпидемии в городах, находящихся в климатической зоне Европы и Америки, встречались до 1900 г.; в Западной, Центральной и Восточной Африке эпидемии возникают до сих пор.

Этиология. Вирус желтой лихорадки послужил прототипом для рода *Flavivirus*, входящего в семейство *Flaviviridae*. Вирион снабжен суперкапсидом, содержит одноцепочечную РНК и имеет диаметр 30–50 нм.

Вирус желтой лихорадки циркулирует среди животных. Выделяют три генотипа вируса: типы I и IIA в Центральной и Западной Африке соответственно, тип IIB в Южной Америке. Вирус типа IIA способен распространяться в городских условиях комарами *Aedes aegypti*. Когда-то, в 1600-е годы, данный вирус был занесен в тропическую часть Америки с африканскими рабами, что привело к громадным эпидемиям желтой лихорадки, которые свирепствовали вдоль океанского побережья и долин рек вплоть до XX в., когда был открыт вирус, изучена его циркуляция в городских и природных очагах, а также разработана вакцина и меры по борьбе с комарами.

Эпидемиология. Человек и другие приматы заражаются при укусах комаров. После инкубационного периода длительностью 3–6 дней вирус появляется в крови и может инфицировать других

комаров. Вирус размножается в кишечнике комара и проникает в слюнные железы, после чего комар становится способным передавать вирус. В городских очагах путь циркуляции вируса желтой лихорадки человек—*A. aegypti*—человек, а природных очагах обезьяны—комары джунглей—обезьяны. Классические эпидемии желтой лихорадки в США, Южной Америке, Карибском регионе и некоторых частях Европы имели городской характер. Африканские эпидемии в наши дни тоже преимущественно городские. Большинство из приблизительно 200 ежегодно регистрируемых в Южной Америке случаев желтой лихорадки относится к джунглевой. В колониальные времена заболеваемость среди белых взрослых была очень высокой — это свидетельствует о том, что бессимптомная инфекция встречалась в этой возрастной группе редко. У детей желтая лихорадка протекает легче, отношение числа случаев бессимптомной инфекции к числу случаев инфекции с клиническими проявлениями превышает 2:1. В областях, где частые вспышки городской желтой лихорадки, в основном болеют дети, поскольку у большинства взрослых имеется иммунитет. В Западной Африке частота заражения наиболее велика в сезон дождей — с июля по ноябрь. Важный фактор возникновения некоторых вспышек — миграция рабочих без иммунной защиты в эндемичные регионы.

В тропических лесах существование вируса желтой лихорадки поддерживается за счет циркуляции между обезьянами и комарами, размножающимися в дуплах (*Haemagogus* — в Центральной и Южной Америке, *Aedes africanus* — в Африке). На Американском континенте большинство заболевших — мужчины, которые работают в лесу и подвергаются укусам зараженных комаров. В Африке вирус распространен во влажной саванне и переходных областях саванны, где другие комары рода *Aedes*, размножающиеся в дуплах, передают вирус между обезьянами, от обезьян к людям и между людьми.

Патогенез. В печени наблюдаются следующие патологические изменения:

1) коагуляционный некроз гепатоцитов преимущественно в центральных отделах печеночных долек и частично вокруг портальных полей и центральной вены;
2) дегенерация гепатоцитов с образованием эозинофильных *телец Каунсилмена*;
3) жировая дистрофия;
4) минимально выраженное воспаление.

В почках обнаруживают острый канальцевый некроз. В сердце наблюдается дегенерация миоцитов и жировая инфильтрация. В головном мозге могут выявляться отек и петехиальные кровоизлияния. Прямое повреждение печени вирусом приводит к нарушению ее синтетической и дезинтоксикационной функций — это главное патогенетическое нарушение при желтой лихорадке. Считается, что причиной кровоточивости служит снижение синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а в некоторых случаях — ДВС. Нарушение функции почек связывают с гемодинамическими факторами (преренальная почечная недостаточность, приводящая к острому канальцевому некрозу). Патогенез шока при желтой лихорадке, по-видимому, сходен с патогенезом шока при лихорадке денге и других вирусных геморрагических лихорадках.

Клинические проявления. В Африке часто встречаются бессимптомные, абортивные и легкие формы желтой лихорадки; согласно некоторым исследованиям, у детей заболевание протекает легче, чем у взрослых. Абортивная форма желтой лихорадки, проявляющаяся подъемом температуры тела и головной болью, обычно диагностируется лишь во время эпидемий.

Классическая желтая лихорадка начинается внезапно с подъема температуры тела, головной боли, миалгии, боли в пояснично-крестцовой области, потери аппетита, тошноты и рвоты. При физикальном обследовании на ранней стадии болезни, когда вирус присутствует в крови, обнаруживают резкую слабость, гиперемию конъюнктив, покраснение лица и шеи, красную окраску кончика и краев языка и относительную брадикардию. Через 2–3 дня может наступить кратковременное улучшение, но уже через 6–24 ч температура тела вновь повышается, появляются рвота, боль в эпигастрии, желтуха, обезвоживание, желудочно-кишечные кровотечения и другие проявления кровоточивости, альбуминурия, артериальная гипотония, признаки почечной недостаточности, делирий, судороги и кома. На 7–10-й день может наступить смерть. При тяжелом течении летальность приближается к 50%. Ряд больных, переживших острую фазу болезни, в дальнейшем страдают от почечной недостаточности или поражения миокарда. Лабораторные исследования выявляют лейкопению, удлинение времени свертывания крови, ПВ и АЧТВ, тромбоцитопению, гипербилирубинемию, повыше-

ние активности трансаминаз в крови, альбуминурию и азотемию. В тяжелых случаях развивается гипогликемия. На ЭКГ обнаруживают брадикардию, изменения сегмента *ST* и зубца *T*.

Диагностика. Желтую лихорадку можно заподозрить у постоянного жителя эндемичного района, обратившегося по поводу лихорадки, головной боли, рвоты, миалгии и желтухи, а также у приезжего без иммунной защиты, посетившего эндемичный район в пределах 2 нед. перед появлением упомянутых симптомов. Клиническая картина желтой лихорадки очень напоминает геморрагическую форму лихорадки денге. В отличие от вирусных гепатитов A, B, C, D и E, желтуха при желтой лихорадке появляется через 3–5 дней от повышения температуры тела и часто сочетается с резкой слабостью. Легкая форма желтой лихорадки сильно напоминает лихорадку денге и неотличима от многих других инфекций. В тропиках встречаются следующие заболевания, сопровождающиеся желтухой и лихорадкой: малярия, вирусный гепатит, возвратный тиф, лептоспироз, брюшной тиф, риккетсиозы, некоторые системные бактериальные инфекции, болевой криз при серповидноклеточной анемии, лихорадка долины Рифт, геморрагическая лихорадка Крым-Конго и другие вирусные геморрагические лихорадки. При вспышках желтой лихорадки всегда встречаются случаи с тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями.

Окончательный диагноз ставят после выявления вируса или его антигена в пробах крови, взятых в острый период болезни, либо антител к вирусу. Наиболее информативен ИФА на антитела IgM. Для выявления вируса кровь берут в первые 10 дней от появления симптомов, хранят при сверхнизкой температуре (–70 °C) и перевозят на сухом льду. Сыворотку выздоравливающих исследуют общепринятыми способами. Медицинский персонал, который работает с пробами крови, взятыми в острый период болезни, должен принимать меры, чтобы не заразиться и не заразить других (персонал лаборатории и т. п.). В случае летального исхода диагностика основывается на выделении вируса из печени или крови, обнаружении телец Каунсилмена в ткани печени и выявлении антигена вируса или вирусного генома в ткани печени.

Лечение. Помещение, в котором содержатся больные, должно быть защищено от проникновения комаров, при необходимости используют накомарники. Виремия сохраняется в течение лихорадочного периода болезни. Специфического лечения для желтой лихорадки не разработано, поэтому медицинская помощь направлена на поддержание физиологического состояния:

1) снижение температуры тела с помощью холодных обтираний и назначения ацетаминофена;
2) энергичное возмещение потерь жидкости вследствие голодания, жажды, рвоты или потери плазмы;
3) восстановление кислотно-основного состояния;
4) регулярное питание, чтобы снизить тяжесть гипогликемии;
5) отказ от лекарственных средств, которые либо метаболизируются печенью, либо оказывают токсическое действие на печень, почки или ЦНС.

Осложнения. Острый период желтой лихорадки может осложняться массивным кровотечением, печеночной недостаточностью и острой почечной недостаточностью. При кровотечении показано переливание свежей цельной крови или свежей плазмы, при необходимости с тромбоцитной массой. При почечной недостаточности может потребоваться перитонеальный диализ или гемодиализ.

Профилактика. Безопасность и эффективность живой вакцины из аттенуированного штамма 17D доказана временем. Однократно подкожно вводится 0,5 мл вакцины не позднее чем за 10 дней до прибытия в эндемичный по желтой лихорадке район. Вакцинация показана всем туристам, посещающим эндемичные районы в Южной Америке и Африке, однако в каждом случае необходимо учитывать продолжительность пребывания, конкретный маршрут поездки, а также риск, связанный с факторами окружающей среды и профессией. Вакцинация может оказаться обязательной для лиц, выезжающих из страны с эндемическими очагами желтой лихорадки в страну, население которой восприимчиво к данной инфекции (например, из Южной Америки в Индию). Как правило, страны, установившие обязательную вакцинацию против желтой лихорадки для туристов, не выдают въездных виз без действующего сертификата об иммунизации. Международный сертификат о вакцинации действителен в течение 10 лет, хотя

иммунитет сохраняется, по меньшей мере, 40 лет, а возможно и пожизненно.

Противопоказаниями для вакцинации против желтой лихорадки служат иммунодефициты с клиническими проявлениями, иммуносупрессивная терапия и тяжелая аллергия на яйца (перед вакцинацией можно провести кожные пробы, чтобы уточнить тяжесть аллергии). Вакцину не рекомендуется вводить беременным, хотя об отрицательном влиянии ее на плод неизвестно. У очень маленьких детей в редких случаях вакцинный штамм 17D может вызвать энцефалит и смерть, поэтому вакцину нельзя вводить детям до 4 мес. (почти все неврологические осложнения наблюдались именно в этой возрастной группе). Безопасность вакцины также подвергалась сомнениям у пожилых после того, как было зарегистрировано несколько случаев смертельного заболевания, напоминающего желтую лихорадку, у пожилых, вакцинированных штаммом 17D. Вакцинация детей 4–9 мес. оправдана в случае проживания или поездки в районы с известной или ожидаемой заболеваемостью желтой лихорадкой (например, в лесистые районы в бассейне реки Амазонки). Вакцинация детей старше 9 мес. — стандартная рекомендация перед поездкой в эндемичный район.

Литература

Centers for Disease Control: Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990; 39(RR–6): 1–6.

Chang G. J., Cropp B. C., Kinney R. M. et al. Nucleotide sequence variation of the envelope protein gene identifies two distinct genotypes of yellow fever virus. J Virol 1995; 69: 5773–80.

Martin M., Weld L. H., Tsai T. F. et al. Advanced age as a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. Emerg Infect Dis 2001; 7: 945–51.

Monath T. P. Yellow fever: A medically neglected disease. Report on a seminar. Rev Infect Dis 1987; 9: 165–75.

Monath T. P. Yellow fever and dengue: The interactions of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic disease. Semin Virol 1994; 5: 133.

Monath T. P., Nasidi A. Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 274–99.

Yellow fever: The global situation. Bull WHO 1992; 70: 667.

Глава 316

Другие вирусные геморрагические лихорадки

Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

Вирусные геморрагические лихорадки — малодифференцированная группа острых вирусных инфекций, при которых геморрагический синдром служит самым ярким проявлением. И возбудители, и клинические симптомы геморрагических лихорадок отличаются, однако, по-видимому, они обладают общей патогенетической чертой — ДВС-синдромом.

Этиология. Шесть вирусных геморрагических лихорадок вызываются арбовирусами (табл. 316.1). Четыре возбудителя принадлежат к тогавирусам из семейства флавивирусов, включая возбудителя болезни кьясанурского леса, омской лихорадки, лихорадки денге (см. гл. 314) и желтой лихорадки (см. гл. 315). Три возбудителя — члены семейства буньявирусов: вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго, вирус Хантаан и вирус лихорадки долины Рифт. Четыре вируса входят в семейство аренавирусов — это вирусы Хунин, Мачупо, Гуанарито и Ласса. Два возбудителя (вирусы лихорадок Эбола и Марбург) относятся к семейству филовирусов. Филовирусы — это нитевидные РНК-содержащие вирусы, обладающие суперкапсидом; некоторые вирионы ветвящиеся, что отличает их от всех прочих вирусов.

Эпидемиология и клинические проявления. За небольшим исключением, вирусы, вызывающие геморрагические лихорадки, передаются человеку от животных. Географическая распространенность заболевания определяется конкретной экосистемой, необходимой для выживания вируса. Хотя обычно считается, что все геморрагические лихорадки передаются членистоногими, при семи из данных заболеваний заражение может произойти вследствие загрязнения окружающей среды животными, клетками животных или зараженными людьми (см. табл. 316.1). Многие из упомянутых возбудителей вызывают внутрилабораторные и больничные вспышки инфекций. Лихорадка Ласса, аргентинская и боливийская геморрагические

лихорадки, по сообщениям, протекают у детей легче, чем у взрослых.

Таблица 316.1

Вирусные геморрагические лихорадки (ГЛ)

Путь передачи, переносчики	Заболевание	Вирус
Клещи	ГЛ[1] Крым-Конго	Конго
	Болезнь кьясанурского леса	Болезни кьясанурского леса
	Омская ГЛ	Омской ГЛ
Комары[2]	Лихорадка денге	Лихорадки денге (4 типа)
	Лихорадка долины Рифт	Лихорадки долины Рифт
	Желтая лихорадка	Желтой лихорадки
Зараженные животные или загрязненные материалы	Аргентинская ГЛ	Хунин
	Боливийская ГЛ	Мачупо
	Лихорадка Ласса[1]	Ласса
	Лихорадка Марбург[1]	Марбург
	ГЛ Эбола[1]	Эбола
	ГЛ с почечным синдромом	Хантаан

[1] Больные заразны, часто встречаются больничные вспышки.
[2] Чикунгунья в редких случаях сопровождается петехиями и носовыми кровотечениями, однако в некоторых исследованиях обнаружены более серьезные геморрагические осложнения.

Геморрагическая лихорадка Крым-Конго. Спорадические заболевания у людей в Африке обеспечили первое выделение вируса. Природные очаги выявлены в Болгарии, западной части Крыма, регионе Ростова-на-Дону и Астраханском регионе; сходные заболевания возникают в Казахстане и Узбекистане. Первичные случаи с последующим внутрибольничным заражением отмечались в Пакистане и Афганистане в 1976 г, на Арабском полуострове в 1983 г. и в Южной Африке в 1984 г. Недавние вспышки были зарегистрированы в Пакистане, Омане и на юге России. В Российской Федерации переносчиками служат *Hyalomma marginatum* и *Hyalomma anatolicum*, которые наряду с зайцами и птицами выступают как резервуар вируса. Заболевание возникает с июня по сентябрь, главным образом среди фермеров и работников молочной промышленности.

Болезнь Кьясанурского леса. Заболевают преимущественно взрослые в индийском штате Майсур. Основными переносчиками служат два вида иксодовых клещей — *Haemaphysalis turturis* и *Haemaphysalis spinigera*. Накопление вируса возможно происходит у обезьян и лесных грызунов. Часто встречаются случаи лабораторного заражения.

Омская геморрагическая лихорадка. Заболевание распространено от юга центральной России до севера Румынии. Переносчиками могут быть *Dermacentor pictus* и *Dermacentor marginatus*, однако также твердо доказана возможность прямого заражения от кротов и ондатр. Заболевания людей регистрируются весной, летом и осенью, что отражает активность переносчиков. Омская геморрагическая лихорадка чаще всего поражает лиц, чья работа связана с деятельностью на открытом воздухе. Часты случаи внутрилабораторного заражения.

Лихорадка долины Рифт. Возбудитель лихорадки долины Рифт также вызывает эпизоотии среди овец, крупного рогатого скота, буйволов, некоторых видов антилоп и грызунов в Северной, Центральной, Восточной и Южной Африке. Домашним животным вирус передается комарами *Culex theileri* и некоторыми видами *Aedes*. Комары могут служить резервуарами вследствие трансовариальной передачи возбудителя. Эпизоотия в 1977–1978 гг. в Египте сопровождалась тысячами случаев заболевания людей, в основном среди ветеринаров, фермеров и работников ферм. Менее крупные вспышки отмечались в Сенегале в 1987 г., на Мадагаскаре в 1990 г., в Саудовской Аравии и Йемене в 2000–2001 гг. Люди чаще всего заражаются при забое больных животных и при снятии шкурок с мертвых животных. Часты случаи внутрилабораторного заражения.

Аргентинская геморрагическая лихорадка. До внедрения вакцины ежегодно с апреля по июль возникало от сотен до тысяч случаев заболевания. Очаг заболевания находится в области, где выращивают кукурузу, и простирается от северо-запада Буэнос-Айреса до восточного края провинции Кордова. Вирус Хунин выделен от грызунов *Mus musculus*, *Akodon arenicola* и *Calomys laucha laucha*. Аргентинская геморрагическая лихорадка поражает рабочих-мигрантов, которые собирают кукурузу и селятся в домах, где обитают грызуны.

Боливийская геморрагическая лихорадка. Эндемичный район состоит из малонаселенной боливийской провинции Бени в Боливии, находящейся в бассейне реки Амазонки. Спорадические

случаи возникают в семьях фермеров, которые выращивают кукурузу, рис, юкку и бобы. Вспышка среди жителей города Сан-Хоакин вероятно была вызвана нарушением экосистемы домашних грызунов, поскольку источником заражения послужил *Calomys callosus* — грызун, который обычно обитает в полях. Летальность среди детей младшего возраста высокая.

Венесуэльская геморрагическая лихорадка. В 1989 г. вспышка геморрагического заболевания поразила сельскохозяйственную коммуну в Гуанарито (Венесуэла), в 200 милях к югу от Каракаса. В 1990–1991 гг. было зарегистрировано 104 случая, 24 из которых закончились летально. Вероятно, резервуарами вируса служат хлопковый хомяк (*Sigmodon alstoni*) и камышовый хомячок (*Zygodontomys brevicauda*).

Лихорадка Ласса. Вирус Ласса обладает необычайно высокой способностью передаваться от человека к человеку и вызывает множество мелких эпидемий в Нигерии, Сьерра-Леоне и Либерии. Также заражаются медицинские работники в Африке и США. Больные с острой лихорадкой Ласса попадали на международные авиарейсы, что обусловило необходимость тщательного надзора за пассажирами и командой. В природе вирус, вероятно, существует за счет африканского грызуна *Mastomys natalensis*, живущего вблизи жилищ. Передача возбудителя от грызуна к грызуну и заражение человека, по-видимому, осуществляются механизмами, доказанными для других аренавирусов.

Лихорадка Марбург. До недавнего времени общемировой опыт был ограничен 26 первичными и 5 вторичными случаями заболевания в Германии и Югославии в 1967 г., небольшими вспышками в Зимбабве в 1975 г., в Кении в 1980 и 1988 гг., Южной Африке в 1983 г., а также крупной вспышкой в Республике Конго в 1999 г. Заражение происходило при непосредственном контакте с тканями африканской зеленой мартышки, инфицированной кровью или человеческой спермой. Резервуар и пути передачи вируса в природе неизвестны.

Геморрагическая лихорадка Эбола. Вирус Эбола был выделен в 1976 г. во время масштабной эпидемии, охватившей мелкие поселения на севере Заира и юге Судана; впоследствии отмечались более мелкие вспышки. Изначально вспышки были больничными. Наиболее высокая заболеваемость отмечалась в возрасте до 1 года, а также от 15 до 50 лет. Вирус Эбола напоминает вирус Марбург. Особо высокая активность вируса Эбола отмечалась во время известной вспышки 1995 г. в Киквите (Заир), за которой последовали разбросанные вспышки в Уганде, а также в Центральной и Западной Африке. Вирус был выделен от шимпанзе, однако позвоночные — резервуары вируса и пути передачи его к человеку остаются неизвестными. Вирус Рестон, родственный вирусу Эбола, был выделен от филиппинских обезьян. Вирус Рестон вызывал бессимптомную инфекцию у рабочих, обслуживавших колонии обезьян в США.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Область, где распространена геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (также известная как эпидемическая геморрагическая лихорадка и корейская геморрагическая лихорадка), включает Японию, Корею, дальневосточную Сибирь, север и центральную часть Китая, европейскую и азиатскую части России, Скандинавию, Чехословакию, Румынию, Болгарию, Югославию и Грецию. Хотя заболеваемость, тяжесть геморрагических проявлений и смертность в Европе ниже, чем в Северо-Западной Азии, поражение почек не отличается. Заболевание в Скандинавии, эпидемическая нефропатия, вызывается другим, хотя и антигенно родственным вирусом — вирусом Пуумала, резервуаром которого служит рыжая полевка (*Clethrionomys glareolus*). Заболевание встречается преимущественно весной и летом. Восприимчивость не зависит от возраста, более частое поражение молодых мужчин связано с профессией. Эндемическая и эпидемическая заболеваемость сопровождается массовой гибелью грызунов и признаками их заражения. Вирус Хантаан обнаружен в ткани легких и выделениях *Apodemus agrarius coreae*. У лабораторных и городских крыс по всему миру выявлены антигенно родственные вирусы, в том числе вирус Проспект Хилл дикого штамма *Microtus pennsylvanicus* у диких грызунов Северной Америки и вирус Син Номбре у белоногих мышей на юге и юго-западе США; данные вирусы вызывают хантавирусный легочный синдром (см. гл. 318). Предполагается, что механизм передачи вируса от грызуна грызуну и от грызуна человеку респираторный.

Клинические проявления. Сходные заболевания у детей в эндемичных районах чаще всего оказываются геморрагической формой лихорадки денге (см. гл. 314) или желтой лихорадкой (см. гл. 315).

Геморрагическая лихорадка Крым-Конго. Инкубационный период составляет 3–12 дней, за ним следует период лихорадки длительностью 5–12 дней и длительный период выздоровления. Начало заболевания острое, с подъема температуры тела, резкой головной боли, миалгии, боли в животе, отсутствия аппетита, тошноты и рвоты. Через 1–2 дня температура тела снижается до тех пор, пока не появится покраснение лица или туловища и гиперемия конъюнктив. Затем температура вновь повышается на 2–6 дней, возникает геморрагическая энантема на мягком нёбе и мелкая петехиальная сыпь на грудной клетке и животе. Реже возникают крупные очаги множественных кровоизлияний, кровотечения из десен, носа, кишечника, матки, легочные кровотечения. Гематурия и протеинурия отмечаются относительно редко. Геморрагическая стадия обычно сопровождается тахикардией, приглушением сердечных тонов, в некоторых случаях артериальной гипотонией. Печень, как правило, увеличивается, однако желтухи не бывает. При затяжном течении могут появиться симптомы поражения ЦНС в виде делирия, сонливости и прогрессирующего нарушения сознания. На ранних стадиях заболевания выявляется лейкопения с относительным лимфоцитозом, нарастающая тромбоцитопения и постепенно усугубляющаяся анемия. У выздоравливающих могут проявиться снижение слуха и расстройства памяти. Летальность 2–50%.

Болезнь Кьясанурского леса и омская геморрагическая лихорадка. Инкубационный период составляет 3–8 дней. Оба заболевания начинаются остро: внезапно повышается температура тела, возникает головная боль. Болезнь кьясанурского леса характеризуется выраженной миалгией, резкой слабостью и поражением бронхиол; геморрагические проявления нередко отсутствуют, однако в отдельных случаях возникает массивное желудочно-кишечное кровотечение. Омская геморрагическая лихорадка проявляется умеренным носовым кровотечением, кровавой рвотой и геморрагической сыпью, однако без массивных кровотечений; часто развивается бронхопневмония. Оба заболевания сопровождаются глубокой лейкопенией и тромбоцитопенией, расширением сосудов с повышением их проницаемости, желудочно-кишечными кровотечениями, а также субсерозными и интерстициальными петехиальными кровоизлияниями. Болезнь Кьясанурского леса может осложняться острым некрозом канальцев почек и очаговым поражением печени. Во многих случаях за нормализацией температуры тела длительностью 7–15 дней следует рецидив лихорадки. Вторая фаза протекает в виде менингоэнцефалита.

Лихорадка долины Рифт. В основном болеют взрослые, заболевание напоминает лихорадку денге (см. гл. 314). Начало острое, с подъема температуры тела, головной боли, резкой слабости, миалгии, потери аппетита, тошноты, рвоты, конъюнктивита и лимфаденопатии. Лихорадка сохраняется 3–6 дней и часто принимает двухфазное течение. Период выздоровления, как правило, длительный. Во время вспышки в 1977–1978 гг. многие больные погибали после появления пурпуры, носового кровотечения, кровавой рвоты и мелены. На аутопсии обнаруживали обширную эозинофильную дегенерацию паренхимы печени.

Аргентинская, венесуэльская и боливийская геморрагические лихорадки, лихорадка Ласса. Как правило, инкубационный период длится 7–14 дней, острая фаза болезни — от 2 до 4 нед. Клинические проявления варьируют от неспецифической лихорадки до характерного тяжелого заболевания. Чаще всего тяжело протекает лихорадка Ласса у белых. Начало обычно постепенное: повышается температура тела, появляется головная боль, диффузная миалгия, снижается аппетит. На 1-й неделе болезни часто отмечаются першение и боль в горле, дисфагия, кашель, язвы на слизистой оболочке ротоглотки, тошнота, рвота, диарея, боль в груди и животе. Боль в груди, усиливающаяся при дыхании, может сохраняться 2–3 нед. При аргентинской и боливийской геморрагических лихорадках, реже при лихорадке Ласса через 3–5 дней от начала появляется петехиальная сыпь на мягком нёбе и примерно в то же время на туловище. Симптом Румпеля–Леede может быть положительным. Течение венесуэльской геморрагической лихорадки не описано.

У 35–50% больных данные заболевания принимают тяжелый характер: сохраняется высокая температура тела, выражены симптомы интоксикации, лицо и шея отечны, имеется микрогематурия и обильные кровотечения из желудка, кишечника, носа, десен и матки. Гиповолемический шок сопровождается плевральным выпотом и почечной недостаточностью. Дыхательная недостаточность возникает вследствие обструкции дыхательных путей, плеврального выпота; причиной одышки может быть сердечная недостаточность. У 10–20% всех

больных развиваются поздние неврологические расстройства — интенционный тремор языка с нарушением речи. В тяжелых случаях наблюдается интенционный тремор конечностей, эпилептические припадки и делирий. СМЖ в норме. При лихорадке Ласса начало стадии выздоровления в 25% случаев осложняется развитием нейросенсорной тугоухости. Длительный период выздоровления сопровождается алопецией, а при аргентинской и боливийской геморрагических лихорадках — вегетативной лабильностью в виде постуральной артериальной гипотонии, спонтанных покраснений или побледнений кожи и периодической потливости.

Лабораторные исследования выявляют выраженную лейкопению, легкую или умеренную тромбоцитопению, протеинурию, а при аргентинской геморрагической лихорадке — умеренные нарушения свертывания крови, увеличение содержания продуктов деградации фибриногена и повышенную активность трансаминаз в крови. Патологоанатомическая картина характеризуется очаговым, часто обширным эозинофильным некрозом паренхимы печени, очаговой интерстициальной пневмонией, очаговым некрозом дистальных канальцев и собирательных трубочек, а также частичным замещением фолликулов селезенки аморфным эозинофильным материалом. Обычно кровотечение возникает вследствие диапедеза, воспалительная реакция при этом незначительная. Летальность составляет 10–40%.

Лихорадки Марбург и Эбола. Инкубационный период длится 4–7 дней. Начало острое, с резкой боли в области лба, недомогания, сонливости, поясничной миалгии, тошноты, рвоты и диареи. Через 5–7 дней на туловище и верхней части рук появляется пятнисто-папулезная сыпь, которая позднее становится генерализованной, часто приобретая геморрагический характер. Выздоровление сопровождается шелушением. Экзантема сопровождается темно-красной энантемой на твердом нёбе, конъюнктивитом, отеком мошонки или половых губ. При утяжелении течения болезни возникают желудочно-кишечные кровотечения. Позднее может присоединиться слезливая депрессия с выраженной гипералгезией в ответ на тактильные стимулы. В случаях, заканчивающихся летально, развивается артериальная гипотония, беспокойство, спутанность сознания и кома. В период выздоровления может возникнуть алопеция, а также парестезии в области туловища. Отмечается лейкопения с супрессией нейтрофилов. Постоянные проявления — ДВС и тромбоцитопения, выраженность которых зависит от тяжести болезни. Изменения в протеинограмме и системе свертывания крови умеренные. В сыворотке крови повышается активность трансаминаз и амилазы. Летальность лихорадки Марбург составляет 25%, а лихорадки Эбола достигает 50–90%.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В большинстве случаев заболевание характеризуется лихорадкой, петехиальной сыпью, легкими геморрагическими проявлениями и небольшой протеинурией, выздоровление протекает относительно спокойно. В 20% выявленных случаев болезнь проходит через четыре стадии. *Лихорадочная стадия* сопровождается подъемом температуры тела, недомоганием, покраснением лица и туловища. Эта стадия длится 3–8 дней, в конце ее появляется тромбоцитопения, петехиальная сыпь и протеинурия. *Гипотензивная стадия* продолжительностью 1–3 дня следует за снижением температуры тела. Потеря жидкости из внутрисосудистого пространства может привести к выраженной гемоконцентрации. Протеинурия нарастает, увеличивается число экхимозов. *Олигурическая стадия* обычно длится 3–5 дней, характеризуется выделением небольшого количества мочи с высоким содержанием белка, накоплением продуктов азотистого обмена, тошнотой, рвотой и обезвоживанием. Часто встречается оглушенность или беспокойство и артериальная гипертония. *Диуретическая стадия*, которая может продолжаться несколько дней или недель, обычно совпадает с началом клинического улучшения. Концентрационная способность почек мала, и быстрое выведение жидкости может привести к выраженному обезвоживанию и шоку, а также массивной потере калия и натрия. В летальных случаях обнаруживается выраженный отек забрюшинной клетчатки с высоким содержанием белка в экссудате и обширный геморрагический некроз мозгового вещества почек. Летальность составляет 5–10%.

Диагностика. В эндемичных районах диагноз основывается на повышенной настороженности врача. В неэндемичных районах на мысль о геморрагической лихорадке должны навести недавняя поездка в эндемичный район, недавний контакт с возбудителем в лаборатории, а также контакт с ранее выявленным больным.

При всех геморрагических лихорадках вирус хотя бы непродолжительно циркулирует в крови во время начала лихорадочной стадии. Тогавирусы и буньявирусы можно выделить посредством внесения взятой в острую фазу сыворотки крови в культуру клеток или заражения данной сыворотной комаров. Вирусы аргентинской, боливийской и венесуэльской геморрагических лихорадок можно выделить в острую фазу заболевания из крови или смывов из зева, материал используют для интрацеребрального заражения морских свинок, новорожденных хомячков или новорожденных мышей. Вирус Ласса можно выделить в острую фазу заболевания из крови или смывов из зева, материал вносят в культуру клеток. При лихорадках Марбург и Эбола смывы из зева, кровь или мочу, полученные в острую фазу заболевания, вносят в культуру клеток или заражают ею морских свинок либо обезьян. Вирусы Марбург и Эбола легко опознаются при электронной микроскопии по нитевидному строению, которое отличает их от всех других вирусов. В период выздоровления появляются специфические антитела, которые можно обнаружить с помощью реакции связывания комплемента и РИФ. Вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом выделяют из крови или мочи, взятых в острую стадию, путем внесения их в культуру клеток. Стали появляться разнообразные наборы для выявления антител, в которых используются субъединицы вирусов. Серологическая диагностика основана на появлении антител либо на минимум 4-кратном нарастании титра антител IgG в пробах крови, взятых с интервалом в 3–4 нед. Вирусную РНК можно обнаружить в крови или тканях посредством ПЦР с обратной транскрипцией.

Работа с кровью и другими биологическими материалами опасна; ее должен выполнять специально подготовленный персонал. Кровь и образцы, взятые при аутопсии, должны помещаться в герметичные металлические контейнеры, которые заворачивают в адсорбирующий материал и помещают в герметичный пластиковый мешок, последний перевозят на сухом льду в лабораторию с высшим, четвертым уровнем биологической защиты. Даже обычные гематологические и биохимические исследования следует выполнять с чрезвычайными предосторожностями.

Дифференциальная диагностика. Легко протекающие геморрагические лихорадки можно спутать почти с любой системной вирусной или бактериальной инфекцией, выздоровление при которой наступает самостоятельно. В более тяжелых случаях необходимо исключить брюшной тиф, сыпной тиф, эндемический блошиный тиф, цуцугамуши, лептоспироз и пятнистые лихорадки, для которых разработано действенное медикаментозное лечение. В одной и той же местности или экологической обстановке можно заразиться как геморрагическими лихорадками, так и многими из перечисленных инфекций.

Лечение. Внутривенное введение рибавирина значительно снижает летальность при лихорадке Ласса и геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Дополнительную информацию и советы по лечению, противоэпидемическим мероприятиям, диагностике и забору материалов, представляющих биологическую опасность, можно получить в Центре по контролю заболеваемости.

Основу лечения при всех геморрагических лихорадках, особенно при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, составляет борьба с обезвоживанием, гемоконцентрацией, почечной недостаточностью, а также восполнение потерь белка, электролитов и крови. Вклад ДВС в геморрагические проявления неизвестен, лечение кровотечений должно быть индивидуализированным. Часто применяются переливания свежей крови или тромбоцитной массы. Хорошие результаты у нескольких больных были получены от введения концентратов факторов свертывания. Эффективность глюкокортикоидов, ε-аминокапроновой кислоты, адреностимуляторов и α-адреноблокаторов не доказана. При выборе седативных средств необходимо учитывать гепато- и нефротоксичность. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом может потребоваться гемодиализ.

Профилактика. Живая вакцина против аргентинской геморрагической лихорадки (Candid-I) высокоэффективна. Сообщалось об успешной профилактике омской геморрагической лихорадки с помощью инактивированной вакцины, приготовленной из мозга мышей. Инактивированная вакцина против лихорадки долины Рифт широко применяется для защиты домашних животных и работников лабораторий. Инактивированная вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом лицензирована в Корее; в Китае широко применяются инактивированные и живые вакцины. Гликопротеидовая вакцина с использованием в качестве вектора вируса коровьей

оспы создала протективный иммунитет против лихорадки Ласса у обезьян. Вакцина из репликона VEE суперкапсидного гликопротеида и вакцина из ДНК аденовируса и гликопротеида вируса Эбола обеспечили протективный иммунитет у лабораторных животных.

Профилактика инфекций, передающихся комарами и клещами, включает использование репеллентов, ношение обтягивающей одежды, полностью закрывающей конечности, тщательный осмотр кожи и удаление всех обнаруженных насекомых. При болезнях, заражение которыми происходит в населенных грызунами городах и пригородах, профилактика заключается в истреблении грызунов, уничтожении мусора и мест размножения грызунов.

При геморрагической лихорадке Крым-Конго, лихорадках Ласса, Марбург и Эбола возможно внутрибольничное распространение. Больных изолируют до тех пор, пока вирус не перестанет обнаруживаться, либо до 3 нед. после выздоровления. Моча, мокрота, кровь, одежда и постельные принадлежности подлежат дезинфекции. Необходимо пользоваться одноразовыми шприцами и иглами. Быстрые принудительные меры по строгой изоляции помогают спасти жизни окружающих. Летальность среди медицинских работников, заразившихся данными болезнями, достигает 50%. Согласно последним исследованиям, несколько случаев бессимптомной лихорадки Эбола привели к мощной выработке антител.

Литература

Centers for Disease Control and Prevention. Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 475–9.

Centers for Disease Control and Prevention. Update: outbreak of Rift Valley fever — Saudi Arabia, August-November 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 982–5.

Fisher-Hoch S. P., Platt G. S., Neild G. H. et al. Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola). J Infect Dis 1985; 152: 887–94.

Huggins J. W., Hsiang C. M., Cosgriff T. M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis 1991; 164: 1119–27.

Isaacson M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. Clin Infect Dis 2001; 33: 1707–12.

Leroy E. M., Baize S., Volchkov V. E. et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. Lancet 2000; 355: 2210–5.

McCormick J. B., King L. J., Webb P. A. et al. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. J Infect Dis 1987; 155: 445–55.

McCormick J. B., King L. J., Webb P. A. et al. Lassa fever: Effective therapy with ribavirin. N Engl J Med 1986; 314: 20–6.

Pushko P., Bray M., Ludwig G. V. et al. Recombinant RNA replicons derived from attenuated Venezuelan equine encephalitis virus protect guinea pigs and mice from Ebola hemorrhagic fever virus. Vaccine 2000; 19: 142–53.

Sullivan N. J., Sanchez A., Rollin P. E. et al. Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. Nature 2000; 408: 605–9.

Глава 317
Лимфоцитарный хориоменингит

Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Этиология. Вирус лимфоцитарного хориоменингита был открыт в 1933 г., однако лишь в конце 1960-х годов он был отнесен к семейству аренавирусов (*Arenaviridae*). Аренавирусы содержат минус-цепь одноцепочечной РНК и обладают суперкапсидом. Форма вирионов округлая, овальная или полиморфная, диаметр составляет в среднем 110–130 нм (от 50 до 300 нм).

Основным резервуаром служат грызуны. Исследование, проведенное в Балтиморе, выявило вирус у 9% домашних мышей. У грызунов, в том числе у домашней мыши (*Mus musculus*) и хомячков, которых держат в качестве домашних животных, вирус вызывает хроническую инфекцию. Заражение происходит внутриутробно в результате виремии у самок. У зараженного потомства не возникает протективного иммунитета, и вирус выделяется в течение всей жизни со слюной, секретом полости носа, спермой, молоком, мочой и калом.

Эпидемиология. Вирус был обнаружен в регионах Европы и Америки с умеренным климатом. Эпидемиология инфекции среди грызунов носит выраженный очаговый характер. У людей возникают спорадические случаи заболевания; наименьшее количество заболевших регистрируется летом. Описаны вспышки, возникшие после контакта с хомячками, которых держали в качестве домашних животных. Серологическое исследование, проведенное при клинике по лечению ЗППП в Балтимо-

ре, показало, что признаки перенесенной инфекции имеются у 4,7% взрослых.

Передача инфекции от грызунов к людям происходит при вдыхании аэрозоля, непосредственном контакте с грызунами, употреблении загрязненных пищевых продуктов и напитков, реже при укусах грызунов. Свидетельств хронической инфекции у человека и передачи инфекции от человека к человеку нет.

Патогенез. У грызунов инфекция протекает хронически и, по-видимому, вызывает хронический гломерулонефрит. У человека после вдыхания вирус размножается в лимфатических узлах легких и прикорневых лимфатических узлах, в пределах 48 ч возникает виремия. В наибольшей степени поражаются печень, селезенка и лимфатические узлы, в которых развивается гиперплазия лимфоидной ткани. В почках, сердце, скелетных мышцах, придатке яичка и других органах могут обнаруживаться инфильтраты, состоящие из моноцитов и лимфоцитов.

Клинические проявления. Примерно в $^1/_3$ случаев инфекция у людей остается бессимптомной. Остальные случаи включают неспецифическое гриппоподобное заболевание, причина которого остается нераспознанной, а также лимфоцитарный менингит или менингоэнцефалит различной тяжести. Классическим является двухфазное течение заболевания. В течение 3–5 дней наблюдаются неспецифические проявления в виде лихорадки, недомогания, миалгии, тошноты и рвоты, першения в горле, кашля, лимфаденопатии, изредка пятнисто-папулезной сыпи. Затем температура тела на 2–4 дня падает, но потом снова нарастает, появляется головная боль. У меньшинства больных наблюдаются симптомы менингоэнцефалита, иногда без продромального периода. Давление СМЖ увеличено, содержание белка в ней повышено (0,5–3,0 г/л), имеется плеоцитоз — несколько сотен лимфоцитов на 1 мкл. Возможен отек диска зрительного нерва. Сообщалось также о поперечном миелите. Проявления инфекции вне ЦНС включают артрит, паротит, орхит, сыпь и миокардит.

Типична лейкопения и тромбоцитопения. Кровоточивости не наблюдается, в отличие от инфекций, вызванных другими аренавирусами (Хунин, Мачупо, Гуанарито и Ласса) — возбудителями геморрагических лихорадок (см. гл. 316).

Врожденная инфекция. Описано приблизительно 32 случая врожденной инфекции, вызванной вирусом лимфоцитарного хориоменингита. Только у 50% матерей во время беременности наблюдались симптомы, соответствующие инфекции, вызванной вирусом лимфоцитарного хориоменингита (как правило, гриппоподобное заболевание, в отдельных случаях — серозный менингит). Контакт с грызунами удалось выявить лишь у 25% матерей.

Типичными проявлениями врожденной инфекции были хориоретинит, энцефаломаляция, микроцефалия, гидроцефалия, точечные внутричерепные кальцинаты и задержка развития. Клиническая картина у новорожденных напоминала врожденную ЦМВ-инфекцию или токсоплазмоз, однако гепатоспленомегалия была нехарактерной. В подобных случаях, если беременная контактировала с грызунами, следует включить в дифференциальный диагноз врожденную инфекцию, вызванную вирусом лимфоцитарного хориоменингита. Офтальмологические нарушения включали атрофию зрительного нерва, микрофтальмию, помутнение стекловидного тела, белый зрачок и катаракту. В отличие от врожденной ЦМВ-инфекции глухота не описана.

В СМЖ обнаруживается легкий плеоцитоз (< 70 лейкоцитов/мкл) и слегка повышенный уровень белка (0,09–4,77 г/л, в среднем 0,67 г/л). КТ и МРТ выявляют энцефаломаляцию, расширение желудочков мозга и кальцинаты, прилегающие к боковым желудочкам или располагающиеся в перивентрикулярном белом веществе.

Диагностика. Предположительный диагноз обычно основывается на клинической картине и наличии в анамнезе недавнего контакта с грызунами. Для подтверждения используется РИФ и ИФА. На первой неделе болезни вирус можно выделить из крови и СМЖ.

Лечение. Специфического лечения не существует. *In vitro* против вируса лимфоцитарного хориоменингита и других аренавирусов активен рибавирин. Лечение сводится к облегчению головной боли и, при необходимости, к внутривенной инфузионной терапии.

Прогноз. Обычно заболевание проходит самостоятельно и не оставляет последствий. Гидроцефалия характерна для врожденной инфекции, но у детей старшего возраста и взрослых возникает редко. Причиной гидроцефалии вероятно служит воспаление паутинной оболочки и эпендимы.

Профилактика. Лучший метод профилактики — минимизация прямого контакта с грызуна-

ми, особенно с их выделениями. Данная предосторожность особенно важна для беременных, и ее следует подчеркнуть. Распространенность вируса лимфоцитарного хориоменингита у лабораторных и домашних животных, в первую очередь хомячков, различна и зависит от условий размножения и ухода. Массовое обследование грызунов на инфекцию проводится не везде и не обязательно.

Литература

Biggar R. J., Woodall J. P., Walter P. D. et al. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with pet hamsters. Fifty-seven cases from New York State. JAMA 1975; 232: 494–500.

Childs J., Glass G., Korch G. et al. Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse (Mus musculus) distribution in urban Baltimore. Am J Trop Med 1992; 47: 27–34.

Childs J. E., Glass G. E., Ksiazek T. G. et al. Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population. Am J Trop Med Hyg 1991; 44: 117–21.

Enders G., Barho-Gobel M., Lohler J. et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: An underdiagnosed disease. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 652–5.

Farmer T W., Janeway C. A. Infection with the virus of lymphocytic choriomeningitis. Medicine (Baltimore) 1942; 21: 1–63.

Larsen P. D., Chartrand S. A., Tomashek K. M. et al. Hydrocephalus complicating lymphocytic choriomeningitis virus infection. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 528–31.

Mets M. B., Barton L. L., Khan A. S. et al. Lymphocytic choriomeningitis virus: An underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. Am J Ophthalmol 2000; 130: 209–15.

Wright R., Johnson D., Neumann M. et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome. A disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997; 100: E9.

Глава 318
Хантавирусы

Скотт Б. Холстед (Scott B. Halstead)

В июне 1993 г. недавно открытый хантавирус был определен как этиологический агент, вызвавший вспышку тяжелого респираторного заболевания на юго-западе США. В настоящее время данное заболевание называется *хантавирусным легочным синдромом*. На западе США зарегистрированы сотни случаев, вызванных близкородственными хантавирусами; спорадические случаи возникают на востоке США, в Канаде и некоторых странах Южной Америки. Хантавирусный легочный синдром характеризуется лихорадочным продромальным периодом, вслед за которым быстро развивается некардиогенный отек легких и артериальная гипотония или шок. Более 50% больных хантавирусным легочным синдромом умерло.

Этиология. Хантавирусы — это род, входящий в семейство буньявирусов. Хантавирусы обладают суперкапсидом и содержат минус-цепь РНК, состоящую из трех уникальных сегментов. Внутри рода выделено несколько патогенных вирусов, в том числе *вирус Хантаан*, который вызывает наиболее тяжелую форму геморрагической лихорадки с почечным синдромом, встречающуюся преимущественно на материковой части Азии; *вирус Дубрава*, который вызывает наиболее тяжелую форму геморрагической лихорадки с почечным синдромом, встречающуюся преимущественно на Балканах; *вирус Пуумала*, который вызывает более легкую форму геморрагической лихорадки с почечным синдромом со значительной долей бессимптомных случаев и распространен в Северной Европе; *вирус Сеул*, который вызывает умеренно тяжелую геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, в Азии данный вирус разносится, в основном, городскими крысами, а во всем мире — лабораторными крысами. В США широко распространен *хантавирус Проспект-Хилл*, который разносится серыми полевками, но у человека заболевания, вызванные данным вирусом, не описаны.

Случаи хантавирусного легочного синдрома, выявленные в 1993 г., были вызваны *вирусом Син-Номбр*, выделенным в Нью-Мексико от оленьего хомячка (*Peromyscus maniculatus*). Множество возбудителей хантавирусного легочного синдрома, известных к настоящему времени, принадлежит к одной генетической группе хантавирусов и связано с грызунами семейства *Muridae*, подсемейства *Sigmodontinae*. Места обитания данных грызунов ограничены американским континентом, поэтому хантавирусный легочный синдром считается болезнью Западного полушария.

Эпидемиология. Обычно в анамнезе больных имеется недавний контакт на открытом воздухе с оленьими хомячками или проживание в местности,

где обитает множество упомянутых грызунов. Групповые случаи хантавирусного легочного синдрома наблюдаются среди рабочих, которые очищают зараженные грызунами дома. *P. maniculatus* — одно из самых распространенных североамериканских млекопитающих и в местах своего обитания нередко является доминирующим членом сообщества грызунов. Примерно 50% случаев заболевания приходится на период с мая по июль. Почти все больные — люди от 12 до 70 лет, 60% из них в возрасте 20–39 лет. У детей до 12 лет случаи заболевания регистрируются редко. $^2/_3$ больных — мужчины, что, вероятно, отражает их более активную деятельность на свежем воздухе. Чем обусловлено почти полное отсутствие случаев заболевания среди детей младшего возраста — врожденной невосприимчивостью или отсутствием контакта с возбудителем — неизвестно. Во время вспышек в Аргентине удалось доказать передачу инфекции от человека.

У своих животных-резервуаров хантавирусы вызывают пожизненную бессимптомную инфекцию. Зараженные животные могут выделять вирус со слюной, мочой и калом в течение многих недель, однако продолжительность выделения и период максимальной заразности остаются неизвестными. Присутствие вируса в слюне, чувствительность данных животных к парентеральному заражению хантавирусами и полевые наблюдения за зараженными грызунами указывают на то, что важный механизм распространения вируса среди грызунов — укусы. В заражении человека участвуют аэрозоли, образовавшиеся из слюны или выделений грызунов. Люди, посещавшие места ухода за животными, где находили приют грызуны, заражались после контактов, длившихся не менее 5 мин. Возможно, хантавирусы распространяются через загрязненную пищу и раны кожи или слизистых оболочек; передача людям происходила при укусах грызунов. Передача инфекции от человека к человеку встречается чрезвычайно редко, однако зафиксирована в Аргентине.

Патогенез. Хантавирусный легочный синдром характеризуется внезапным и массивным отеком легким, приводящим к гипоксии и острой сердечной недостаточности. Вирус обнаружен в легочных капиллярах, это говорит о том, что отек легких — непосредственное следствие вызванного вирусом повреждения капилляров. Тяжесть заболевания можно предсказать по уровню виремии в острую фазу.

Клинические проявления. В хантавирусном легочном синдроме выделяют продромальную и сердечно-легочную стадии. В среднем от появления продромальных симптомов до госпитализации проходит 5,4 сут. Средняя продолжительность времени от появления симптомов до смерти 8 сут (медиана 7 сут, пределы колебаний 2–16 сут). В продромальный период чаще всего встречаются лихорадка и миалгия (100%), кашель или одышка (76%), желудочно-кишечные расстройства, включающие рвоту, диарею и боль в средней части живота (76%), головная боль (71%). Сердечно-легочная стадия манифестирует нарастающим кашлем и одышкой. При физикальном обследовании в этот период чаще всего обнаруживается учащенное дыхание (100%), тахикардия (94%) и артериальная гипотония (50%). При наиболее тяжелом течении быстро развивается острый отек легких, гипоксия и шок. В летальных случаях отек легких сопровождался тяжелой гипотонией, часто приводящей к синусовой брадикардии, электромеханической диссоциации, желудочковой тахикардии или фибрилляции. Артериальная гипотония может усугубляться даже при адекватном лечении.

Диагностика. Хантавирусный легочный синдром следует предполагать у ранее здорового человека, у которого после периода лихорадки развилась острая дыхательная недостаточность. С высокой вероятностью на хантавирусный легочный синдром указывает тромбоцитопения в сочетании с лихорадочным продромальным периодом и контактом с дикими грызунами в весенние или летние месяцы. Для подтверждения диагноза определяют антитела к хантавирусам класса IgM. Хантавирусный антиген можно выявить в тканях с помощью иммуногистохимического исследования или амплификации нуклеотидной последовательности хантавируса методом ПЦР с обратной транскрипцией. Помощь в диагностике, эпидемиологических исследованиях и сдерживании вспышки можно получить в департаменте здравоохранения штата или в Центре по контролю заболеваемости.

Лабораторные исследования. Отмечаются лейкоцитоз (в среднем 26 000/мкл), повышение гематокрита (следствие гемоконцентрации), тромбоцитопения (в среднем 64 000/мкл), повышение ПВ и АЧТВ, возрастание концентрации ЛДГ в крови, снижение концентрации белка в крови, протеинурия.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальную диагностику проводят с ОРДС, ле-

гочной формой чумы, орнитозом, тяжелой микоплазменной пневмонией, гриппом, лептоспирозом, легочной формой сибирской язвы, риккетсиозами, легочной формой туляремии, атипичной бактериальной и вирусной пневмонией, легионеллезом, а также сепсисом, в том числе менингококковым.

Лечение. Необходимо обеспечить достаточную оксигенацию, а также поддерживать функцию сердечно-сосудистой системы. Патофизиология хантавирусного легочного синдрома сходна с таковой шока при лихорадке денге (см. гл. 314). Для лечения артериальной гипотонии с клиническими проявлениями следует использовать вазопрессорные или инотропные средства в сочетании с внутривенным введением разумных объемов жидкости, чтобы не усугубить отек легких. Рибавирин, раннее внутривенное введение которого при геморрагической лихорадке с почечным синдромом порой спасает жизнь, при хантавирусном легочном синдроме бесполезен.

Дальнейшую информацию и советы по поводу лечения, противоэпидемических мероприятий, диагностики и забора материалов, представляющих биологическую опасность, можно получить в Центре по контролю заболеваемости, филиале особых инфекций Национального центра по инфекционным болезням в Атланте, штат Джорджия.

Прогноз. Летальность составляет около 50%. Высокоспецифичными и чувствительными прогностическими факторами летального исхода служат резкие отклонения гематокрита, содержания лейкоцитов, ЛДГ и АЧТВ.

Профилактика. Единственный путь профилактики — избегать контакта с грызунами. Важное значение имеет борьба с грызунами в жилище и вблизи него. Поскольку при работе с кровью, другими биожидкостями и тканями больных людей и животных возможно образование вируссодержащего аэрозоля, в лаборатории должен быть обеспечен второй уровень биологической защиты. Больных необходимо изолировать.

Литература

Armstrong L. R., Bryan R. T., Sarisky J. et al. Mild hantaviral disease caused by Sin Nombre virus in a four-year-old-child. Pediatr Infect Dis J 1995; 12: 1108–10.

Bryan R. T., Doyle T. J., Moolenaar R. L. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in children. Semin Pediatr Infect Dis 1997; 8: 44–9.

Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus pulmonary syndrome: United States, 1995 and 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45: 291–5.

Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory management of agents associated with hantavirus pulmonary syndrome: Interim biosafety guidelines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43(RR–7): 1–7.

Childs J. E., Ksiazek T. G., Spiropoulou C. F. et al. Serologic and genetic identification of Peromyscus maniculatus as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. J Infect Dis 1994; 169: 1271–80.

Hughes J. M., Peters C. J., Cohen M. L. et al. Hantavirus pulmonary syndrome. An emerging infectious disease. Science 1993; 262: 850–1.

Khan A. S., Khabbaz R. F., Armstrong L. R. et al. Hantavirus pulmonary syndrome: The first 100 U.S. cases. J Infect Dis 1996; 173: 1297–303.

Peters C. J., Simpson G. L., Levy H. Spectrum of hantavirus infection: Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. Anna Rev Med 1999; 50: 531–45.

Terajima M., Hendershot J. D. 3rd, Kariwa H. et al. High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome. J Infect Dis 1999; 180: 2030–4.

Глава 319
Бешенство

Уильям Дж. Адамс (William G. Adams)

Бешенство — это вирусная инфекция ЦНС, которой человек обычно заражается в результате загрязнения раны слюной бешеного животного. Заболевание можно предотвратить с помощью постэкспозиционной профилактики, однако, если появились симптомы, инфекция всегда заканчивается смертью.

Этиология. Вирус бешенства относится к семейству рабдовирусов (*Rhabdoviridae*). Вирус бешенства и несколько близких к нему вирусов выделены в род *Lyssavirus*. Сходные с вирусом бешенства вирусы обнаружены в Европе и Африке, они встречаются относительно редко. Вирионы внешне напоминают пули с бороздками, диаметр вирионов 70–85 нм, длина 130–380 нм. Вирионы состоят из липопротеидового суперкапсида и спирального нуклеокапсида, в котором содержится минус-цепь одноцепочечной РНК. Суперкапсид снабжен гликопротеидом, к которому вырабатываются нейтра-

лизующие вирус антитела; в экспериментах на животных гликопротеид действует как протективный антиген.

Эпидемиология. Бешенство встречается у теплокровных животных всего мира. В США бешенством преимущественно заражаются скунсы, еноты, лисы и летучие мыши. Скунсы — основной резервуар бешенства на Среднем Западе и Юго-Западе США, а также в Калифорнии, причем северные штаммы вируса отличаются от южных. Бешенство енотов обнаруживается по всему востоку США. Бешенство лисиц выявляется на Аляске и в северо-восточных штатах; на Юго-Западе США оно вызывается отдельным штаммом. Бешенство летучих мышей встречается практически в каждом штате. В Центральной и Южной Америке источником инфекции обычно становятся собаки. Важная часть циркуляции вируса в Латинской Америке — летучие мыши-вампиры, которые кусают крупный рогатый скот. В Европе наблюдались эпизоотии бешенства лис. В Азии и Африке основной проблемой являются бешеные собаки.

Исследования с помощью моноклональных антител, а также обработка обратной траснкриптазой с последующей ПЦР выявили значительную антигенную изменчивость вируса бешенства. В результате были выделены вариантные штаммы, названные *вирусами, сходными с вирусом бешенства*; кроме того, были определены антигенные различия между вирусами настоящего бешенства, соотносящиеся с видом животного-резервуара или географическим распространением. Штаммы, выделенные от коров в Южной Америке, сходны со штаммами, обнаруженными у летучих мышей-вампиров, что подтверждает передачу вируса бешенства от вампиров к коровам.

Существование областей, свободных от бешенства, позволяет органам здравоохранения данных областей не применять постэкспозиционную профилактику после большинства укусов людей собаками, поскольку случаев бешенства среди наземных животных там не было много лет. От бешенства свободны Австралия, многие острова, в том числе Великобритания и Гавайи.

У людей в США и Западной Европе бешенство встречается очень редко благодаря обязательной вакцинации домашних животных и успешным мерам по борьбе с бешенством среди диких животных. Большинство заболевших бешенством в США и Западной Европе людей — приезжие из других стран или подвергшиеся укусам летучих мышей. В странах, где не проводится борьба с бродячими собаками, бешенство остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Так, в Индии, Юго-Восточной Азии и Африке случаи бешенства среди людей возникают регулярно. Общемировая заболеваемость людей бешенством неизвестна, но вероятно, она составляет 40 000–100 000 случаев в год. Особенно большому риску подвергаются дети из-за небольшого роста, отсутствия страха перед животными и неспособности защитить себя.

Передача. У животных и людей основным проявлением бешенства служит энцефалит, затем вирус распространяется из головного мозга в центробежном направлении по нервам. Вирус размножается во многих органах, однако для его передачи наиболее важны слюнные железы. Тем не менее не у всех больных животных вирус проникает в слюну, и даже если он там присутствует, его количество непостоянно. Инкубационный период у собак колеблется от 14 до 180 дней. Выделение вируса со слюной начинается лишь за 3–6 дней до возникновения видимых симптомов. Не описано случаев заражения людей бешенством от собак, внешний вид которых оставался нормальным более 10 дней после укуса. Непостоянное количество вируса в слюне объясняет низкую заразность: без лечения заболевает менее 50 % укушенных животными, бешенство которых подтвердилось.

Заражение бешенством возможно и без укусов. Опасны царапины от когтей бешеного животного, поскольку животные вылизывают свои лапы. Заражение также возможно при попадании слюны на слизистые оболочки или конъюнктивы. Более того, в США несколько людей заразилось бешенством от летучих мышей, причем не было обнаружено никаких внешних признаков непосредственного контакта с животными. Экскременты летучих мышей содержат достаточно вируса, чтобы представлять опасность для того, кто вошел в зараженную пещеру и вдохнул аэрозоль, содержащий экскременты летучих мышей или образовавшийся при незначительном физическом контакте. Аэрозоль вируса бешенства, образовавшийся по недосмотру в лаборатории, опасен для работников. Заражение здорового реципиента в результате трансплантации роговицы от больного с недиагностированным энцефалитом, вызванным вирусом бешенства, регистрировалось достаточно часто для того, чтобы

исключить людей, умерших от неизвестного неврологического заболевания, из списка потенциальных доноров. Передача бешенства от человека к человеку теоретически возможна, однако недостаточно надежно подтверждена и случается крайне редко или вообще никогда.

Патогенез. Способ, которым вирус бешенства перемещается из раны в головной мозг, изучен лишь частично. Поскольку *in vitro* вирус быстро прикрепляется к клеткам и проникает внутрь, представляется малоправдоподобным, чтобы в ране он длительно оставался бездействующим.

Хотя вирус поднимается по аксонам от дистальных отделов конечностей к спинному мозгу, скорость его передвижения (3 мм/ч) многократно превосходит ту, которая могла бы объяснить столь длительный инкубационный период.

После занесения инфицированной слюны в рану от укуса или царапины вирус прикрепляется к поперечнополосатым мышечным волокнам (посредством нескольких рецепторов, в том числе включающих Н-холинорецепторы) и размножается в них. Выдвинута гипотеза, что антитела, интерферон и другие факторы защиты макроорганизма действуют на вирус, покидающий поперечнополосатые мышечные волокна; если протективная роль перечисленных факторов оказывается недостаточной, вирус в итоге прикрепляется к нервам, после чего развитие бешенства становится неминуемым. Возможность того, что вирус должен преодолеть еще один барьер, переходя с первого зараженного нейрона на другие, показана электронно-микроскопическим исследованием головного мозга, которое продемонстрировало переход вируса от клетки к смежной клетке.

Вирус бешенства разрушает нейроны в стволе головного мозга. Кора больших полушарий остается относительно интактной, если перед наступлением смерти не было продолжительной гипоксии. В гиппокампе, таламусе и базальных ядрах обычно обнаруживаются разрушение нейронов и инфильтраты из клеток глии. Поражение наиболее выражено в мосту и на дне IV желудочка. Спазм инспираторных мышц, который приводит к появлению самого яркого симптома — водобоязни, может быть обусловлен разрушением нейронов ствола мозга, оказывающих тормозное влияние на двойное ядро (это ядро управляет вдохом). При других заболеваниях водобоязни не возникает, поскольку только при бешенстве стволовой энцефалит сочетается с интактной корой больших полушарий и сохранением сознания.

Тельца Негри, давно признанные отличительным гистологическим признаком бешенства, представляют собой цитоплазматические включения в нейронах, состоящие из скопления вирусных нуклеокапсидов. Отсутствие телец Негри не позволяет исключить бешенство; в этом случае положительный результат может дать окраска срезов или мазков-отпечатков головного мозга с помощью флюоресцирующих антител.

Клинические проявления. Инкубационный период бешенства у людей крайне вариабелен. Так, описаны чрезвычайно длительные инкубационные периоды, например 7-летний (диагноз был подтвержден идентификацией штамма). Напротив, после массивного заражения зафиксирован очень короткий инкубационный период — 9 дней. Обычно инкубационный период составляет 20–180 дней, чаще всего 30–60 дней. У детей инкубационный период в целом короче.

Обычно имеется продромальная стадия длительностью 2–10 дней. Характерны боль, зуд или парестезии в области раны. Часто наблюдаются неспецифические симптомы, такие как подъем температуры тела, недомогание, головная боль, потеря аппетита и рвота. Больные также могут жаловаться на беспричинный страх, беспокойство, тревогу или депрессию.

Затем болезнь вступает в острую неврологическую стадию, которая может протекать либо в форме *психомоторного возбуждения*, либо в *паралитической форме*. Эта стадия продолжается от 2 до 21 дня. Патогномоничным симптомом первой формы служит *водобоязнь*. Попытки проглотить жидкость, в том числе слюну, приводят к попаданию ее в трахею. Видимо, водобоязнь — это ненормально усиленный защитный рефлекс дыхательных путей, возможно, опосредованный дисфункцией нейронов ствола мозга. Спазмы усугубляются психологическим компонентом, и даже вид воды вызывает ужас. Может также присутствовать *аэрофобия*, которую некоторые рассматривают как патогномоничную для бешенства. Аэрофобия выявляется при обмахивании лица — движение воздуха вызывает резкий спазм мышц глотки и шеи.

Неврологическая картина в типичных случаях состоит из вспышек гиперактивности с дезориентацией, неспровоцированного агрессивного поведения, которые чередуются с периодами ясного

сознания. Во время периода ясного сознания больной понимает, что случилось, и может рассказать о своих страхах. Лицо выражает угрюмую безнадежность. Больные также могут жаловаться на боль в горле, затрудненное глотание и охриплость. Часто отмечаются эпилептические припадки, в основе которых, возможно, лежит гипоксия, чередующаяся с гипервентиляцией.

Примерно у 20% больных на протяжении всей острой стадии преобладают восходящие вялые симметричные параличи с угнетением сухожильных рефлексов. Такое течение особенно часто встречается после укусов летучих мышей. У оставшихся больных параличи развиваются к концу острой неврологической стадии.

У некоторых больных бешенством возникает менингизм или даже опистотонус. СМЖ в норме, либо в ней имеются изменения, отражающие раздражение мозговых оболочек: различная степень плеоцитоза с преобладанием лимфоцитов, а также повышенное содержание белка. В крови часто обнаруживается нейтрофильный лейкоцитоз.

Если больной не погибает в острую стадию от остановки сердца или дыхания, наступает кома. С помощью современной интенсивной терапии удается продлить жизнь, однако при этом развиваются многочисленные осложнения. Наиболее серьезное осложнение — миокардит, проявляющийся артериальной гипотонией и аритмиями. Вирус бешенства был выделен из ткани сердца, в котором на аутопсии были определены воспалительные изменения. Еще одно осложнение — дисфункция гипофиза, которое проявляется либо несахарным диабетом, либо синдромом неадекватной секреции АДГ.

Больные бешенством становятся заразными за 1 нед. до появления симптомов и могут оставаться заразными до 5 нед. после этого.

Диагностика. Диагноз бешенства следует предполагать у больного, в анамнезе которого имеется укус животного или близкий контакт с летучими мышами. Предположение подкрепляется наличием парестезий или дизестезии вокруг раны, изменений ЦНС, водобоязни или аэрофобии.

Возможна прижизненная лабораторная диагностика. С помощью метода иммунофлюоресценции или ПЦР с обратной транскрипцией вирус можно выявить в мазках с роговицы или в биоптатах кожи, взятых с шеи у линии роста волос. Данные исследования достаточно чувствительны, поскольку вирус мигрирует по нервам из головного мозга, а роговица и волосяные фолликулы богато иннервированы. Вирус также можно обнаружить в слюне, в том числе методом посева. При исследовании головного мозга больных, умерших от энцефалита неясной этиологии, необходимо исключить бешенство, для чего используется метод иммунофлюоресценции или ПЦР с обратной транскриптазой.

Серологическая диагностика возможна, если больной остается жив после острого периода. Нейтрализующие антитела появляются в крови и СМЖ и быстро достигают очень высоких титров, обычно более 100 МЕ/мл. Маловероятно, чтобы после вакцинации, даже если использовалась высокоактивная вакцина, титр антител превысил 20 МЕ/мл.

Дифференциальная диагностика. Любое заболевание, сопровождающееся энцефалитом, может вызвать психические расстройства и угнетение сознания; к ним относятся энцефалиты, вызванные арбовирусами, энтеровирусами и ВПГ. Поражение ствола мозга в сочетании с ненарушенным, по существу, сознанием и отсутствием признаков объемных образований обычно позволяет отбросить все прочие диагнозы. Паралитическую форму бешенства иногда ошибочно принимают за синдром Гийена–Барре, полиомиелит и энцефаломиелит после вакцинации от бешенства. Внимательное неврологическое обследование и анализ СМЖ позволяют различить эти заболевания. Диагностическую проблему могут представлять спазмы мышц при столбняке, однако при последнем не бывает водобоязни, а при бешенстве не наблюдается тризма. Ботулизм (раневой или пищевой) вызывает параличи, но отсутствие расстройств чувствительности позволяет исключить бешенство. Наиболее трудную задачу представляет истерия в сочетании с убеждением в заболевании бешенством. Нормальный состав газов крови и отсутствие перемен в причудливом поведении указывают на ложное бешенство.

Лечение. Специфического лечения не разработано. Часто требуется интенсивная терапия, однако ее недостаточно для выздоровления. Лечение противовирусными средствами, интерфероном и высокими дозами антирабического иммуноглобулина позволяет лишь продлить жизнь больных. Сомнительно, чтобы любой способ лечения мог бы повлиять на летальность после того, как вирус проник в головной мозг.

Прогноз. Выздоровление после того, как появились симптомы бешенства, — чрезвычайно редкое явление. Несколько человек в США выжи-

ли, однако все они до заражения были частично иммунизированы.

Профилактика. Первичная профилактика заключается в избегании контактов с животными, возможно, больными бешенством и вакцинации всех домашних животных. Особые усилия необходимо направить на то, чтобы научить детей избегать диких животных, бездомных животных и животных с необычным поведением.

Обработка раны. Рану, нанесенную животным, возможно больным бешенством, обрабатывают всегда, независимо от того, будет ли проводиться иммунопрофилактика или нет. Все раны сразу тщательно промывают водой с мылом. На примере стран с высокой заболеваемостью бешенством было показано, что энергичное промывание раны значительно снижает риск заболевания. Раны должны промываться не менее 10 мин, предпочтительно с веществом, инактивирующим вирусы, например, повидон-йодом. Для промывания колотых ран используют катетеры. Если обработка раны болезненна, можно инфильтрировать ткани вокруг раны местным анестетиком, например лидокаином, — это не повышает риска заражения.

Оценка риска заражения. Считается, что человек подвергается риску заболеть бешенством, если 1) он укушен или поцарапан (с нарушением целости кожи) животным, возможно больным бешенством, либо 2) царапина, ссадина, слизистая оболочка или открытая рана загрязнена, вероятно, инфицированным материалом, таким как слюна или ткань ЦНС животного, возможно больного бешенством. Оценка риска может быть сложной и нередко на нее влияет тревога. Решение о постэкспозиционной профилактике должно приниматься на основе определенных факторов (табл. 319.1). Учитывается местная эпидемиологическая обстановка. Большое значение имеет вид животного, поскольку вероятность заражения бешенством у таких животных, как еноты, скунсы, летучие мыши, лесные североамериканские сурки и невакцинированные домашние животные, выше, чем, например, у вакцинированных собак и кошек или мелких диких животных, таких как белки и другие грызуны. Решение о необходимости постэкспозиционной профилактики зависит также от того, удалось ли обследовать или поместить в карантин животное, нанесшее травму. Следует учитывать и обстоятельства нападения: было ли оно спровоцированным или нет, особенно, если речь идет о животных, редко болеющих бешенством, таких как белки или мыши.

Таблица 319.1

Рекомендации по постэкспозиционной профилактике бешенства в США

Животное	Обследование и нахождение животного	Рекомендации по постэкспозиционной профилактике
Собаки, кошки, хорьки	Здоровое и доступно для 10-дневного наблюдения	Профилактику начинают лишь в том случае, если у животного появились симптомы бешенства[1]
	Больное бешенством или предположительно больное	Немедленная вакцинация
	Неизвестно (например, убежало)	Проконсультироваться с органами здравоохранения
Скунсы, еноты, лисы, большинство остальных плотоядных животных, летучие мыши	Считаются больными бешенством, если лабораторные исследования не доказали обратное[2]	Решить вопрос о немедленной вакцинации
Домашний скот, мелкие грызуны, зайцеобразные (кролики и зайцы), крупные грызуны (сурки и бобры), прочие млекопитающие	Решение принимается в индивидуальном порядке	Проконсультироваться с органами здравоохранения. Укусы белок, хомячков, морских свинок, песчанок, бурундуков, крыс, мышей, прочих мелких грызунов, кроликов и зайцев почти никогда не требуют профилактики бешенства

Centers for Disease Control. Human rabies prevention — United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999; 48(RR–1): 1–21; с изменениями.

[1] При появлении первых симптомов бешенства у кошки или собаки, которая кого-либо укусила, начать постэкспозиционную профилактику человеческим антирабическим иммуноглобулином и антирабической вакциной. Животное с симптомами бешенства немедленно умерщвляют и исследуют.

[2] Животное необходимо как можно скорее умертвить и исследовать; содержать его для наблюдения не рекомендуется. Если исследование методом иммунофлюоресценции оказалось отрицательным, введение вакцины прекращают.

Постэкспозиционная профилактика показана всем укушенным или поцарапанным летучими мышами, а также тем, на чьи слизистые оболочки попали выделения летучих мышей, за исключением случаев, когда летучую мышь удалось поймать и доказать отсутствие у нее бешенства. Постэкспозиционная профилактика целесообразна, даже если о непосредственном контакте с летучими мышами не известно, но существует достаточная вероятность того, что такой контакт произошел, например, когда человек просыпается и обнаруживает в комнате летучую мышь либо когда взрослый видит летучую мышь в комнате оставленного без присмотра ребенка, умственного отсталого или лица, находящегося в состоянии опьянения.

Оценка риска при вторичном или непрямом контакте труднее, чем при непосредственном контакте, описанном выше. О вторичном контакте говорят, когда человек ухаживал за домашним животным или был облизан им, причем данное животное ранее непосредственно контактировало с животным, возможно больным бешенством. Учитываются такие факторы, как промежуток времени после возможного заражения домашнего животного, температура внешней среды, а также контакт домашнего животного с открытыми ранами или слизистыми оболочками человека, который за ним ухаживал.

Постэкспозиционная профилактика. Если профилактика бешенства будет проводиться после заражения, она включает три взаимно дополняющих способа снижения риска. Обработка раны направлена на то, чтобы удалить или инактивировать вирус с помощью механической обработки и антисептических средств. Пассивная иммунизация человеческим антирабическим иммуноглобулином обеспечивает немедленную блокировку прикрепления вируса к нервным окончаниям. Однако пассивно приобретенные антитела в конце концов исчезают, поэтому их необходимо заместить активным иммунным ответом, вызванным вакциной. Вакцина не только вызывает первичный гуморальный ответ, но и позволяет преодолеть иммуносупрессивное действие пассивной иммунизации. Комбинированное введение антирабического иммуноглобулина и антирабической вакцины по рекомендуемым схемам в США во всех случаях позволило предотвратить болезнь.

Пассивная иммунизация. Проводится антирабическим иммуноглобулином. Имеется два препарата человеческого иммуноглобулина, которые считаются эквивалентными. Доза человеческого антирабического иммуноглобулина составляет 20 МЕ/кг. Полной дозой иммуноглобулина как можно скорее тщательно инфильтрируют ткани в ранах и вокруг них. Оставшееся количество иммуноглобулина вводят внутримышечно в область, отдаленную от места введения вакцины. В некоторых странах используется очищенный лошадиный иммуноглобулин, который примерно у 1% больных вызывает сывороточную болезнь. Анафилактический шок встречается редко, однако перед введением лошадиного иммуноглобулина обязательно выполняют стандартный тест на гиперчувствительность (указан на вкладыше в коробке с препаратом). Доза лошадиного иммуноглобулина составляет 40 МЕ/кг, его вводят таким же образом, как и человеческий иммуноглобулин.

Антирабический иммуноглобулин эффективен при введении в течение 7 дней после укуса; в идеале он должен вводиться вместе с антирабической вакциной в день заражения. Если начато введение антирабической вакцины и прошло 7 дней, иммуноглобулин вводить не следует. При лечении осложнений следует по возможности избегать глюкокортикоидов, поскольку они активируют вирус бешенства у экспериментальных животных.

Активная иммунизация. Первые антирабические вакцины были изготовлены из головного мозга животных. Антигенность данных вакцин была низкой, поэтому требовалось многократное введение. Частым осложнением был поствакцинальный энцефалит. Во многих странах мира все еще применяются вакцины из нервной ткани животных, в частности вакцина из мозга мышат-сосунков, которая реже вызывает неврологические расстройства, чем вакцина из мозга овец, потому что содержит меньше миелина.

Большой прогресс в производстве антирабических вакцин был достигнут с разработкой метода клеточных культур, который позволяет получать концентрированные вакцины с высокой антигенностью и слабым загрязнением клеточными белками. Таким образом, иммуногенность повысилась, что позволило снизить число введений и частоту побочных реакций. В США доступны две такие вакцины: *вакцина из культуры диплоидных клеток человека и очищенная вакцина из культуры клеток куриного эмбриона.* За пределами США вакцины изготовляются из культур клеток почки обезьяны, куриного эмбриона, утиного эмбриона и др.

У невакцинированных лиц постэкспозиционная иммунизация состоит из 5 доз вакцины, которые вводятся в дельтовидную мышцу в 1, 3, 7, 14 и 28-й дни. Для детей дозы не уменьшают, при необходимости для инъекций можно использовать переднебоковую область бедра вместо дельтовидной мышцы. Введение антирабической вакцины в ягодичную мышцу приводило к вакцинальной недостаточности, поэтому от нее отказались. Иммунный ответ на постэкспозиционную вакцинацию, как правило, становится заметным к 14-му дню. Тем не менее, чтобы сделать постэкспозиционную профилактику надежной, пассивную иммунизацию обязательно сочетают с активной.

Полностью вакцинированным в прошлом лицам вводят две дозы вакцины с интервалом в 3 дня; антирабический иммуноглобулин не вводят.

В определении титров после вакцинации нет необходимости, за исключением больных с иммуносупрессией и получающих противомалярийные средства, которые могут подавлять иммунный ответ.

Частота побочных реакций на вакцины, изготовленные из культур клеток, была низкой, неврологические осложнения встречались редко, поскольку в культурах клеток для выращивания вируса отсутствовала нервная ткань. После первичной вакцинации диплоидноклеточной антирабической вакциной аллергические реакции возникали менее чем в 0,1% случаев, нарушения общего состояния, такие как недомогание и подъем температуры тела, отмечались лишь в 5–15%. При повторной вакцинации частота аллергических реакций достигала 6%. Если риск заражения бешенством сохраняется, титр антител необходимо проверять каждые 2 года, и если он оказывается недостаточным, вводить дополнительную дозу вакцины. У лиц с побочными реакциями на диплоидноклеточную вакцину с успехом может применяться вакцина из культуры клеток куриного эмбриона. Несмотря на то, что сравнительные исследования не проводились, очевидно, что эффективность вакцинации против бешенства высока, если судить по частоте развития бешенства после укусов животных без постэкспозиционной профилактики (около 15%) и редкости вакцинной недостаточности. Вакцинная недостаточность обычно возникает при незавершенном курсе вакцинации или при неправильном использовании антирабического иммуноглобулина.

Предэкспозиционная профилактика. Лица, подвергающиеся риску заражения бешенством (ветеринары, работники лабораторий, спелеологи, лица, направляющиеся в районы, где имеется эпизоотия бешенства и т. п.), должны быть иммунизированы заранее. Предэкспозиционная иммунизация состроит из внутримышечного введения трех доз вакцины (1 мл) в 1, 7 и 21 или 22-й день.

Литература

Baer G. M. (ed.) The Natural History of Rabies, 2nd ed. — Boca Raton, FL: CRC Press, 1991.

Centers for Disease Control and Prevention. Compendium of animal rabies prevention and control, 2001. National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. MMWR 2001; 50(RR–8): 1–9.

Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention-United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999; 48(RR–1): 1–21.

Centers for Disease Control and Prevention rabies website: http://www.cdc.gov/nd-dodldvrd.lra.bies/.

Fishbein D. B., Robinson L. E. Rabies. N Engl J Med 1993; 329: 1632–8.

Houff S. A., Burton R. C., Wilson R. W. et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. N Engl J Med 1979; 300: 603–4.

Krebs J. W., Rupprecht C. E., Childs J. E. Rabies surveillance in the United States during 1999. J Am Vet Med Assoc 2000; 217: 1799–811.

Lontai I. The current state of rabies prevention in Europe. Vaccine 1997; 15: S16–9.

Sureau P., Rollin P., Wiktor T. J. Epidemiologic analysis of antigenic variations of street rabies virus: Detection by monoclonal antibodies. Am J Epidemiol 1983; 117: 605–9.

Tsiang H. Pathophysiology of rabies virus infection of the nervous system. Adv Virus Res 1993; 42: 375–412.

Глава 320
Полиомавирусные инфекции

Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Полиомавирусы вместе с вирусами папилломы образуют семейство паповавирусов (*Papovaviridae*). Это мелкие вирусы, лишенные суперкапсида и содержащие двухцепочечную кольцевую ДНК. Геном двух полиомавирусов, патогенных для человека, вируса JC и вируса BK одинаков на 75%, однако

антигены этих вирусов различны. Оба вируса обладают тропизмом к эпителию почек, вирус JC также заражает олигодендроциты головного мозга и служит возбудителем прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии — смертельного демиелинизирующего заболевания. Несколько миллионов людей в США подверглись заражению обезьяньим вирусом 40, онкогенным вирусом азиатских макак, из-за применения с 1955 по 1963 г. загрязненной инактивированной вакцины против полиомиелита. Однако никаких последствий заражения выявить не удалось, как и обнаружить повышенного риска рака.

Примерно 50% детей в США инфицируются вирусом BK к 3–4 годам и вирусом JC к 10–15 годам; антитела к одному или обоим из этих вирусов обнаруживаются примерно у 60–80% взрослых. Инфекция продолжается пожизненно, вирус остается латентным и находится в эпителии почек, олигодендроцитах и лимфоцитах крови. Частота реактивации и появления вируса в моче нарастает в пожилом возрастом, а также у больных иммунодефицитами. Вирусы BK и JC обнаруживаются методом ПЦР в моче соответственно у 2,6 и 13,2% лиц моложе 30 лет и приблизительно у 9 и 50% — старше 60 лет.

Реактивация вирусов BK и JC с бессимптомным появлением их в моче происходит у 10–50% реципиентов костного мозга и у 20% реципиентов почки. В нескольких случаях трансплантации почки прямое цитопатическое действие реактивированного вируса BK привело к местному изъязвлению и стенозу донорского мочеточника. Вирус BK также вызывает затяжной геморрагический цистит у реципиентов костного мозга.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — редкое демиелинизирующее заболевание, причиной которого служит вирусная литическая инфекция олигодендроцитов, вырабатывающих миелин, и абортивная инфекция астроцитов. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия поражает почти исключительно больных иммунодефицитами. Более чем в 50% случаев она возникает у ВИЧ-инфицированных, на аутопсии она выявляется примерно у 5% больных СПИДом. Характерными симптомами прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии служат вялые парезы и параличи, нарушения полей зрения (типична гомонимная гемианопсия) и речи, а также когнитивные расстройства (деменция, оглушенность, изменения личности). Реже встречаются атаксия, параличи черепных нервов и экстрапирамидные нарушения. В головном мозге обнаруживаются мультифокальные асимметричные сливающиеся очаги димиелинизации, а также характерные цитологические изменения — появление олигодендроцитов с гиперхромными увеличенными ядрами и причудливых астроцитов с увеличенными многодольчатыми ядрами. При МРТ на Т2-взвешенных изображениях выявляются гиперинтенсивные очаги. Характерны нормальные показатели СМЖ, однако возможно небольшое повышение содержания белка, реже лимфоцитарный плеоцитоз (как правило, менее 25 клеток/мкл). Методом ПЦР в СМЖ удается обнаружить геном вируса JC. Для подтверждения диагноза необходима биопсия головного мозга. У больных быстро развиваются тяжелые неврологические нарушения, включая корковую слепоту и тетрапарез. Смерть обычно наступает в течение 6 мес. от появления первых симптомов. Специфического лечения не разработано.

Нуклеотидные последовательности полиомавирусов выявлены в опухолях человека, включая остеосаркомы, мезотелиомы и опухоли головного мозга (эпендимомы, глиобластомы, олигодендроглиомы и др.). Роль данных вирусов в онкогенезе человека остается неясной.

Литература

Bergsagel D. J., Finegold M. J., Butel J. S. et al. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. N Engl J Med 1992; 326: 988–93.

Eisner C., Dorries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. Virology 1992; 191; 72–80.

Hirsch H. H., Knowles W., Dickenmann M. et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant patients. N Engl J Med 2002; 347: 488–96.

Strickler H. D., Rosenberg P. S., Devesa S. S. et al. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955–1963) and subsequent cancer rates. JAMA 1998; 279: 292–5.

Sundsfjord A., Flaegstad T., Flø R. et al. BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons: Prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. J Infect Dis 1994; 169: 485–90.

Глава 321

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии[1]

Дэвид М. Ашер (David M Asher)

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии представляют собой медленные инфекции нервной системы. Трансмиссивные губчатые энцефалопатии человека включают, по меньшей мере, четыре болезни (табл. 321.1): куру, болезнь Крейтцфельдта–Якоба (подразделяется на *спорадическую, семейную, ятрогенную и новую или вариантную*), *синдром Герстманна–Штросслера–Шейнкера* и *фатальную бессонницу* (*семейную* и еще более редкую *спорадическую*).

Таблица 321.1

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии (прионные болезни) человека и животных

Болезнь	Виды, у которых она встречается в естественных условиях
Болезнь Крейтцфельдта–Якоба спорадическая ятрогенная (новая) вариантная	Человек
Фатальная бессонница семейная спорадическая	Человек
Синдром Герстманна–Штросслера–Шейнкера	Человек
Куру	Человек
Бычья губчатая энцефалопатия (коровье бешенство)	Крупный рогатый скот, содержащиеся в зоопарках копытные. У содержащихся в зоопарках кошачьих, а также у домашних кошек болезнь известна под названием кошачьей губчатой энцефалопатии. У человека развивается болезнь Крейтцфельдта–Якоба
Хроническая изнуряющая болезнь	Американские и канадские олени, лоси
Скрепи	Овцы, козы
Трансмиссивная энцефалопатия норок	Норки

[1] Все материалы данной главы представляют собой общественное достояние, за исключением любых заимствованных рисунков и таблиц.

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии поражают также животных; самые известные заболевания этой группы — *скрепи* (наблюдается у овец), *бычья губчатая энцефалопатия*, или *коровье бешенство* (наблюдается у крупного рогатого скота), и *хроническая изнуряющая болезнь* (встречается у оленей и лосей в некоторых частях США и Канады). Клинические и морфологические проявления всех трансмиссивных губчатых энцефалопатий сходны. Данные заболевания имеют очень продолжительный бессимптомный период (по меньшей мере, год), длятся несколько месяцев и более; видимые проявления болезни (хотя и не инфекционного характера) ограничиваются ЦНС. Наиболее заметным морфологическим проявлением всех трансмиссивных губчатых энцефалопатий служит выраженная в той или иной степени губчатая дегенерация коры головного мозга.

Этиология. Все трансмиссивные губчатые энцефалопатии передаются восприимчивым животным при введении тканей больных. Хотя возбудители размножаются в некоторых культурах клеток, они не достигают столь высоких титров, которые выявляются в тканях головного мозга, и не вызывают видимого цитопатического эффекта. Большинство исследований трансмиссивных губчатых энцефалопатий было выполнено *in vivo*; доказательством наличия возбудителя и его интактности служило появление у животного типичных неврологических расстройств. Введение восприимчивому животному небольшого количества возбудителей трансмиссивных губчатых энцефалопатий через несколько месяцев приводило к накоплению в тканях больших количеств возбудителя с теми же физическими и биологическими свойствами. Возбудители трансмиссивных губчатых энцефалопатий чрезвычайно устойчивы к разнообразным химическим и физическим воздействиям, что нехарактерно для возбудителей других инфекций. Данное отличие, а также частичная чувствительность к веществам, разрушающим белки, и постоянная связь с аномальным белком амилоида привели к созданию гипотезы, согласно которой возбудители трансмиссивных губчатых энцефалопатий, вероятно, меньше вирусов по размерам, состоят из белков и лишены нуклеиновых кислот.

В 1982 г. С. Б. Прузинер предложил для подобных возбудителей термин «*прион*» (от *proteinaceous infectious agent* — белковая инфекционная частица). Прионовая гипотеза в своей наиболее совре-

менной форме предполагает, что молекулярный механизм, с помощью которого распространяется специфическая для возбудителя информация, заключается в самореплицирующихся изменениях пространственной структуры белков организма хозяина, которые связаны с переходом от структуры с множеством α-спиралей в первоначальной конформации, чувствительной к протеазам, к структуре, богатой β-складчатыми слоями, устойчивой к протеазам и обладающей инфекционностью. Чтобы объяснить некоторые находки, не укладывающиеся в данную гипотезу, предположили существование второго белка («белка X»), который кодируется организмом хозяина и участвует в трансформации.

Прионную гипотезу признали большинство ученых, и в 1997 г. Прузинер был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине. Тем не менее не все специалисты согласны с данной теорией, поскольку она базируется на постулированном геномоподобном кодирующем механизме, основанном на различиях в пространственной структуре белка, что не было удовлетворительно объяснено на молекулярном уровне. Однако данной гипотезой до сих пор объясняют выявление множества биологических штаммов возбудителя трансмиссивных губчатых энцефалопатий, хотя были обнаружены специфичные для каждого штамма различия в аномальных формах прионного белка (PrP) и было предположено, что они являются молекулярной основой кодирования. Она не способна объяснить, почему чистый PrP, без примеси ДНК незараженного организма не может служить переносчиком типичной губчатой энцефалопатии, вызываемой последовательно саморазмножающимся возбудителем. Если в конце концов будет доказано, что возбудители трансмиссивных губчатых энцефалопатий состоят из белка и только из белка, без какой-либо нуклеиновой кислоты, тогда термин «прион» и в самом деле будет соответствующим. Если же будет доказано, что возбудители содержат малые геномы из нуклеиновой кислоты, тогда, возможно, их лучше считать атипичными вирусами (для них предложен термин «*вирино*»). До тех пор пока реальная молекулярная структура возбудителей инфекционных губчатых энцефалопатий, а также наличие или отсутствие в них нуклеиновой кислоты не будут точно установлены, представляется, что менее спорным будет по-прежнему называть их возбудителями трансмиссивных губчатых энцефалопатий.

Первое доказательство того, что трансмиссивные губчатые энцефалопатии связаны с аномальными белками, было морфологическим: в экстрактах тканей различных больных и животных с губчатыми энцефалопатиями были выявлены *скрепи-ассоциированные фибриллы* (*SAF*), которые отсутствовали в нормальных тканях. Скрепи-ассоциированные фибриллы похожи на фибриллы амилоида, которые накапливаются в головном мозге при болезни Альцгеймера. Было доказано, что компонентом скрепи-ассоциированных фибрилл служит группа антигенно родственных, устойчивых к протеазам белков, ныне обозначаемых как PrP^{Sc} (*scrapie-type prion protein — прионный белок типа скрепи*) или *PrP-res* (*protease-resistant prion protein — прионный белок, устойчивый к протеазам*). Также было доказано, что данные белки присутствуют в амилоидных бляшках, обнаруженных в головном мозге людей и животных, умерших от трансмиссивных губчатых энцефалопатий.

До сих пор не совсем ясно, что собой представляют аномальные PrP: завершенные инфекционные частицы, служащие возбудителями трансмиссивных губчатых энцефалопатий, или компонент данных частиц, или просто патологический белок макроорганизма, который обычно не удается отделить от настоящего инфекционного начала современными методами. Демонстрация того, что PrP кодируется нормальными генами макроорганизма, свидетельствует в пользу последнего предположения. Однако результаты нескольких исследований доказывают, что специфическая для возбудителя патологическая информация может передаваться и воспроизводиться посредством различных конформаций белка с той же первичной аминокислотной последовательностью в отсутствие специфичной для возбудителя нуклеиновой кислоты. Каково бы ни было отношение PrP к действительным инфекционным частицам трансмиссивных губчатых энцефалопатий, ясно, что PrP играет центральную роль в инфекции, поскольку нормальный прионный белок должен экспрессироваться у мышей, если он необходим для приобретения трансмиссивной губчатой энцефалопатии или для поддержания репликации возбудителей.

PrP представляют собой гликопротеиды; устойчивые к протеазам PrP обладают физическими свойствами белков амилоида. PrP нескольких видов животных очень близки по своим аминокислотным последовательностям и антигенности, од-

нако структура их не идентична. Первичная структура PrP кодируется макроорганизмом, и на нее не влияет источник инфекционного начала, которое провоцирует его формирование. Функция распространенного повсеместно *белка-предшественника PrP*, чувствительного к протеазам (*клеточный PrP обозначается как PrP^c, а чувствительный к протеазам — как PrP-sen*), в нормальных клетках неизвестна; он связывает медь, может играть некую роль в нормальной синаптической передаче, но не является необходимым для жизни или относительно нормальной функции ЦНС. Как уже отмечалось, экспрессия PrP несомненно нужна как для развития скрепи, так и для размножения возбудителя у мышей. Степень гомологии аминокислотных последовательностей между PrP, принадлежащим различным видам животных, может соотноситься с видовым барьером, от которого зависит восприимчивость животных одного вида к инфекции, вызванной возбудителем трансмиссивной губчатой энцефалопатии, адаптированного к размножению у других видов.

Попытки найти в тканях головного мозга человека и животных, умерших от трансмиссивных губчатых энцефалопатий, частицы, которые напоминали бы вирусы или вирусоподобных возбудителей, в целом были безуспешными. В тонких срезах инфицированных тканей головного мозга были обнаружены особые тубуловезикулы, однако не последовало ни единого доказательства того, что данные структуры связаны с инфекционностью.

Было заявлено, что в основе еще двух заболеваний человека — *семейной болезни Альцгеймера* взрослых и *болезни Альперса* детей младшего возраста — могут лежать инфекции, возбудители которых сходны с возбудителями губчатых энцефалопатий. Болезнь Альперса проявляется эпилептическими припадками, гемиатрофией и губчатым состоянием серого вещества головного мозга. Попытки подтвердить упомянутые заявления успеха не имели.

Эпидемиология. Куру когда-то поражала многих детей старше 4 лет, подростков и молодежь (преимущественно женщин), живущих в определенном районе Папуа-Новой Гвинеи. Передача инфекции была прервана более 40 лет назад, и в наши дни куру встречается исключительно редко и только у взрослых, родившихся до 1958 г. Полное исчезновение куру среди молодежи свидетельствует о том, что наиболее значимым механизмом (а вероятно, и единственным) распространения инфекции в Папуа-Новой Гвинее был ритуальный каннибализм.

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба — наиболее распространенная среди людей трансмиссивная губчатая энцефалопатия. Ранее считалось, что она поражает исключительно пожилых, однако ятрогенная (намного реже — спорадическая) болезнь Крейтцфельдта–Якоба встречается у подростков и молодежи. Синдром Герстманна–Штросслера–Шейнкера и фатальная бессонница не диагностировались у детей и подростков. К вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба особо предрасположены молодые люди (лишь один из больных был старше 55 лет). Болезнь Крейтцфельдта–Якоба встречается во всех странах, заболеваемость (без учета возраста) составляет 0,25–2 случая на 1 млн населения в год; имеются также ограниченные по площади зоны существенно более высокой заболеваемости, например у ливийских евреев в Израиле, жителей изолированных деревень в Словакии и др. В эпидемиологических исследованиях было изучено несколько гипотетических механизмов распространения болезни Крейтцфельдта–Якоба. Передача от человека к человеку доказана лишь для ятрогенных случаев. Поразительное сходство болезни Крейтцфельдта–Якоба и скрепи навело на мысль, что источником губчатой энцефалопатии у людей могут быть инфицированные ткани овец. Тем не менее нет надежных эпидемиологических доказательств того, что контакт с потенциально зараженными скрепи животными, мясом, мясными продуктами или экспериментальными препаратами возбудителя скрепи послужил причиной передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии человеку.

Нельзя более утверждать того же о бычьей губчатой энцефалопатии. Впервые вспышка бычьей губчатой энцефалопатии среди крупного рогатого скота (заразившегося, вероятно, при поедании мясных продуктов и костной муки, загрязненных возбудителем скрепи) была обнаружена в Великобритании в 1986 г. и оттуда распространилась на местный скот, по меньшей мере, 21 страны (но не США). Выявление новой формы трансмиссивных губчатых энцефалопатий у копытных и кошачьих в британских зоопарках породило страх, что для некоторых штаммов возбудителя скрепи, преодолевших видовой барьер между овцами и крупным рогатым скотом, спектр восприимчивых видов

расширился и поэтому данные штаммы представляют опасность для людей. Это представляется самым правдоподобным объяснением для случаев вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба, которая впервые была диагностирована у подростков в 1995 г.; в настоящее время в США насчитывается свыше 130 больных, во Франции — 6, в Италии — 1, зарегистрировано также небольшое количество случаев среди жителей Великобритании, сейчас проживающих в Канаде, Гонконге, Ирландии и США. Что касается возбудителя хронической изнуряющей болезни, к настоящему моменту он обнаружен у диких оленей, а также разводимых в неволе оленей и лосей, по меньшей мере, в пяти штатах США, а также в Канаде; способность данного возбудителя заражать людей неизвестна, но продолжает изучаться. Согласно предварительным эпидемиологическим исследованиям, употребление в пищу оленины, в том числе из областей, где встречается хроническая изнуряющая болезнь, не является фактором риска развития в последующем болезни Крейтцфельдта–Якоба. Тем не менее давно считается разумным оберегать детей от контакта с мясом или другими продуктами, которым могут быть загрязнены возбудителем любой трансмиссивной губчатой энцефалопатии, включая скрепи и хроническую изнуряющую болезнь; ясно, что особо опасен возбудитель бычьей губчатой энцефалопатии.

Ятрогенная передача болезни Крейтцфельдта–Якоба была признана более 25 лет назад (табл. 321.2). Заражение происходило при использовании загрязненных нейрохирургических инструментов или оборудования операционных, кортикальных электродов, загрязненных во время хирургического лечения эпилепсии, введении человеческого гормона роста или гонадотропина, полученных из трупных гипофизов, а также при трансплантации загрязненной возбудителем роговицы и аллотрансплантатов из твердой мозговой оболочки человека. Особый риск представляют лекарственные препараты и трансплантаты, полученные из тканей ЦНС или загрязненные этими тканями, особенно если доноров специально не отбирали или препарат приготовлялся из материала, полученного от большого количества доноров. Эксперименты по заражению животных трансмиссивными губчатыми энцефалопатиями показали, что заражение теоретически возможно при введении крови и ее компонентов от людей, у которых позднее развилась болезнь Крейтцфельдта–Якоба; в качестве предупредительной меры такие компоненты крови были изъяты из применения. Эпидемиологические исследования лиц, которым вводились указанные продукты, тем не менее, не смогли выявить ни одного случая трансмиссивной губчатой энцефалопатии.

Таблица 321.2

Ятрогенная передача болезнь Крейтцфельдта–Якоба с продуктами человеческого происхождения

Продукт	Число больных	Инкубационный период	
		Средний	Пределы колебания
Роговица	3	17 мес.	16–18 мес.
Аллотрансплантаты из твердой мозговой оболочки	>100	7,4 года	1,3–16 лет
Препараты гипофиза			
Гормон роста	>100*	12 лет	5–38,5 года
Гонадотропин	4	13 лет	12–15 лет

* В США 29 случаев на приблизительно 8000 реципиентов, остальное приходится на другие страны.

Риск заражения болезнью Крейтцфельдта–Якоба при половых контактах и совместном проживании с больным крайне низок, хотя сообщалось о двух случаях, когда заболевание поражало супругов. Повышенному риску подвергается медперсонал, контактирующий с головным мозгом больных; зарегистрировано, по меньшей мере, 20 случаев болезни Крейтцфельдта–Якоба среди медперсонала.

Патогенез. Входными воротами куру считается ЖКТ, а также слизистая оболочка рта и наружные покровы, случайно поврежденные во время каннибализма. Считается, что заражение людей вариантной болезнью Крейтцфельдта–Якоба (а животных — бычьей губчатой энцефалопатией и родственными заболеваниями) происходит аналогичным образом — посредством контакта с загрязненными возбудителем продуктами из говядины, предположительно через ЖКТ. Вероятно, первоначально возбудители трансмиссивных губчатых энцефалопатий размножаются в ретикулоэндотелиальной системе.

Возбудители трансмиссивных губчатых энцефалопатий обнаружены в низких титрах в крови экспериментально зараженных животных (мыши, обезьяны, хомячки и овцы); в большинстве случаев возбудитель был связан с ядросодержащими клет-

ками. По-видимому, при периферическом введении инфицирующего материала для заражения мышей требуются циркулирующие клетки лимфоидного ряда. Существует немного данных, свидетельствующих о том, что возбудитель скрепи достигает ЦНС мышей также по периферическим нервам. Несколько исследователей заявили, что выявили возбудителя болезни Крейтцфельдта–Якоба в крови человека, хотя большинство попыток оказались безуспешными.

Возбудитель куру может покинуть организм больного (по меньшей мере, в количестве, необходимом для заражения окружающих) только в результате каннибализма. При ятрогенной болезни Крейтцфельдта–Якоба вероятными источниками возбудителя служат ткани головного мозга и глаз. Возбудитель болезни Крейтцфельдта–Якоба также может содержаться в почках, печени, легких, лимфатических узлах, селезенке и СМЖ. Не получено убедительных доказательств выработки гуморального или клеточного иммунитета к возбудителям трансмиссивных губчатых энцефалопатий на каком-либо этапе болезни у людей и животных. Тем не менее для развития инфекции у мышей при периферическом введении инфицирующего материала необходим нормальный иммунитет.

Типичные изменения при трансмиссивных губчатых энцефалопатиях заключаются в вакуолизации и гибели нейронов, гипертрофии и гиперплазии глиальных клеток; при болезни Крейтцфельдта–Якоба изменения наиболее выражены в коре головного мозга, а при куру — в мозжечке. Поражение ЦНС ограничено серым веществом или наиболее выражено в сером веществе, по меньше мере на ранних этапах болезни. Демиелинизация, по-видимому, происходит вторично из-за гибели нейронов. Как правило, воспаление отсутствует, однако число и размер астроцитов увеличиваются. В патологоанатомической картине фатальной семейной бессонницы губчатые изменения отходят на второй план, а дегенерация нейронов в основном ограничивается ядрами таламуса.

Амилоидные бляшки в головном мозге при синдроме Герстманна–Штросслера–Шейнкера обнаруживаются всегда, при куру — менее чем у 70% больных, а при болезни Крейтцфельдта–Якоба — еще реже. Бляшки чаще всего локализуются в мозжечке, но могут обнаруживаться в других отделах головного мозга. Постоянный признак вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба — бляшки, окруженные ореолами вакуолей (такие бляшки сравнивают с цветком). Бляшки при трансмиссивных губчатых энцефалопатиях реагируют с антисыворотками против PrP; в паренхиме головного мозга иммуногистохимическими методами можно обнаружить внеклеточный PrP даже в отсутствие бляшек.

Клинические проявления. Куру — это прогрессирующее дегенеративное заболевание мозжечка и ствола мозга; поражение коры головного мозга не столь явное. Первым проявлением куру обычно становится мозжечковая атаксия, вслед за которой развивается прогрессирующее нарушение координации. Характерен грубый тремор. Расстройства функции черепных нервов различны, однако часто наблюдается парез взора и дисфагия. Для куру характерны расстройства мышления, однако, в отличие от болезни Крейтцфельдта–Якоба, явной деменции и комы не наблюдается. Признаки острого энцефалита, такие как лихорадка, головная боль и судороги, отсутствуют. Больные погибают от истощения или от ожогов (при падении в костер для приготовления пищи), обычно через год от начала куру.

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба встречается во всех странах. На начальном этапе возникают либо чувствительные расстройства (чаще всего нарушения зрения), либо дезориентация и несоответствующее ситуации поведение; расстройства прогрессируют, и через несколько недель или месяцев возникает явная деменция и, наконец, кома. У отдельных больных в начале заболевания наблюдается мозжечковая атаксия, а у большинства — непроизвольные подергивания конечностей. Средняя продолжительность жизни при спорадической болезни Крейтцфельдта–Якоба составляет менее года от появления первых симптомов, тем не менее около 10% больных остаются живыми в течение 2 лет. Вариантная болезнь Крейтцфельдта–Якоба отличается от более распространенной спорадической (табл. 321.3). Спорадическая болезнь Крейтцфельдта–Якоба начинается в гораздо более молодом возрасте; в начале чаще встречается дизестезия; расстройства поведения более тонкие, их часто расценивают как симптомы психического заболевания. Тяжелая деменция при вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба наступает позже. Продолжительность жизни при вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба существенно больше, чем при спорадической.

Таблица 321.3

Клинические и гистологические особенности вариантной и типичной форм спорадической болезни Крейтцфельдта–Якоба

Особенность	Вариантная БКЯ (>10 больных)	Спорадическая БКЯ (185 больных)
Продолжительность жизни (лет)[1], (пределы колебаний)[1]	29 (19–74)	65
Продолжительность болезни (мес.)[1], (пределы колебаний)[1]	12 (8–23)	4
Начальные проявления	Расстройства поведения, дизестезия	Деменция
Поздние проявления	Деменция, атаксия, миоклония	Атаксия, миоклония
Периодические комплексы на ЭЭГ	Ни у одного	У большинства
PRNP 129 Met/Met	100 %	83 %
Гистологические изменения	Вакуолизация, гибель нейронов, астроцитоз, бляшки (100 %)	Вакуолизация, гибель нейронов, астроцитоз, бляшки (= 15 %)
PrP бляшки, напоминающие цветок[2]	100 %	0
Гликозилирование PrP	Сходное с наблюдаемым при бычьей губчатой энцефалопатии[3]	Отличающееся от наблюдаемого при бычьей губчатой энцефалопатии

Примечание: БКЯ — болезнь Крейцфельдта–Якоба; *PRNP* — ген, кодирующий прионный белок; Met — кодон 129 одного гена *PRNP*, кодирующий метионин.

Will R. G., Ironside J. W., Zeidler M. et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921–5; с изменениями.

[1] Для вариантной БКЯ приведены медианы продолжительности жизни и болезни, для типичной спорадической БКЯ — средние.

[2] Плотные бляшки с бледной периферией, окруженные вакуолизированными клетками.

[3] Характеризуется избытком высокомолекулярных полос и негликозилированной полосой 19 кДа (типа 4) гликозилированной формы PrP-res (Collinge et al., 1996).

Синдром Герстманна–Штросслера–Шейнкера представляет собой семейное заболевание, напоминающее болезнь Крейтцфельдта–Якоба, однако при этом синдроме мозжечковая атаксия и амилоидные бляшки выражены ярче, деменция проявляется лишь на поздних стадиях, заболевание в среднем длится дольше, чем типичная спорадическая болезнь Крейтцфельдта–Якоба. Фатальная бессонница (и семейная, и спорадическая) характеризуется прогрессирующей тяжелой бессонницей и семейной вегетативной дисфункцией, а также атаксией, миоклонией и другими симптомами, сходными с проявлениями болезнь Крейтцфельдта–Якоба и синдрома Герстманна–Штросслера–Шейнкера.

Диагностика. Диагноз губчатой энцефалопатии чаще всего ставят по клинической картине после исключения других заболеваний. Наличие в СМЖ белка 14-3-3 помогает отличить болезнь Крейтцфельдта–Якоба и болезнь Альцгеймера, однако у детей это не учитывается. Диагностическое значение при болезни Крейтцфельдта–Якоба имеет биопсия головного мозга, однако ее следует выполнять только для дифференциальной диагностики с излечимым заболеванием или если совершенно необходимо установить диагноз прижизненно. Окончательный диагноз ставят после микроскопического исследования ткани головного мозга, полученной на аутопсии. Обнаружение в экстрактах головного мозга прионных белков, устойчивых к протеазам, помогает подтвердить гистологический диагноз. Для вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба типично накопление аномального прионного белка в лимфоидной ткани, которое выявляется даже раньше, чем неврологическая симптоматика; если необходима прижизненная диагностика вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба, биопсию головного мозга можно заменить биопсией миндалин. Заражение животных суспензией головного мозга представляет только исследовательский интерес.

Лабораторные исследования. Практически у всех больных типичной спорадической, ятрогенной и семейной формами болезни Крейтцфельдта–Якоба имеются изменения на ЭЭГ; по мере прогрессирования болезни фоновая активность замедляется и становится иррегулярной со сниженной амплитудой. Могут появляться разнообразные пароксизмальные разряды (медленные волны, острые волны, комплексы пик–волна), в некоторых случаях односторонние или очаговые,

а также двусторонние синхронные. Появление пароксизмальных разрядов может провоцироваться громким шумом. У большинства больных на ЭЭГ в любое время имеются типичные комплексы подавления активности со вспышками высоковольтной медленноволновой активности. При вариантной болезни Крейтцфельдта–Якоба обнаруживается только генерализованное замедление без периодических вспышек высоковольтных разрядов на ЭЭГ. При КТ или МРТ на поздних стадиях болезни Крейтцфельдта–Якоба выявляется атрофия коры и расширение желудочков головного мозга; при вариантной форме болезни во многих случаях повышается плотность подушки таламуса, что нетипично для спорадической формы.

Трансмиссивные губчатые энцефалопатии могут сопровождаться небольшим увеличением концентрации белка в СМЖ. После двухмерного разделения СМЖ в гелях и окрашивания серебром наблюдались аномальные белковые пятна. Данные пятна были идентифицированы как белки 14-3-3, которые в норме в большом количестве содержатся в нейронах, но отсутствуют в СМЖ (белки 14-3-3 не связаны с PrP). Необходимо заметить, что обнаружение в СМЖ белка 14-3-3 неспецифично для болезни Крейтцфельдта–Якоба; он также выявляется в СМЖ некоторых больных с острыми энцефалитами и недавними инфарктами мозга. В клинической практике часто трудно отличить болезнь Крейтцфельдта–Якоба от болезни Альцгеймера; в таких случаях наличие в СМЖ белка 14-3-3, хотя не является ни чувствительным, ни специфичным, говорит против второго заболевания. Обнаружение в СМЖ этого белка также имеет некоторую значимость в подтверждении диагноза вариантной формы болезни Крейтцфельдта–Якоба.

Лечение. Эффективность ни одного из способов лечения не доказана. Недавние исследования на культурах клеток и экспериментально зараженных трансмиссивными губчатыми энцефалопатиями грызунах свидетельствовали, что пользу, особенно в инкубационном периоде, может принести лечение аминазином, мепакрином и тетрациклинами. Ранние результаты клинических испытаний, основанные на данных исследованиях, разочаровали. Представляется невероятным, чтобы такое лечение могло обратить вспять тяжелое поражение головного мозга, которое обнаруживается на поздних стадиях болезни. С помощью экспериментальных исследований на животных было разработано несколько режимов постэкспозиционной профилактики, однако ни один из них не получил широкого признания.

Генетическое консультирование. Иногда случаи трансмиссивных губчатых энцефалопатий имеют семейных характер с аутосомно-доминантным типом наследования. Клинические и гистологические проявления семейной формы болезни Крейтцфельдта–Якоба сходны с таковыми при спорадической форме. В США лишь около 10% случаев болезни имеют семейный характер. Синдром Герстманна—Штросслера—Шейнкер и семейная фатальная бессонница всегда носят семейный характер. В некоторых семьях примерно 50% братьев, сестер и детей больного в конце концов заболевают семейной трансмиссивной губчатой энцефалопатией, в других семьях распространенность заболевания ниже.

Ген, кодирующий PrP, тесно связан, а может быть идентичен гену, который управляет инкубационный период скрепи у овец, а также скрепи и болезнь Крейтцфельдта–Якоба у мышей. У людей ген, кодирующий PrP, в настоящее время обозначается как *PRNP*; он локализуется на коротком плече хромосомы 20. Ген *PRNP* имеет открытую рамку считывания из 759 нуклеотидов (253 кодонов); 12 точечных мутаций, а также множество вставленных последовательностей, кодирующих добавочные тандемно повторяющиеся октапептиды, были связаны с развитием семейной губчатой энцефалопатии.

Хотя интерпретация этих данных в рамках прионовой гипотезы служит предметом спора, в пораженных семьях с аутосомно-доминантным наследованием болезни Крейтцфельдта–Якоба и синдрома Герстманна–Штросслера–Шейнкера гетерозиготность по связанным мутациям в гене *PRNP* отчетливо повышает риск губчатой энцефалопатии. Значение мутаций гена *PRNP* при отсутствии семейной отягощенности губчатыми энцефалопатиями неизвестно. Представляется разумным не информировать носителей смешанных мутаций гена *PRNP* и их близких: некоторые из упомянутых мутаций, по всей вероятности, представляют собой обычный полиморфизм, а вовлеченность данных генов неясна.

Та же нуклеотидная замена в кодоне 178 гена *PRNP*, связанная с болезнью Крейтцфельдта–Якоба в некоторых семьях, была обнаружена у всех больных фатальной семейной бессонницей, од-

нако при последней замена происходит в кодоне 129 — участке, который у здоровых обладает полиморфизмом. Гомозиготность по метионину или валину в кодоне 129, особенно по метионину, повышает восприимчивость к ятрогенной форме болезни Крейтцфельдта–Якоба и увеличивает риск спонтанной формы болезни; гетерозиготы (метионин-валин) тоже восприимчивы к обеим формам болезни. До настоящего времени все больные вариантной формой болезни Крейтцфельдта–Якоба, которые подверглись генотипированию, оказывались гомозиготами по метионину в кодоне 129 гена *PRNP*.

Прогноз. Прогноз при трансмиссивных губчатых энцефалопатиях всегда плохой. Приблизительно 10% больных остаются живыми более года, однако качество их жизни низкое.

Профилактика. При работе с любыми тканями, кровью и биожидкостями человека необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности. Материалы и поверхности, которые были загрязнены тканями или жидкостями больного с подозрением на болезнь Крейтцфельдта–Якоба, должны обрабатываться с большой осторожностью. Загрязненные инструменты, если только возможно, должны изыматься из обращения; их тщательно упаковывают и прокаливают или сжигают. По всей видимости, загрязненные ткани и биологические продукты невозможно избавить от возбудителя без уничтожения их структурной целости и биологической активности, поэтому необходимо тщательно изучать медицинский и семейный анамнез доноров тканей, чтобы исключить трансмиссивные губчатые энцефалопатии. По возможности головной мозг доноров подвергают гистологическому исследованию, а также исследованию на аномальный PrP. Хотя ни один из методов стерилизации не обеспечивает надежного уничтожения возбудителей, воздействие пара, гидроксида натрия, хлорсодержащих отбеливателей, концентрированной муравьиной кислоты и солей гуанидина значительно снижает контагиозность.

Литература

Asher D. M. Transmissible spongiform encephalopathies. In: Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. / R. Yolken (ed.). — Washington, DC: American Society for Microbiology, 2003.

Brown P. Transfusion medicine and spongiform encephalopathy. Transfusion 2001; 41: 433–6.

Brown P., Gibbs C. J. Jr., Rodgers-Johnson P. et al. Human spongiform encephalopathy: The NIH series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 1994; 35: 513–29.

Brown P., Will R. G., Bradley R. et al. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: Background, evolution, and current concerns. Emerg Infect Dis 2001; 7: 6–16.

Bruce M. E., Will R. G., Ironside J. W. et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. Nature 1997; 389: 498–501.

Chesebro B. Prion protein and the transmissible spongiform encephalopathy diseases. Neuron 1999; 24: 503–6.

Collinge J., Sidle K. C., Meads J. et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature 1996; 383: 685–90.

Hsich G., Kenney K., Gibbs C. J. Jr. et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1996; 335: 924–30.

Oldstone M. B., Race R., Thomas D. et al. Lymphotoxin-alpha- and lymphotoxin-beta-deficient mice differ in susceptibility to scrapie: Evidence against dendritic cell involvement in neuroinvasion. J Virol 2002; 76: 4357–63.

Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor. Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens; Final Rule (29 CFR Part 1910.1030). Fed Reg USA 1991; 56: 64175.

Otto M., Wiltfang J., Cepek L. et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. Neurology 2002; 58: 192–7.

Prusiner S. B. Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med 2001; 344: 1516–26.

Schonberger L. B. New variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 111–21.

Spencer M. D., Knight R. S., Will R. G. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: Retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. Br Med J 2002; 324: 1479–82.

Taylor D. M. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: A review. Vet J 2000; 159: 10–7.

van Duijn C. M., Delasnerie-Laupretre N., Masullo C. et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993–95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1998; 351: 1081–5.

Will R. G., Ironside J. W., Zeidler M. et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921–5.

Will R. G. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 285–6.

Williams E. S., Miller M. W. Chronic wasting disease in deer and elk in North America. Rev Sci Tech 2002; 21: 305–16.

World Health Organization. Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report

of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 23–26 March 1999, WHO Communicable Disease Surveillance and Control. (Available at http://www.who.int/emc-documents/tse/docs/whocdscsraph20003.pdf)

Глава 322

Синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция)

Рэм Йогев (Ram Yogev), Эллен Гоулд Чэдвик (Ellen Gould Chadwick)

Недавние успехи в исследованиях и крупные усовершенствования в лечении ВИЧ-инфекции послужили причиной значительного снижения заболеваемости детей, рожденных в США и Западной Европе. Однако большинство ВИЧ-инфицированных детей рождаются в развивающихся странах. Согласно расчетам, в 2001 г. 800 000 детей до 15 лет заразились ВИЧ, а 2,7 млн детей имели ВИЧ-инфекцию или СПИД. Из-за смерти ВИЧ-инфицированных матерей от СПИДа 10 млн детей остались сиротами, и еще 20 млн станут сиротами к 2010 г. У детей ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у взрослых; без лечения некоторые дети умирают в течение первых 2 лет жизни. В целом такое быстрое прогрессирование соотносится с более высоким количеством инфицированных лимфоцитов и более быстрым снижением числа CD4-лимфоцитов у детей. Новые методы диагностики и доступность высокоактивных средств, ингибирующих репликацию ВИЧ, значительно улучшили возможности по профилактике и лечению этого разрушительного заболевания.

Этиология. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относятся к роду лентивирусов, входящих в семейство ретровирусов. Род лентивирусов также включает цитопатические вирусы, которые вызывают несходные заболевания у нескольких видов животных. В каждом вирионе содержится две копии генома. Геном ВИЧ-1 состоит из одноцепочечной РНК, содержащей около 9200 нуклеотидов. На обоих концах генома имеются одинаковые участки, названные *длинными терминальными повторами*; здесь находятся гены регуляции и экспрессии ВИЧ. Остальная часть генома состоит из трех крупных участков: *GAG*, в котором закодированы белки сердцевины вируса (например, p24, p17, p9, p6, которые образуются из предшественника p55); *POL*, кодирующего ферменты вируса (например, обратную транскриптазу [p51], протеазу [p10] и интегразу [p32]); *ENV*, в котором закодированы белки оболочки вируса (например, gp120 и gp41, образующиеся из предшественника gp160). Прочие регуляторные белки, такие как tat (p14), rev (p19), nef (p27), vpr (p15) и vif (p23), участвуют в трансактивации, экспрессии вирусной мРНК, репликации вируса, остановке клеточного цикла, проникновении в ядро клетки комплексов обратной транскриптазы вируса, снижении количества поверхностных рецепторов CD4 и HLA типа I, синтезе провирусной ДНК и выделении вируса (рис. 322.1).

Основным белком оболочки ВИЧ-1 служит сильно гликозилированный gp120, который связан с трансмембранным гликопротеидом gp41. Иммуногенные свойства gp41 выражены очень сильно, что используется в диагностике ВИЧ-инфекции (определение антител к ВИЧ-1). Гликопротеид

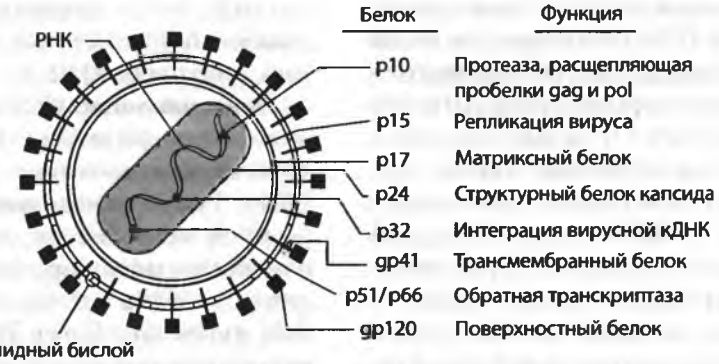


Рис. 322.1. Схема строения ВИЧ с функцией белков

gp120 представляет собой сложную молекулу с гипервариабельной *V3-петлей*. Гетерогенность gp120 служит главным препятствием на пути создания эффективной вакцины против ВИЧ. На gp120 также находится участок связывания для молекулы CD4 — наиболее распространенного рецептора клеточной поверхности Т-лимфоцитов. В качестве корецепторов гликопротеидов оболочки вируса выступает несколько хемокинов, которые позволяют вириону слиться с мембраной и проникнуть в клетку. Большинство штаммов ВИЧ обладают специфическим тропизмом к одному из хемокинов. Было показано, что молекула, индуцирующая слияние, CXCR-4, действует как корецептор прикрепления ВИЧ к лимфоцитам, а CCR-5, рецептор β-хемокина, облегчает проникновение ВИЧ в макрофаги. *In vitro* некоторые из остальных рецепторов хемокинов (например, CCR-3) тоже служат корецепторами.

В других механизмах прикрепления ВИЧ к клеткам участвуют противовирусные антитела, не способные нейтрализовать вирус, и рецепторы комплемента. Fab-фрагмент упомянутых антител прикрепляется к поверхности вируса, а Fc-фрагмент связывается с клетками, которые экспрессируют рецепторы Fc (например, с макрофагами, фибробластами), что способствует поступлению вируса в клетку. Другие рецепторы клеточной поверхности, такие как белок макрофагов, связывающий маннозу, и DC-специфичный лектин типа С дендритных клеток, тоже связываются с гликопротеидами оболочки ВИЧ-1 и повышают инфекционность вируса. Вслед за прикреплением вируса gp120 и молекула CD4 меняют конформацию, а gp41 взаимодействует с рецептором слияния на клеточной поверхности. Слияние вириона с клеточной мембраной позволяет вирусной РНК проникнуть в клетку. Затем с помощью обратной транскриптазы вируса на матрице РНК синтезируются копии вирусной ДНК, удвоение копий ДНК приводит к образованию двухцепочечной кольцевой ДНК. Обратная транскриптаза ВИЧ-1 подвержена ошибкам и лишена механизма их коррекции. Таким образом, возникает множество мутаций, приводящих к огромным отличиям генома штаммов ВИЧ, даже у отдельного больного. Кольцевая ДНК транспортируется в ядро клетки, где она интегрируется в ДНК хромосом, и ее рассматривают как провирус. Провирус может оставаться в латентном состоянии длительное время. В зависимости от относительной экспрессии регуляторных генов вируса (например, tat, rev, nef) провирусная ДНК может кодировать образование РНК-генома вируса, что, в свою очередь, ведет к синтезу вирусных белков, необходимых для сборки вирионов.

За транскрипцией ВИЧ-1 следует трансляция. Полипротеин капсида расщепляется с образованием в числе прочих ВИЧ-протеазы (p10) — данный фермент имеет решающее значение для сборки ВИЧ-1. Разработано несколько ингибиторов ВИЧ-протеазы, направленных на повышенную чувствительность вирусной протеазы, отличающуюся от чувствительности клеточных протеаз. После сборки капсида вируса в него интегрируется РНК-геном. Когда формирование вириона закончено, он отпочковывается от клеточной мембраны.

Многообразие ВИЧ (например, группы М [основная], О [неосновная], N [ни М, ни О]), вероятно, возникло вследствие многочисленных зоонозных инфекций, источником которых послужили приматы в различных географических регионах. Группа М подразделяется на несколько подтипов — от А до Н. В каждом регионе преобладают определенные подтипы. Например, подтип В обнаруживается в Южной Америке, подтип Е — в Таиланде, а подтип С — в Южной Африке. У некоторых больных имеются смешанные подтипы ВИЧ вследствие рекомбинации вируса, кроме того, сообщалось о некоторой перекрестности между группами (например, между М и О).

ВИЧ-2 поражает детей редко и в основном распространен в Западной и Южной Африке. Диагностика инфекции, вызванной ВИЧ-2, затруднена, поскольку стандартные наборы для серологической диагностики специфичны к антителам против ВИЧ-1 и могут давать неопределенные результаты с антителами против ВИЧ-2. Если подозревается, что возбудитель инфекции — ВИЧ-2, следует использовать специальный тест, выявляющий антитела к пептидам ВИЧ-2.

Эпидемиология. Согласно ВОЗ, к концу 2001 г. во всем мире жило более 40 млн больных ВИЧ-инфекцией, 2,7 млн из них — дети до 15 лет. Только за 2001 г. 5 млн людей заразилось ВИЧ, а 3 млн умерло, в том числе 580 тыс. детей. Свыше 90% ВИЧ-инфицированных проживало в развивающихся странах, где (по подсчетам) за 2001 г. перинатальным путем заразилось 720 тыс. детей. Наиболее высоки темпы прироста заболеваемости в странах Африке, расположенных южнее Сахары; здесь на-

ходится почти 90% всех ВИЧ-инфицированных детей мира. В Юго-Восточной Азии эпидемиологическая обстановка наиболее неблагоприятна в Индии и Таиланде, недавно эта ситуация стала распространяться на Вьетнам, Китай и Камбоджу.

В целом по миру 60% ВИЧ-инфицированных составляют женщины, заражение в большинстве случаев происходит при гетеросексуальных половых сношениях. В США 26% случаев СПИДа, сообщенных Центром по контролю заболеваемости за 2000 г., приходилось на женщин. В 2000 г. американки чаще заражались при гетеросексуальных половых контактах (38%), чем при инъекциях наркотиков (25%). Частота заражения при гетеросексуальных половых сношениях может оказаться еще выше, поскольку углубленное исследование категории «фактор риска не сообщен или не выявлен» (36%) часто ведет к смене ее на категорию «заражение при гетеросексуальном половом сношении». В последнюю категорию входят женщины, заразившиеся от мужчин, которые не знали о своей инфекции, а также женщины из группы риска. Основную часть (около 80%) матерей, родивших детей со СПИДом, составляют лица категорий «заражение при гетеросексуальном половом сношении» и «фактор риска не сообщен». Число американских детей, у которых был диагностирован СПИД, ежегодно возрастало с 1984 по 1992 г., но к 2000 г. упало на 75%. Данное снижение обусловлено, скорее всего, значительным снижением перинатального заражения ВИЧ под влиянием зидовудина и других антиретровирусных средств. Тем не менее, в то время как число ВИЧ-инфицированных грудных детей в промышленно развитых странах уменьшается, число ВИЧ-инфицированных детей во всем мире быстро возрастает, поскольку запасы средств, предупреждающих перинатальную передачу ВИЧ, недостаточны.

В США практически все случаи ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет обусловлены вертикальной передачей от матери. Инфицированные препараты крови и факторы свертывания послужили причиной заражения у небольшого числа детей (2%), основная часть таких случаев произошла до 1985 г., когда началось массовое обследование доноров. Непропорционально большую долю составляют дети из этнических меньшинств, особенно чернокожие и латиноамериканцы. Раса и этническая принадлежность сами по себе не являются фактором риска ВИЧ-инфекции, однако они связаны с другими факторами риска: недостаток образования и экономических возможностей, более высокая распространенность инъекционной наркомании. Большинство случаев ВИЧ-инфекции у детей относится к северо-восточным (44%) и южным (36%) штатам; 85% случаев было зарегистрировано в столицах с населением более 500 000, 9% — в столичных районах с населением от 50 000 до 500 000.

Хотя на долю подростков 13–19 лет в США приходится лишь 0,5% случаев СПИДа, заболеваемость ВИЧ-инфекцией в данной возрастной группе наиболее высокая в стране. Если принять во внимание длительный латентный период между заражением и появлением клиническим проявлений, становится ясно, что данные по надзору за больными СПИДом значительно недооценивают влияния болезни на подростков. На основе медианы длительности инкубационного периода 8–12 лет было подсчитано, что при 15–20% всех случаев СПИДа заражение произошло между 13–19 годами. Факторы риска ВИЧ-инфекции различаются в зависимости от пола подростков: кровь или препараты крови (преимущественно у больных гемофилией) послужили источником заражения у 36% общего числа юношей со СПИДом и лишь у 7% девушек. Большинство юношей со СПИДом заразилось ВИЧ при гомосексуальных половых сношениях (то же самое наблюдается и у взрослых). Более 50% девушек со СПИДом заразилось при гетеросексуальных половых сношениях и $^1/_6$ — при употреблении инъекционных наркотиков; среди юношей указанные пути передачи составляют соответственно 5 и 6%.

Как и среди детей, среди подростков с ВИЧ-инфекцией (особенно среди девушек) непропорционально большую долю составляют расовые и этнические меньшинства. Кроме того, среди подростков доля женщин со СПИДом больше (соотношение мужчин и женщин 1,2:1), чем среди взрослых старше 25 лет (соотношение мужчин и женщин 4,5:1).

Передача. ВИЧ-1 передается при половом сношении, парентеральном введении крови, а также вертикальным путем от матери ребенку. Основной путь распространения инфекции у детей — вертикальный, он отвечает почти за все новые случаи. Частота передача ВИЧ от матери ребенку неодинакова в различных районах США и в разных странах. Согласно наиболее крупным исследованиям, в США и Европе частота передачи ВИЧ от нелеченных женщин составляет 12–30%. На Гаити и в Африке данный показатель выше (25–52%).

Частота передачи ВИЧ резко снижается при перинатальном лечении матери антиретровирусными средствами.

Вертикальная передача ВИЧ возможна как до рождения (внутриутробная инфекция), так и во время родов и после них (при грудном вскармливании). О внутриутробном заражении свидетельствует выявление ВИЧ методом посева или ПЦР в тканях плода, начиная с 10 нед. беременности. Кроме того, в I триместре плацентарная ткань у ВИЧ-инфицированных женщин содержит ВИЧ, что было доказано гибридизацией *in situ* и иммуногистохимическими методами. Общепринято, что 30–40% инфицированных новорожденных заражаются внутриутробно, поскольку данный процентный показатель представляет собой лабораторное доказательство инфекции (положительные результаты посева или ПЦР) на первой неделе жизни. В некоторых исследованиях установлено, что обнаружение вируса вскоре после рождения также коррелирует с ранним появлением симптомов и быстрым прогрессированием СПИДа, что согласуется с длительным воздействием инфекции во время беременности.

Наибольшая часть ВИЧ-инфицированных детей получили вирус во время родов, о чем свидетельствует тот факт, что у 60–70% инфицированных новорожденных вирус не обнаруживался до конца первой недели жизни. В механизме передачи вируса участвуют находящиеся в родовых путях инфицированные кровь, секреты шейки матки и влагалища; в этих жидкостях в конце беременности и во время родов обнаруживаются высокие титры ВИЧ. Более того, международный реестр ВИЧ-инфицированных близнецов обнаружил, что риск заражения для близнеца, который рождается первым, втрое выше за счет более длительного пребывания в родовых путях.

Самая редкая разновидность вертикального пути передачи в промышленно развитых странах — грудное вскармливание; в развивающихся странах, напротив, грудное вскармливание имеет существенное значение в передаче ВИЧ. У ВИЧ-инфицированных матерей в грудном молоке обнаружен как свободный, так и связанный с клетками вирус. Метаанализ проспективных исследований показал, что риск передачи ВИЧ при грудном вскармливании у матерей, заразившихся до беременности, составляет 14%, а у матерей, заразившихся после родов, — 29%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что виремия, которой сопровождается первичная ВИЧ-инфекция у матери, удваивает риск передачи вируса детям. Поэтому, если мать знает, что ВИЧ-инфицирована, либо подвергается риску заражения ВИЧ при половом сношении или парентеральном введении препаратов, представляется разумным перейти на искусственное вскармливание. Однако в развивающихся странах ВОЗ рекомендует ВИЧ-инфицированным матерям продолжать грудное вскармливание. Это объясняется тем, что значительная часть смертности грудных детей в данных странах обусловлена другими заболеваниями (диарея, пневмония, недоедание и др.) и риск передачи ВИЧ-инфекции перевешивается преимуществами грудного вскармливания.

Риск вертикальной передачи вируса повышает несколько факторов: преждевременные роды (до 34 нед. беременности), низкое содержание CD4-клеток у матери перед родами, а также использование во время беременности наркотиков. Наибольшее значение имеет длительность безводного промежутка более 4 ч и масса тела при рождении меньше 2500 г — любой из этих факторов удваивает частоту передачи ВИЧ. Метаанализ более чем 1000 беременностей показал, что плановое кесарево сечение в сочетании с назначением матери и ребенку зидовудина снижает частоту передачи ВИЧ на 87%. Однако, поскольку эти данные были получены до внедрения *высокоактивной антиретровирусной терапии*, благоприятный эффект кесарева сечения, по-видимому, незначим, если концентрация вирусной РНК у матери меньше 500 копий на 1 мл. Несмотря на то что в ряде исследований была зафиксирована повышенная частота заражения от женщин с поздней стадией инфекции (т. е. СПИДом) или высокой концентрацией вирусной РНК (>50 000 копий/мл), у некоторых женщин, передавших ВИЧ своим детям, симптомы болезни отсутствовали либо концентрация вирусной РНК была низкой (но определимой).

Переливание инфицированной крови или ее препаратов ответственно за 3–6% всех случаев СПИДа у детей. Риск был наибольшим с 1978 по 1985 г. (в 1985 г. началась массовая проверка препаратов крови на антитела к ВИЧ). Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных гемофилией, которых лечили до 1985 г., достигла 70%, однако в последующем заражение ВИЧ в данной группе практически сошло на нет благодаря тепловой об-

работка концентратов фактора VIII и массовой проверке доноров на антитела к ВИЧ. Массовое обследование доноров резко снизило, но не позволило исключить передачу ВИЧ при переливаниях. В США частота передачи ВИЧ при трансфузиях оценивается как 1 случай на 60 000 единиц препаратов крови. Во многих развивающихся странах обследуются не все доноры крови, поэтому в таких странах риск заражения ВИЧ при переливаниях остается существенным.

Изредка ВИЧ удается выделить из слюны, но в очень низких титрах (менее 1 инфекционной частицы на 1 мл), поэтому слюна не считается фактором передачи. Исследования сотен лиц, проживающих совместно с больными, показали, что риск заражения ВИЧ в такой ситуации практически отсутствует. Описано лишь несколько случаев, когда возможными факторами передачи ВИЧ стали моча или кал без видимой примеси крови.

Среди детей половой путь передачи ВИЧ очень редок, тем не менее известны немногочисленные случаи, связанные с изнасилованием. У взрослых, напротив, половой путь является основным и отвечает за бо́льшую часть случаев.

Патогенез. Если входными воротами ВИЧ служит слизистая оболочка, то первыми клетками, которые участвуют в инфекционном процессе, становятся дендритные клетки. Данные клетки отвечают за сбор и переработку антигенов, поступивших с периферии, а также транспортировку их в лимфоидную ткань. ВИЧ не заражает дендритные клетки, а связывается с DC-специфичным лектином типа С на их поверхности, что позволяет вирусу сохранять жизнеспособность до поступления в лимфоидную ткань. В лимфатическом узле ВИЧ избирательно связывается с клетками, экспрессирующими на своей поверхности молекулы CD4, — преимущественно с Т-хелперами (CD4-клетками) и клетками моноцитарно-макрофагальных линий. ВИЧ также может инфицировать и другие клетки, несущие CD4: клетки микроглии, астроциты, олигодендроциты, а также клетки Хофбауэра, которые находятся в строме ворсинок хориона. Обычно CD4-лимфоциты, мобилизованные на борьбу с вирусным антигеном, мигрируют в лимфатические узлы, где они активируются и начинают пролиферировать, что делает их высоковосприимчивыми к ВИЧ-инфекции. Миграция в направлении антигена и накопление CD4-клеток в лимфоидной ткани могут приводить к генерализованной лимфаденопатии — характерному проявлению острого ретровирусного синдрома у взрослых и подростков. Недавно было показано, что ВИЧ преимущественно заражает именно те клетки, которые на него реагируют (например, ВИЧ-специфичные CD4-клетки памяти), что приводит к прогрессирующему угнетению ответа данных клеток с последующей утратой контроля над размножением ВИЧ. Когда размножение ВИЧ достигает порога (обычно в пределах 3–6 нед. от заражения), резко возникает значительная виремия. Она служит причиной гриппоподобного синдрома (например, лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и артралгия), который наблюдается у 50–70% взрослых. В течение 2–4 мес. развивается гуморальный и клеточный иммунитет, концентрация вирусной РНК в крови значительно снижается; данная фаза характеризуется отсутствием симптомов и возвращением содержания CD4 к слегка пониженному уровню.

Ранняя репликация ВИЧ-1 у детей не имеет явных клинических проявлений. Согласно данным посевов и ПЦР, вирус на момент рождения обнаруживается менее чем у 50% детей, инфицированных ВИЧ-1. На 1–4-м месяце жизни концентрация вирусной РНК растет; к 4-му месяцу жизни ВИЧ-1 определяется в крови практически у всех инфицированных детей.

Длительное (до 8–12 лет) отсутствие клинических проявлений у взрослых не свидетельствует о латентном состоянии вируса. Образование и гибель вирионов, а также CD4-клеток происходит с очень высокой скоростью (более 1 млрд клеток в сутки); постепенно функция иммунной системы слабеет, главным доказательством этого служит снижение числа CD4-клеток. Эти клетки могут разрушаться с помощью нескольких механизмов: опосредованное ВИЧ уничтожение отдельной клетки, образование гигантских многоядерных клеток (*формирование синцития*) из инфицированных и неинфицированных CD4-клеток, специфический иммунный ответ на вирус, опосредованная суперантигеном активация Т-лимфоцитов (делает их более чувствительными к ВИЧ-инфекции) и запрограммированная клеточная гибель (апоптоз). На протяжении бессимптомного периода число вирионов в органах лимфатической системы выше, чем в крови. Вирионы и содержащие их иммунные комплексы мигрируют через лимфатические узлы, оседают в сети дендритных фолликулярных клеток. Поскольку способность ВИЧ реплицировать-

ся в Т-лимфоцитах зависит от активности данных клеток, активация, которая имеет место в микроокружении лимфатических узлов при ВИЧ-инфекции, способствует заражению CD4-клеток, а также последующей репликации вируса в них. Репликация вируса в моноцитах, которая может протекать продуктивно до тех пор, пока клетка сопротивляется уничтожению, объясняет роль моноцитов как резервуаров ВИЧ, а также эффекторов повреждения таких органов, как головной мозг.

Клеточный и гуморальный иммунный ответ появляется уже на ранних стадиях инфекции. Важную роль в сдерживании инфекции играют CD8 Т-лимфоциты. ВИЧ-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты направлены против как структурных (например, ENV, POL, GAG), так и регуляторных (например, tat) вирусных белков. Цитотоксические Т-лимфоциты появляются в конце острой ретровирусной инфекции, по мере того как начинается ограничение инфекции. Цитотоксические Т-лимфоциты сдерживают инфекцию посредством уничтожения ВИЧ-инфицированных клеток до того, как образуются новые вирионы, а также посредством секреции высокоактивных противовирусных факторов, которые конкурируют с вирусом за рецепторы (например, CCR5). Нейтрализующие антитела появляются позднее и, по-видимому, помогают непрерывному подавлению инфекции в бессимптомную фазу. Предполагается, что существует, по меньшей мере, два механизма, длительно поддерживающих установившуюся концентрацию вирусной РНК в бессимптомную фазу. Первый механизм заключается в низкой доступности активированных CD4-клеток, что препятствует дальнейшему повышению концентрации вирусной РНК благодаря сдерживанию репликации. Второй механизм, механизм иммунного контроля, предполагает, что развитие активного иммунного ответа (степень которого управляется количеством вирусных антигенов) ограничивает репликацию вируса на стационарном уровне. Единого мнения о том, какой из указанных механизмов важнее, нет. Считается, что механизм ограничения количества CD4-клеток отвечает за результат антиретровирусной терапии, а механизм иммунного контроля придает особое значение лечению иммуномодуляторами (например, цитокинами, вакцинами), которые усиливают эффективность иммунного ответа, что, в свою очередь, замедляет прогрессирование болезни.

Интегральную роль в переходе от вялотекущей инфекции к активной репликации вируса играет группа цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ГМ-КСФ и М-КСФ. Прочие цитокины, такие как ИФН-γ, ИФН-β и трансформирующий фактор роста D подавляют репликацию ВИЧ. От взаимодействия данных цитокинов зависит концентрация вирионов в тканях. Эффекты цитокинов могут проявляться и без повышения их концентрации в крови, поскольку они образуются в тканях и оказывают местное действие. Таким образом, даже в отсутствие явного иммунного ответа экспрессия вируса, в первую очередь в лимфатических узлах, поддерживается на постоянном уровне за счет комплексного взаимодействия цитокинов.

Обычно штаммы ВИЧ, выделенные в бессимптомную фазу, медленно размножаются в культуре и продуцируют низкие титры обратной транскриптазы. Данные штаммы получили название *не вызывающих образования синцития*; в качестве корецептора они используют CCR5. Штаммы, выделяемые в конце бессимптомной фазы, фенотипически отличаются: они быстро растут, давая высокие титры в культуре, и используют в качестве корецептора CXCR4. Такие штаммы называются *вызывающими образование синцития*. Переход от штаммов, не вызывающих образования синцития, к штаммам, вызывающим его, означает, что вирус начинает реплицироваться быстрее, приобретает способность к заражению более широкого диапазона клеток (CXCR4 экспрессируется бóльшим числом покоящихся и активированных иммунных клеток), а также к более быстрому и эффективному заражению Т-лимфоцитов. В результате бессимптомная фаза завершается, и болезнь начинает прогрессировать, приводя возникновению СПИДа. Прогрессирование болезни связано по времени с постепенным разрушением лимфатических узлов и дегенерацией сети фолликулярных дендритных клеток, в результате чего лимфатические узлы теряют способность задерживать вирионы. Как следствие, вирионы начинают повторно поступать в кровоток, вызывая выраженную виремию и ускоренное разрушение CD4 Т-лимфоцитов.

До того как высокоактивная антиретровирусная терапия стала доступна, у детей наблюдалось три варианта течения инфекции. Примерно у 15–25% новорожденных в развитых странах ВИЧ-инфекция быстро прогрессировала, симптомы СПИДа появлялись в течение первых месяцев жизни; без

лечения медиана продолжительности жизни составляла 6–9 мес. В бедных странах описанное быстропрогрессирующее течение наблюдалось более чем у 85% ВИЧ-инфицированных новорожденных. Было выдвинуто предположение, что если внутриутробная инфекция совпадает по времени с быстрым расселением CD4-клеток плода, инфицируется большинство иммунокомпетентных клеток в его организме. Нормальная миграция данных клеток в костный мозг, селезенку и тимус приводит к тому, что ВИЧ может беспрепятственно системно распространяться, без задержания незрелой иммунной системой плода. Таким образом, инфекция должна развиться до нормального онтогенетического развития иммунной системы и вызвать более тяжелое нарушение иммунитета. У большинства таких детей в первые 48 ч в плазме удавалось обнаружить ВИЧ методом посева или ПЦР (медиана концентрации 11 000 копий/мл). Столь раннее присутствие вируса свидетельствует о внутриутробном заражении. Концентрация вирусной РНК быстро нарастала, достигала максимума к 2–3-му месяцу жизни (медиана 750 000 копий/мл), а затем медленно снижалась. В отличие от взрослых у детей концентрация вирусной РНК оставалась высокой на протяжении, по меньшей мере, первых 2 лет жизни.

У большинства перинатально инфицированных детей (60–80%) наблюдался второй вариант течения инфекции с намного более медленным прогрессированием и медианой продолжительности жизни 6 лет. У многих больных из данной группы выделить вирус на первой неделе жизни методом посева или ПЦР не удавалось, поэтому их рассматривали как заразившихся во время родов. В типичном случае концентрация вирусной РНК быстро нарастала к 2–3-му месяцу жизни (медиана 100 000 копий/мл) и медленно снижалась через 24 мес. Медленное снижение резко контрастировало с быстрым падением концентрации вирусной РНК после первичной инфекции у взрослых. Незрелость иммунной системы у грудных детей объясняет приведенный факт только частично.

Третий вариант течения (с большой продолжительностью жизни) встречается менее чем у 5% перинатально инфицированных детей. В этом случае на протяжении более 8 лет прогрессирование болезни выражено минимально или отсутствует, содержание CD4-лимфоцитов относительно нормальное, а концентрация вирусной РНК крайне низка.

Изменения иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей сходны с изменениями у ВИЧ-инфицированных взрослых. Истощение CD4 может быть не столь заметным, поскольку грудным детям в норме присущ относительный лимфоцитоз. По этой причине наличие, например, 1500 CD4-клеток/мкл у ребенка до 1 года указывает на выраженное снижение числа CD4-клеток и сравнимо с менее 200 CD4-клеток/мкл у взрослого. У перинатально заразившихся детей лимфопения встречается относительно редко, обычно ее наблюдают у более старших детей или детей с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. Для ВИЧ-инфекции характерна кожная анергия, однако она часто встречается и у здоровых детей до 1 года, поэтому ее интерпретация в данной возрастной группе затруднена.

Активация В-лимфоцитов у большинства детей возникает на ранних стадиях болезни, о чем свидетельствует гипергаммаглобулинемия (> 1,750 г/л) с высокими титрами антител к ВИЧ-1. Данный ответ может отражать как дисрегуляцию супрессии синтеза антител Т-лимфоцитами, так и активацию гуморального ответа CD4-клетками. У одних детей специфические антитела не образуются, у других — адекватные титры антител не создают защиты. Поскольку у ВИЧ-инфицированных детей гипергаммаглобулинемия возникает очень часто, она может служить суррогатным маркером ВИЧ-инфекции у детей с клиническими проявлениями заболевания, если специфические диагностические тесты (ПЦР, посев) недоступны или чересчур дороги. Гипогаммаглобулинемия встречается редко (<1% случаев). Поражение ЦНС у детей развивается чаще, чем у взрослых. Хотя точные механизмы энцефалопатии у детей неясны, развивающийся мозг с замедленной миелинизацией более подвержен инвазии ВИЧ.

Для создания стратегий лечения крайне важно понять сложные взаимоотношения между иммунным ответом на вирус и механизмами, которые используются вирусом для выживания. Хотя в настоящее время можно подавить репликацию вируса антиретровирусными средствами, существенное значение имеют также способы модулирования иммунного ответа.

Клинические проявления. Клинические проявления ВИЧ-инфекции у детей разного возраста и подростков сильно различаются. Физикальное обследование только что родившегося ребенка обычно не выявляет патологии. Начальные симп-

томы могут быть малозаметными (лимфаденопатия, гепатомегалия) или неспецифичными (задержка развития, длительная или рецидивирующая диарея, интерстициальная пневмония, кандидоз полости рта) и обращать на себя внимание только своей стойкостью. В США и Европе часто встречаются системные нарушения и патология легких, в то время как в Африке преобладает длительная диарея, похудение и выраженное истощение. Симптомы ВИЧ-инфекции, которые чаще обнаруживаются у детей, чем у взрослых, включают рецидивирующие бактериальные инфекции, длительное увеличение околоушных слюнных желез, лимфоидную интерстициальную пневмонию, неврологические расстройства.

Классификация ВИЧ-инфекции применяется, чтобы определить стадию болезни у ребенка с использованием двух параметров: клинический статус и степень угнетения иммунитета (табл. 322.1). Рассмотрим сначала клинические категории. Категория А (легкие симптомы) включает детей, у которых имеется по меньшей мере два легких симптома, таких как лимфаденопатия, паротит, гепатомегалия, спленомегалия, дерматит и рецидивирующий или постоянный синусит либо средний отит. К категории В (умеренные симптомы) относятся, например, дети с лимфоидной интерстициальной пневмонией, кандидозом полости рта и глотки длительностью более 2 мес., рецидивирующей или хронической диареей, лихорадкой длительностью более 1 мес., гепатитом, рецидивирующим герпетическим стоматитом, эзофагитом или пневмонитом, вызванным ВПГ, диссеминированной ветряной оспой (например, с поражением внутренних органов), кардиомегалией, нефропатией. Категория С (тяжелые симптомы) включает детей, например, с двумя тяжелыми бактериальными инфекциями (сепсис, менингит, пневмония) в течение 2 лет, кандидозом пищевода или нижних дыхательных путей, криптококкозом, криптоспоридиозом длительностью более 1 мес., энцефалопатией, диссеминированной микобактериальной инфекцией, пневмоцистной пневмонией, токсоплазмозом ЦНС с началом после первого месяца жизни, резкой потерей массы тела.

Иммунологическая классификация основывается на абсолютном числе CD4-лимфоцитов или их процентном содержании (табл. 322.2). Абсолют-

Таблица 322.1

Пересмотренная классификация ВИЧ-инфекции у детей, разработанная Центром по контролю заболеваемости[1]

Иммунный статус	Клинические категории			
	N симптомы отсутствуют	A легкие симптомы	B умеренно тяжелые симптомы[2]	C тяжелые симптомы[2]
1. Нет признаков иммуносупрессии	N1	A1	B1	C1
2. Умеренная иммуносупрессии	N2	A2	B2	C2
3. Тяжелая иммуносупрессия	N3	A3	B3	C3

[1] Если наличие или отсутствие ВИЧ-инфекции у ребенка, рожденного от ВИЧ-инфицированной матери, не подтверждено, к обозначению категории по данной таблице слева добавляют букву E, например EN2.

[2] Категория С и лимфоидная интерстициальная пневмония в категории В регистрируются в органах здравоохранения штата и местных органах здравоохранения как СПИД.

Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43(RR–12): 1–10.

Таблица 322.2

Пересмотренная классификация ВИЧ-инфекции у детей, разработанная Центром по контролю заболеваемости: категории иммунного статуса, основанные на числе или процентном содержании CD4-клеток

Иммунный статус	< 12 мес.		1–5 лет		≥ 6 лет	
	Клетки на 1 мкл	%	Клетки на 1 мкл	%	Клетки на 1 мкл	%
1. Нет признаков иммуносупрессии	≥ 1500	≥ 25	≥ 1000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2. Умеренная иммуносупрессия	750–1499	15–24	500–999	15–24	200–499	15–24
3. Тяжелая иммуносупрессия	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

ное число CD4-лимфоцитов оценивают с учетом возраста, поскольку у грудных детей оно в норме относительно велико, постепенно снижается до 6-летнего возраста, достигая нормы для взрослых. Если абсолютное число и процентное содержание CD4-лимфоцитов укладываются в разные категории, учитывают наиболее тяжелую из них.

Инфекции. Примерно 20% диагностических критериев СПИДа у детей составляют рецидивирующие бактериальные инфекции, вызываемые капсульными микроорганизмами, такими как *Streptococcus pneumoniae* и *Salmonella spp.* Встречаются и другие грамположительные и грамотрицательные бактерии, например *Staphylococcus, Enterococcus spp., Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae.* Большинство из перечисленных инфекций возникает из-за вызванных ВИЧ нарушений гуморального иммунитета. Из тяжелых инфекций наиболее распространены бактериемия, сепсис и пневмония — вместе они составляют более 50% инфекций у ВИЧ-инфицированных детей. Реже встречаются менингит, инфекции мочевых путей, глубоко расположенные абсцессы, а также инфекции костей и суставов. Более легкие рецидивирующие инфекции, такие как средний отит, синусит, инфекции кожи и мягких тканей, возникают очень часто, могут протекать длительно, иметь атипичные проявления.

Оппортунистические инфекции, как правило, встречаются у детей с выраженным снижением числа CD4-лимфоцитов. У взрослых оппортунистические инфекции обычно представляют собой реактивацию латентной инфекции, приобретенной в раннем возрасте. У детей младшего возраста, напротив, обычно развиваются первичные инфекции, к которым иммунитет отсутствует, поэтому они чаще протекают молниеносно. Данное положение хорошо иллюстрирует пневмоцистная пневмония — самая частая оппортунистическая инфекция у детей. Максимальная заболеваемость пневмоцистной пневмонией приходится на возраст 3–6 нед., летальность максимальна у детей до 1 года. Тем не менее благодаря новым, более активным способам лечения исход существенно улучшился.

Классические клинические проявления пневмоцистной пневмонии включают внезапный подъем температуры тела, учащенное затрудненное дыхание, выраженную гипоксемию. У некоторых детей постепенно нарастающая гипоксемия возникает раньше клинических и рентгенологических проявлений. При рентгенографии грудной клетки чаще всего обнаруживают интерстициальные или диффузные альвеолярные инфильтраты, которые быстро увеличиваются. Изредка наблюдаются узловые тени, тяжи, затенение всей доли или плевральный выпот. Для подтверждения диагноза необходимо обнаружить *P. carinii*; используют микроскопию промывных вод бронхов с соответствующим окрашиванием, изредка приходится прибегать к открытой биопсии легкого.

Препаратом выбора при пневмоцистной пневмонии служит триметоприм/сульфаметоксазол (15–20 мг/кг триметоприма и 75–100 мг/кг сульфаметоксазола) внутривенно в 4 приема в сутки. Дополнительно назначают глюкокортикоиды. Когда состояние больного улучшится, переходят на введение триметоприм/сульфаметоксазола внутрь. Общая продолжительность лечения 21 день. Прежде примерно $^1/_3$ детей требовалась десенсибилизация из-за аллергических реакций на препарат. В наши дни благодаря сочетанию триметоприм/сульфаметоксазола с глюкокортикоидами десенсибилизация требуется гораздо реже. Альтернативный способ лечения пневмоцистной пневмонии заключается во внутривенном введении пентамидина в дозе 4 мг/кг/сут. У взрослых в альтернативных способах лечения использовались триметоприм плюс дапсон, клиндамицин плюс примахин, а также атоваквон; у детей на момент написания книги данные способы не получили широкого распространения.

У ВИЧ-инфицированных детей с выраженной иммуносупрессией инфекции, вызванные атипичными микобактериями, в первую очередь комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, могут быть диссеминированными. У детей, не получающих антиретровирусных средств, у которых содержание CD4-лимфоцитов падает ниже 100/мкл, частота инфекций, вызванных комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, составляет 10%. На фоне комбинированной антиретровирусной терапии, которая подавляет репликацию вируса, комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* редко становится возбудителем инфекций. Диссеминированная инфекция, вызванная комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, проявляется лихорадкой, недомоганием, похуданием и ночной потливостью. Также может отмечаться диарея, боль в животе, изредка перфорация кишки или желтуха (вследствие сдавления желчных путей увеличенными лимфатических узлами). Для постановки диагноза необ-

ходимо выделить бактерии комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare* из крови, костного мозга или тканей; изолированное присутствие данного возбудителя в кале не может служить подтверждением диссеминированной инфекции. Лечение позволяет ослабить выраженность нарушений и продлить жизнь, однако до тех пор, пока сохраняется тяжелая недостаточность CD4-лимфоцитов, инфекцию удается лишь сдерживать. Лечение должно включать как минимум два препарата: кларитромицин (или азитромицин) и этамбутол. Как правило, добавляют третий препарат (например, рифабутин, рифампицин, ципрофлоксацин или амикацин), чтобы снизить частоту возникновения устойчивых штаммов. Перед началом лечения диссеминированной инфекции, вызванной комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*, необходимо тщательно учесть все возможные лекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами. Обязательно исследуют чувствительность возбудителя и в случае недостаточной клинической реакции на лечение его корректируют.

Самый частый микоз у ВИЧ-инфицированных — кандидоз полости рта. Обычно эффективна суспензия нистатина для приема внутрь (по 2–5 мл 4 раза в сутки). Действенной альтернативой служат таблетки клотримазола. В рефрактерных случаях внутрь назначают суспензию амфотерицина. Примерно у 20% детей кандидоз полости рта прогрессирует и распространяется на пищевод, что проявляется отказом от еды, дисфагией, рвотой и повышением температуры тела. Прием внутрь флуконазола (4–6 мг/кг/сут в течение 14 дней) обычно быстро приводит к улучшению состояния. Диссеминированный гистоплазмоз, кокцидиоидоз и криптококкоз у детей встречаются редко, в эндемичных областях. Из остальных оппортунистических инфекций, вызывающих большое число осложнений, необходимо упомянуть протозойные инфекции, такие как кишечный криптоспоридиоз и микроспоридиоз, а также более редкие изоспориаз или лямблиоз. У лиц без сопутствующей патологии упомянутые простейшие вызывает преходящие заболевания, но у ВИЧ-инфицированных с низким содержанием CD4-лимфоцитов данные возбудители служат причиной длительной диареи, которая часто приводит к выраженному истощению. До последнего времени эффективных способов лечения криптоспоридиоза не было и инфекция обычно была пожизненной. Предварительные данные испытаний экспериментального средства нитразоксанида обнадеживают: у некоторых больных удалось добиться излечения. Сообщалось об эффективности альбендазола в небольшом числе случаев хронического микроспоридиоза. При изоспориазе, по-видимому, эффективен триметоприм/сульфаметоксазол.

Значительную проблему у ВИЧ-инфицированных детей представляют вирусные инфекции, особенно вызванные герпесвирусами. ВПГ вызывает рецидивирующий гингивостоматит, который может распространяться на прилегающие и отдаленные участки кожи. Первичная ветряная оспа может быть затяжной и осложняться бактериальными инфекциями или поражением внутренних органов, в том числе пневмонитом. Рецидивирующий атипичный или хронический опоясывающий лишай нередко изнуряет больных и требует длительного лечения ацикловиром. Вирус varicella-zoster может приобретать устойчивость к ацикловиру; в таких случаях назначают фоскарнет. Диссеминированная ЦМВ-инфекция развивается при резком снижении числа CD4-лимфоцитов (< 50/мкл); она может поражать один или множество органов. Описаны ретинит, пневмонит, эзофагит, гастрит с обструкцией пилорической части, гепатит, колит и энцефалит, однако на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии данные осложнения наблюдаются редко. Препаратами выбора служат ганцикловир (по 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно) и фоскарнет (по 60 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно). Корь может возникать, несмотря на иммунизацию, и не всегда сопровождается типичной сыпью. Нередко наступает диссеминация, захватывающая легкие или головной мозг, с высокой летальностью. Респираторные вирусы, такие как РСВ и аденовирус, могут вызывать длительно текущие заболевания с продолжительным выделением вируса.

ЦНС. В развивающихся странах ЦНС поражается у 50–90% перинатально инфицированных детей, в развитых странах эти цифры ниже. Поражение ЦНС начинается в среднем в 19 мес. Самое частая форма — прогрессирующая энцефалопатия с остановкой или регрессом психомоторного развития, ухудшением когнитивных функций, замедленным ростом мозга, который приводит к приобретенной микроцефалии, и с симметричной моторной дисфункцией. Энцефалопатия может оказаться начальным проявлением заболевания или присоединиться значительно позже, с раз-

витием тяжелой иммуносупрессии. По мере прогрессирования возникают выраженная апатия, спастичность, гиперрефлексия и нарушения походки, а также утрата речевых, оральных навыков, а также тонких и грубых движений. Прогрессирование энцефалопатии может быть периодическим: периоды ухудшения в этом случае чередуются с временной стабилизацией. У детей старшего возраста возможны расстройства поведения и трудности в обучении. Методы визуализации ЦНС позволяют выявить связанные с энцефалопатией изменения: атрофия головного мозга (до 85% детей с неврологическими расстройствами), увеличение размера желудочков, кальцинаты в базальных ганглиях, реже лейкомаляция.

Очаговые неврологические симптомы и эпилептические припадки нехарактерны; их наличие скорее говорит о сопутствующей патологии, такой как опухоль ЦНС, оппортунистическая инфекция или инсульт. Лимфома ЦНС может проявляться очаговыми неврологическими симптомами, головной болью, эпилептическими припадками, а также изменениями психического статуса. Характерные признаки лимфомы при КТ или МРТ включают объемное образование, плотность которого повышена или равна окружающим тканям, а накопление контраста выражено в различной степени. Токсоплазмоз ЦНС чрезвычайно редок у детей младшего возраста, но встречается у ВИЧ-инфицированных подростков; у подавляющего числа таких больных в сыворотке крови присутствуют антитела к токсоплазме класса IgG. Прочие оппортунистические инфекции ЦНС встречаются еще реже, их возбудителями служат ЦМВ, паповавирус JC (вызывает прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию), ВПГ, *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (последние два возбудителя вызывают менингит). Хотя истинная распространенность цереброваскулярных заболеваний (геморрагического и ишемического инсультов) неизвестна, в крупных исследованиях они обнаруживались у 6–10% детей.

Дыхательные пути. Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, такие как средний отит и синуситы, распространены очень широко. Большинство возбудителей — типичные (например, *S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis*), но при хронических инфекциях могут обнаруживаться необычные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, дрожжи и анаэробные бактерии, которые могут вызывать осложнения, например инвазивный синусит или мастоидит.

Лимфоидная интерстициальная пневмония — самая частая патология нижних дыхательных путей: она поражает примерно 25% ВИЧ-инфицированных детей. Лимфоидная интерстициальная пневмония представляет собой хронический процесс с нодулярной гиперплазией лимфоидной ткани в эпителии бронхов и бронхиол; через несколько месяцев или лет часто развивается прогрессирующий альвеолярно-капиллярный блок. На рентгенограммах грудной клетки видно характерное сетчато-узелковое поражение, изредка с увеличением лимфатических узлов корней легких. По рентгенограммам грудной клетки предварительный диагноз удается поставить еще до появления симптомов. Исподволь возникает одышка и кашель, легкая или умеренная гипоксемия. При аускультации выслушиваются нормальные дыхательные шумы или незначительное количество хрипы. Прогрессирование заболевания может сопровождаться появлением симптома барабанных палочек и клинических признаков гипоксемии, которые обычно исчезают на фоне приема глюкокортикоидов. Этиология лимфоидной интерстициальной пневмонии неясна, однако ряд исследований указывает на ее связь с первичной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, на фоне ВИЧ-инфекции.

У большинства детей с ВИЧ-инфекцией, которая сопровождается клиническими проявлениями, пневмония диагностируется, по меньшей мере, однократно. Самый частый возбудитель бактериальной пневмонии — *S. pneumoniae*, однако большое значение имеют и грамотрицательные бактерии. *P. aeruginosa* в основном вызывает пневмонию у детей с тяжелой иммуносупрессией (категория С3 по классификации Центра по контролю заболеваемости). Изредка образуются бронхоэктазы, которые служат причиной рецидивирующей вторичной инфекции. Синегнойная пневмония часто приводит к острой дыхательной недостаточности и смерти. Из оппортунистических инфекций чаще всего встречается пневмоцистная пневмония, однако легкие могут поражаться и другими возбудителями, включая ЦМВ, *Aspergillus, Histoplasma* и *Cryptococcus*. Возможна смешанная инфекция, вызванная распространенными респираторными вирусами, включая РСВ, вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы. Такие инфекции имеют затяжное течение, период выделения вируса удлиняется.

У ВИЧ-инфицированных детей все чаще диагностируется легочный и внелегочный туберкулез, тем не менее у ВИЧ-инфицированных взрослых распространенность туберкулеза существенно выше.

Сердечно-сосудистая система. Бессимптомная патология сердечно-сосудистой системы у ВИЧ-инфицированных детей встречается часто, носит персистирующий характер и, как правило, прогрессирует. Согласно проспективному исследованию детей младшего возраста с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, часто выявлялась дилатационная кардиомиопатия и гипертрофия левого желудочка; 2-летняя кумулятивная заболеваемость сердечной недостаточностью составила почти 5%. Самая высокая частота неблагоприятных исходов патологии сердца регистрировалась у детей с энцефалопатией и другими симптомами СПИДа. Согласно различным сообщениям, у ВИЧ-инфицированных детей частота синусовой тахикардии в покое достигает 64%, а значительной синусовой аритмии — 17%. Нестабильность гемодинамики чаще обнаруживается при далеко зашедшей ВИЧ-инфекции и связана с высокой частотой тяжелой вегетативной невропатии при СПИДе (до 88%). Наилучшими клиническими признаками сердечной недостаточности у ВИЧ-инфицированных детей служат ритм галопа, одышка и гепатоспленомегалия. Лечение сердечной недостаточности, особенно рано начатое, обычно высокоэффективно. Оценить функцию сердца до появления симптомов помогает ЭКГ и ЭхоКГ.

ЖКТ и желчные пути. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта включают эритематозный или псевдомембранозный кандидоз, болезни пародонта (например, язвенный гингивит или пародонтит), болезни слюнных желез (т. е. опухание, ксеростомию), реже образование язв или волосатую лейкоплакию рта с изъязвлением. ЖКТ часто поражается при ВИЧ-инфекции у детей. Возбудители желудочно-кишечных заболеваний могут быть самыми разными, включая бактерии (*Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Mycobacterium avium-intracellulare*), простейшие (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium spp.*, *Isospora spp.*, *Microsporidia spp.*), вирусы (ЦМВ, ВПГ, ротавирусы) и грибы (*Candida spp.*). Наиболее тяжелые и длительные инфекции у детей с выраженным снижением числа CD4-лимфоцитов вызываются *Mycobacterium avium-intracellulare* и простейшими. Инфекции могут быть как местными, так и диссеминированными и поражать любую часть ЖКТ, от ротоглотки до прямой кишки. Язвы на слизистой оболочке рта или пищевода (вирусной этиологии или идиопатические) болезненны и обычно затрудняют принятие пищи. Если вирусов при посеве из язв не обнаружено, эффективным может оказаться талидомид (в настоящее время проходит испытания) или короткие курсы преднизона. *СПИД-энтеропатия* (мальабсорбция, обусловленная частичной атрофией ворсин) не связана с определенным патогеном; постулировано, что она является прямым результатом ВИЧ-инфекции кишки. При хронической диарее на фоне ВИЧ-инфекции часто обнаруживается непереносимость дисахаридов.

Поражение ЖКТ чаще всего проявляется хронической или рецидивирующей диареей, ведущей к мальабсорбции, болью в животе, дисфагией и задержкой развития. При отсутствии диареи основными симптомами служат потеря массы тела или низкая скорость роста. Отставание в росте коррелирует с виремией. При длительном отставании в росте показано дополнительное энтеральное питание либо через рот, либо через назогастральный зонд, который вводят на ночь; может потребоваться наложение гастростомы. *Кахексия* (потеря более 10% массы тела) у детей встречается не так часто, как задержка развития. При кахексии, как правило, требуется парентеральное питание; прогноз неблагоприятный.

Хронический гепатит проявляется колебанием активности трансаминаз в крови и может сочетаться с холестазом. Данная патология встречается относительно часто, хотя этиология гепатита остается неясной. Холецистит, вызванный *Cryptosporidium spp.*, проявляется болью в животе, желтухой и повышением активности γ-ГТ. Хронический гепатит, возбудителями которого служат ЦМВ, вирусы гепатитов В или С, а также *Mycobacterium avium-intracellulare*, в некоторых случаях приводит к портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Обратимое повышение активности трансаминаз может быть вызвано некоторыми антиретровирусными средствами, а также диданозином, ингибиторами ВИЧ-протеазы, дапсоном и др.

Панкреатит проявляется повышением активности панкреатических ферментов и (не всегда) болью в животе, рвотой и повышением температуры тела. Причинами панкреатита могут быть некоторые лекарственные средства, такие как пентамидин, диданозин и ламивудин, или, реже, оппор-

тунистические инфекции, вызванные, например, *Mycobacterium avium-intracellulare* или ЦМВ.

Поражение почек. Развитие нефропатии на начальных стадиях ВИЧ-инфекции необычно, нефропатия более характерна для детей старшего возраста с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции. Причиной нефропатии считается прямое воздействие ВИЧ на эпителий почек. В развитии заболевания могут участвовать такие факторы, как иммунные комплексы, повышенная вязкость крови (вследствие гиперглобулинемии) и нефротоксичность лекарственных средств. Описан широкий диапазон гистологических изменений, включая фокальный гломерулосклероз, сегментарный некротизирующий гломерулонефрит. При фокальном гломерулосклерозе обычно в течение 6–12 мес. наступает почечная недостаточность, однако прочие гистологические изменения у детей могут оставаться стабильными с длительным сохранением функции почек. Наиболее частое проявление поражения почек у детей — нефротический синдром (отеки, гипоальбуминемия, протеинурия и азотемия при нормальном АД). При безуспешности лечения глюкокортикоидами действенным может оказаться циклоспорин. У ряда больных наблюдалась полиурия, олигурия и гематурия.

Кожные проявления. Многие кожные проявления, наблюдаемые у ВИЧ-инфицированных детей, представляют собой воспалительные или инфекционные заболевания, встречающиеся не только при ВИЧ-инфекции. Эти кожные заболевания склонны к большему распространению и хуже поддаются обычным методам лечения, чем у детей без ВИЧ-инфекции. Ранним неспецифическим проявлением ВИЧ-инфекции может оказаться себорейный дерматит или экзема, которые протекают тяжело и не поддаются лечению. Среди ВИЧ-инфицированных распространены рецидивирующий или хронический герпес, опоясывающий лишай, контагиозный моллюск, плоские бородавки, остроконечные кондиломы и кандидозные инфекции, лечение которых порой представляет нелегкую задачу.

Часто встречается также аллергическая лекарственная сыпь, в частности вызванная сульфаниламидами. Как правило, сыпь исчезает после отмены препарата или десенсибилизации. Нередко наблюдается гиперкератоз, сопровождаемый сухостью и шелушением кожи. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции волосы иногда становятся более редкими или развивается облысение.

Болезни крови и злокачественные опухоли. Анемия развивается у 20–70% ВИЧ-инфицированных детей, чаще всего на стадии СПИДа. Причинами анемии могут быть хроническая инфекция, плохое питание, аутоиммунные факторы, состояния, вызванные вирусами (например, гемафагоцитарный синдром, парциальная красноклеточная аплазия, причиной которой служит парвовирус B19), побочное действие лекарственных средств (например, зидовудина). Если анемия сопровождается низким уровнем эритропоэтина, эффективным средством лечения может оказаться подкожное введение рекомбинатного эритропоэтина.

Лейкопения (часто в форме нейтропении) возникает примерно у $^1/_3$ нелеченных детей с ВИЧ-инфекцией. В тех случаях, когда причиной нейтропении служат антитела к нейтрофилам, с успехом применяется ВВИГ. Причиной лейкопении и/или нейтропении могут стать многие препараты, которые используются для лечения или профилактики оппортунистических инфекций (пневмоцистная пневмония, инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare* или ЦМВ, и др.), а также антиретровирусные средства (например, зидовудин). Во многих случаях действенным оказывается подкожное введение Г-КСФ.

Тромбоцитопения диагностируется у 10–20% больных. В одних случаях причиной ее служат циркулирующие иммунные комплексы или антитела к тромбоцитам, в других — токсическое действие лекарственных средств, в третьих — этиология остается неизвестной. У большинства больных временное улучшение дает ВВИГили анти-Rh0(D)-иммуноглобулин. При неэффективности указанных препаратов назначают высокие дозы глюкокортикоидов (30 мг/кг/сут) на 2–3 дня. Антиретровирусная терапия также может вызвать подъем уровня тромбоцитов. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции у детей нередко встречается недостаточность факторов свертывания, например факторов II, VII, IX, которая быстро устраняется приемом витамина K. У нескольких ВИЧ-инфицированных детей была диагностирована новая болезнь тимуса: в переднем средостении имелись характерные многокамерные кисты тимуса, которые не вызывали каких-либо расстройств. При гистологическом исследовании были обнаружены очаговые кистозные изменения, гиперплазия фолликулов, а также диффузная инфильтрация плазмоцитами и гигантскими клетка-

ми. В некоторых случаях наступило самопроизвольное обратное развитие.

В отличие от взрослых у ВИЧ-инфицированных детей злокачественные опухоли встречаются редко, составляя лишь 2% от заболеваний, которые служат диагностическим критерием СПИДа. Чаще всего у детей обнаруживают неходжкинские лимфомы, первичную лимфому ЦНС и лейомиосаркому. Возникновение большинства лимфом и всех лейомиосарком связано с вирусом Эпштейна–Барр. Саркома Капоши, которая вызывается ГВЧ-8 (см. гл. 304), часто встречается у ВИЧ-инфицированных взрослых, но у детей она крайне редка.

Диагностика. У всех детей, чьи матери ВИЧ-инфицированы, на момент рождения определяются антитела к ВИЧ вследствие трансплацентарного перехода материнских антител. У большинства неинфицированных детей материнские антитела исчезают между 6-и и 12-м месяцем после рождения. Поскольку у небольшой части неинфицированных детей антитела к ВИЧ продолжают определяться до 18 мес., присутствие антител к ВИЧ класса IgG не позволяет поставить окончательный диагноз у детей до указанного возраста. Наличие в крови грудного ребенка антител IgA и IgM к ВИЧ свидетельствует об инфекции, поскольку антитела данных классов не проходят сквозь плаценту. Однако количество антител IgA, как правило, становится определимым только к 3–6 мес., что ограничивает применимость данного метода (у 3-месячных детей его чувствительность составляет 50–60%, а у 6-месячных достигает 60–100%). Определение антител IgM к ВИЧ имеет низкую чувствительность и специфичность, а потому в клинической практике не используется. Для постановки диагноза ВИЧ-инфекции у любого ребенка старше 18 мес. требуется повторное обнаружение антител IgG с помощью ИФА; для подтверждения применяют иммуноблоттинг или РИФ.

В настоящее время стало доступно несколько новых методов экспресс-диагностики ВИЧ-инфекции, чувствительность и специфичность которых приближаются к аналогичным показателям стандартного ИФА. Во многих из упомянутых методов анализ проводится в один этап, что позволяет получить результаты в пределах 1–2 ч. Поскольку любой метод, взятый в отдельности, дает большое число ложноположительных результатов, ВОЗ рекомендовала определенные комбинации методов экспресс-диагностики, подтверждающие положительный результат. Если неизвестно, инфицирована беременная или нет, применение методов экспресс-диагностики во время родов или сразу после них позволяет провести консультацию по профилактике ВИЧ-инфекции. У детей первых месяцев жизни существенно более информативны вирусологические методы диагностики, такие как ПЦР с вирусной ДНК или РНК, культивирование ВИЧ; данные методы позволяют поставить окончательный диагноз у большинства детей в возрасте 1–6 мес. К 6-месячному возрасту посев на ВИЧ и/или ПЦР позволяет выявить всех инфицированных детей. В развитых странах предпочтительным вирусологическим методом диагностики служит ПЦР с вирусной ДНК, которая дает положительный результат почти у 40% новорожденных в первые 2 дня жизни и у более 90% детей к 2 нед. жизни. Для ранней диагностики более чувствительным может оказаться определение РНК вируса в плазме, которое выявляет репликацию ВИЧ, но данных по этому методу исследования пока немного. Чувствительность посева приближается к чувствительности ПЦР с ДНК вируса, однако посев дороже и сложнее в техническом отношении, кроме того, результаты посева становятся ясными лишь через 2–4 нед., а ПЦР — через 2–3 сут. Исследование на антиген p24 дешевле, высокоспецифично и легко выполнимо, однако менее чувствительно, чем прочие вирусологические методы диагностики. Исследование на антиген p24 не рекомендуется проводить у детей младше 1 мес. из-за высокой частоты ложноположительных результатов.

Вирусологическое исследование проводят в первые 2 дня жизни, в 1–2 и 4–6 мес.; если желательно раннее начало антиретровирусной терапии, некоторые специалисты рекомендуют проводить его также в возрасте 14 дней, чтобы максимизировать число выявленных больных. Положительный результат вирусологического исследования (т. е. обнаружение ВИЧ с помощью ПЦР, посева или выявление антигена p24) должен быть подтвержден как можно скорее анализом еще одной пробы. Диагноз ВИЧ-инфекции ставят при наличии двух положительных результатов вирусологических исследований различных проб крови.

Новорожденные с отрицательным результатом вирусологического исследования должны быть обследованы повторно через интервалы, приведенные выше. Перинатальное применение зидовудина (для профилактики вертикальной передачи вируса) не

влияет на предсказательную ценность вирусологических исследований, однако воздействует ли назначение беременной более активных комбинаций противовирусных средств (например, включающих ингибиторы ВИЧ-протеазы) на точность вирусологических исследований у ребенка, неизвестно. ВИЧ-инфекцию можно исключить с удовлетворительной точностью, если получено минимум два отрицательных результата вирусологических исследований, выполненных после 1 мес. жизни (причем, по меньшей мере, одно из них — в 4 мес. или позже). У детей старше 6 мес. для исключения ВИЧ-инфекции с удовлетворительной точностью необходимо два отрицательных результата серологических исследований, выполненных с интервалом не менее 1 мес.; при этом должна отсутствовать гипогаммаглобулинемия и клинические признаки ВИЧ-инфекции. Если те же самые условия выполняются у ребенка 18 мес. и старше, об отсутствии ВИЧ-инфекции можно говорить с уверенностью.

Детям, матери которых получали перинатальную профилактику зидовудином, в возрасте 4 нед. исследуют кровь с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Если ВИЧ-инфекция подтверждена или ВИЧ-статус ребенка неизвестен, анализ крови повторяют каждые 1–3 мес., чтобы оценить гематологические эффекты заболевания и его лечения (например, профилактического приема триметоприм/сульфаметоксазола и антиретровирусной терапии). Содержание CD4- и CD8-лимфоцитов определяют в возрасте 1 мес. и 3 мес. Если ребенок ВИЧ-инфицирован или его ВИЧ-статус неясен, содержание CD4- и CD8-лимфоцитов определяют каждые 3 мес. начиная с 6-месячного возраста. Если содержание CD4 лимфоцитов быстро падает, его определяют чаще — каждые 4–6 нед.

Лечение. В настоящее время эрадикация вируса и излечение больного невозможны; лечение лишь надолго подавляет репликацию вируса и удлиняет течение заболевания. При назначении антиретровирусной терапии ребенку учитывают репликацию вируса (т. е. концентрацию вирусной РНК), число или процентное содержание CD4-лимфоцитов и состояние больного. Поскольку по мере появления новых препаратов схемы антиретровирусной терапии меняются, перед ее началом необходимо проконсультироваться со специалистом по лечению ВИЧ-инфекции у детей. В ранних исследованиях использовались одно- или двухкомпонентные схемы лечения, однако все недавние наблюдения доказали преимущества комбинаций трех препаратов и более с вирусологической, иммунологической и клинической точек зрения. Благодаря мониторингу концентрации вирусной РНК в плазме и содержания CD4-лимфоцитов стало возможным проводить рациональные стратегии лечения, чтобы подавить репликацию вируса, а также оценивать эффективность конкретной комбинации препаратов. Антиретровирусная терапия основывается на следующих принципах:

1) если не прерывать репликацию ВИЧ, она приведет к разрушению иммунной системы и развитию СПИДа;
2) концентрация вирусной РНК в плазме позволяет предсказать скорость прогрессирования болезни, а содержание CD4-лимфоцитов отражает риск оппортунистических инфекций и осложнений ВИЧ-инфекции;
3) высокоактивная комбинированная терапия, при которой вирусная РНК в плазме перестает определяться, ограничивает селекцию мутантных вирусов, устойчивых к антиретровирусным средствам. В основном из-за появления устойчивых штаммов не удается в достаточной мере подавить репликацию вируса и замедлить прогрессирование заболевания;
4) лучший способ достичь непрерывного подавления репликации ВИЧ — назначить комбинацию антиретровирусных средств, которые больной не получал ранее; при этом не должно быть перекрестной устойчивости между препаратами, которые больной получал, и теми, которые он получает сейчас;
5) для благоприятного исхода крайне важно соблюдать режим комплексного лечения.

Комбинированная терапия. Антиретровирусные препараты, лицензированные к 2002 г., перечислены в табл. 322.3. Они разделены на категории по способности ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ или ВИЧ-протеазы. Ингибиторы обратной транскриптазы можно разделить на две подгруппы: нуклеозидные (или нуклеотидные) и ненуклеозидные ингибиторы. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы сходны по строению со структурными элементами ДНК, например тимидином, цитозином. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы встраиваются в ДНК и прерывают присоединение других нуклеозидов, т. е. останавливают синтез вирусной ДНК. Анало-

ги тимидина (ставудин [d4T] и зидовудин [ZDV]) в более высоких концентрациях обнаруживаются в активированных или делящихся клетках, а нетимидиновые аналоги (диданозин [ddI], ламивудин [3TC] и дидезоксицитидин) более активны в покоящихся клетках [ddC]. Считается, что в активированных клетках образуется более 99% вирионов ВИЧ. Покоящиеся клетки продуцируют менее 1% вирионов, однако данные клетки служат резервуаром ВИЧ. Подавление репликации как в активированных, так и в покоящихся клетках считается важным компонентом длительного сдерживания вируса. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин и эфавиренз) действую по другому механизму, чем нуклеозидные ингибиторы. Ненуклеозидные ингибиторы прикрепляются к обратной транскриптазе и ограничивают ее подвижность, что снижает активность данного фермента. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир, нелфинавир, саквинавир) — высокоактивные лекарственные средства, которые действуют на следующем этапе жизненного цикла вируса. Ингибиторы ВИЧ-протеазы связываются с участком, в котором длинные вирусные полипептиды расщепляются на отдельные, зрелые и функционирующие белки сердцевины вируса; из последних строятся вирионы.

Хотя основным местом репликации вируса служит лимфоидная ткань, вирионы могут сохраняться в органах, защищенных гистогематическими барьерами, таких как ЦНС; сохранившиеся вирионы дают начало местной инфекции или рецидиву. Плохое проникновение лекарственных средств в такие органы может привести к устойчивости. Данные о проникновении противовирусных средств в ЦНС ограничены, однако зидовудин, ставудин и ламивудин, по-видимому, создают в ЦНС концентрацию, ингибирующую вирус. Индинавир и невирапин тоже проникают в ЦНС, однако другие ингибиторы ВИЧ-протеазы активно выводятся из ЦНС, что ограничивает их эффективность.

Для максимального подавления вирусной репликации лечение должно быть направлено на различные моменты жизненного цикла вируса и стадии активации клеток, а лекарственные средства должны проникать во все ткани. Доказано, что комбинация трех препаратов, например двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (тимидинового и нетимидинового, чтобы подавить репликацию как в активных, так и покоящихся клетках) и ингибитора ВИЧ-протеазы или ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы, вызывает длительную супрессию вируса у детей и взрослых. В качестве альтернативных режимов рекомендуются три ненуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (например, абакавир, зидовудин и ламивудин) либо лопинавир/ритонавир в комбинации с двумя ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы или одним нуклеозидным и одним ненуклеозидным ингибитором. В особых случаях (например, если больной скорее всего не будет соблюдать сложный режим лечения либо больной или его семья предпочитают альтернативный режим) можно использовать менее активные комбинации, хотя они и далеки от идеала. К ним относятся, например, комбинации двух нуклеозидных ингибиторов: ритонавира со ставудином, ампренавира с абакавиром. Некоторые комбинации повышают риск побочных эффектов (см. табл. 322.3), кроме того, между многими антиретровирусными средствами существуют сложные взаимодействия. Большинство ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов ВИЧ-протеазы индуцирует либо ингибирует систему цитохрома P450. Наибольшее число серьезных лекарственных взаимодействий дают ингибиторы ВИЧ-протеазы; в частности, они взаимодействуют с блокаторами H_1-рецепторов, лишенными выраженного седативного действия, психотропными, сосудосуживающими, антимикобактериальными, сердечно-сосудистыми, аналгезирующими и желудочно-кишечными (например, цизаприд) средствами. Всякий раз, когда к антиретровирусному лечению (особенно включающему ингибитор ВИЧ-протеазы) добавляется новый препарат, необходимо проконсультироваться с фармацевтом или специалистом по ВИЧ-инфекции относительно лекарственных взаимодействий. В последнее время стали использовать ингибирующее действие ритонавира (ингибитор ВИЧ-протеазы) на систему P450: малые дозы этого препарата стали добавлять к другим ингибиторам ВИЧ-протеазы (например, лопинавир, индинавир, саквинавир), чтобы замедлить их метаболизм системой P450 и улучшить фармакокинетический профиль. В результате удается получить более действенные концентрации препаратов при ослабленной токсичности и меньшей частоте приема.

Соблюдение режима лечения. Прежде чем решить вопрос о начале лечения, необходимо оце-

Таблица 322.3

Антиретровирусные средства, доступные в 2003 г., и некоторые их побочные эффекты

Средство	Побочные эффекты[1]	
	Наиболее частые	Необычные
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы[2]		
Абакавир (ABC)	Желудочно-кишечные расстройства, головная боль, сыпь	Аллергические реакции, панкреатит
Диданозин (ddI)	Желудочно-кишечные расстройства, боль в животе	Периферическая невропатия, панкреатит, лактат-ацидоз
Ламивудин (3CT)	Головная боль, утомляемость, желудочно-кишечные расстройства, сыпь	Панкреатит, периферическая невропатия, нейтропения, лактат-ацидоз
Ставудин (d4T)	Головная боль, желудочно-кишечные расстройства	Сыпь, периферическая невропатия, панкреатит, лактат-ацидоз
Тенофавир (TNF)	Жалобы на дискомфорт в животе, астения, головная боль	Гепатомегалия, лактат-ацидоз, костные аномалии
Зальцитабин (ddC)	Желудочно-кишечные расстройства, головная боль, недомогание	Панкреатит, язвы полости рта или пищевода, периферическая невропатия, лактат-ацидоз
Зидовудин (ZDV)	Анемия, гранулоцитопения, головная боль	Гепатотоксичность, миопатия, лактат-ацидоз
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Делавирдин[4] (DLV)	Сыпь, жалобы на дискомфорт в животе, головная боль, утомляемость	Боль в животе, головная боль, утомляемость
Эфавиренз (EFV)	Сыпь, нарушения ЦНС	Гепатотоксичность, панкреатит
Невирапин[4] (NVP)	Сыпь, жалобы на дискомфорт в животе, головная боль, утомляемость	Гепатотоксичность, аллергические реакции
Ингибиторы ВИЧ-протеазы[3]		
Ампренавир (APV)	Желудочно-кишечные расстройства, сыпь	Пероральные парестезии, головная боль
Индинавир[4] (IDV)	Желудочно-кишечные расстройства, гипербилирубинемия	Почечнокаменная болезнь, головокружение
Лопинавир[5] (LPV)	Желудочно-кишечные расстройства, головная боль, астения	Сыпь, гепатотоксичность
Нелфинавир[4] (NFV)	Диарея, боль в животе	Астения, сыпь, утяжеление хронического заболевания печени
Ритонавир[4] (RTV)	Желудочно-кишечные расстройства, боль в животе, потеря аппетита, головная боль	Повышение активности трансаминаз, пероральные парестезии, гепатотоксичность
Саквинавир[4] (SQV)	Диарея, боль в животе, головная боль, тошнота	Утяжеление хронического заболевания печени, пероральные парестезии, сыпь

[1] Перечислены не все побочные эффекты. См. вкладыши к упаковкам.

[2] Для подростков и взрослых выпускаются комбинации зидовудина с ламивудином (комбивир), а также зидовудина, ламивудина и абакавира (тризивир).

[3] Все ингибиторы ВИЧ-протеазы могут вызывать гипергликемию, сахарный диабет, липодистрофию, гемолитическую анемию и спонтанные кровотечения у больных гемофилией.

[4] Выраженное взаимодействие с другими средствами, которое может угрожать жизни.

[5] Всегда назначают в сочетании с низкими дозами ритонавира.

нить, насколько больной будет соблюдать предписанный режим. Многочисленные исследования показали, что для успешного снижения концентрации вирусной РНК больной должен вовремя принимать более 80–90% доз препаратов. Кроме того, неточное соблюдение режима ведет к тому, что концентрации лекарственных средств падают ниже терапевтических и чаще возникают резистентные штаммы, особенно это касается ингибиторов ВИЧ-протеазы и ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы. При комбинированной антиретровирусной терапии необходим многократный ежедневный прием препаратов, которые часто имеют неприятный вкус; такое лечение требует высокой дисциплинированности как медицинского работника, так и ребенка, поэтому в принятии решения

о начале лечения обязательно должна участвовать семья. Важное значение для успешной антиретровирусной терапии имеют интенсивное обучение с упором на взаимосвязи соблюдения режима приема и подавления репликации вируса, практическое обучение приему лекарств, частые посещения медработником и выполнение обязательств между врачом и больным.

Начало лечения. Дети с симптомами ВИЧ-инфекции (клинические категории A, B или C) или с признаками иммуносупрессии (категории иммунного статуса 2 или 3) должны получать антиретровирусную терапию независимо от возраста и концентрации вирусной РНК в плазме. У детей до 1 года высок риск прогрессирования, а данные иммунологического и вирусологического исследований, позволяющие предсказать быстрое развитие заболевания, менее надежны, чем у детей более старшего возраста. Следовательно, грудные дети должны получать антиретровирусные препараты с того момента, как будет подтвержден диагноз ВИЧ-инфекции, независимо от клинического и иммунного статуса, а также концентрации вирусной РНК в плазме. Лечение, начатое в возрасте до 3 мес., позволяет более успешно сдерживать ВИЧ-инфекцию, чем начатое после этого возраста.

Многие специалисты склонны начинать лечение детей старше 1 года с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, чтобы предупредить развитие иммуносупрессии. Однако при сомнениях в четком выполнении назначений, безопасности антиретровирусной терапии и продолжительности ее действия некоторые врачи откладывают начало лечения у детей старше 1 года с нормальным иммунитетом и низкой концентрацией вирусной РНК (< 50 000 копий/мл), поскольку у таких детей риск прогрессирования низок. За данными детьми наблюдают, а при возникновении клинических и лабораторных признаков прогрессирования начинают лечение.

Дозирование. Данные о дозировках антиретровирусных препаратов у новорожденных часто ограничены. Из-за незрелости печени у недоношенных детей нередко приходится увеличивать интервал между приемами тех препаратов, которые метаболизируются главным образом в печени путем глюкуронидации.

При выборе доз у подростков следует руководствоваться стадией полового созревания по Таннеру, а не возрастом. В начале полового созревания (стадии I, II и III по Таннеру) используются педиатрические дозы, а в конце полового созревания (стадии IV и V) — дозы для взрослых.

Изменение антиретровирусной терапии. Схему лечения следует менять тогда, когда она признана неэффективной (рост концентрации вирусной РНК, снижение числа CD4-лимфоцитов, клинические признаки прогрессирования). Еще одна причина для изменения схемы — развитие побочных эффектов или непереносимость. Если принято решение о смене схемы лечения, следует повторно оценить, насколько больной и его семья соблюдают режим лечения. При выборе новых препаратов необходимо учитывать перекрестную резистентность. Кроме того, у некоторых больных с признаками ухудшения состояния число CD4-лимфоцитов может оставаться повышенным (*противоречивая реакция на лечение*). Вот некоторые причины противоречивой реакции на лечение: сниженная репликационная способность устойчивого вируса и аутоиммунизация с повышением числа цитотоксических Т-лимфоцитов. В идеале должны быть заменены все препараты. Однако во многих случаях это невозможно (например, из-за лечения антиретровирусными препаратами в прошлом, непереносимости, токсичности), поэтому необходимо заменить, по меньшей мере, два препарата. Если больному с противоречивой реакцией на лечение нельзя назначить схему, которая может снизить концентрацию вирусной РНК, следует продолжать текущий режим, чтобы максимизировать клинический и иммунный ответ на него.

Наблюдение за больными. У детей, получающих антиретровирусную терапию, регулярно определяют концентрацию вирусной РНК и количество CD4-лимфоцитов, а также проводят физикальное обследование. Начальной реакции на лечение (т. е. снижение концентрации вирусной РНК по меньшей мере в 5 раз [0,7 $\log_{10}$]) необходимо добиться в пределах 4 нед. от начала антиретровирусной терапии. Максимальная реакция на лечение обычно развивается в течение 12–16 нед. Таким образом, концентрацию вирусной РНК необходимо определить через 4 нед. и 3–4 мес. от начала лечения. Когда достигнута оптимальная реакция на лечение, концентрацию вирусной РНК следует измерять не реже 1 раза в 3–6 мес. Если реакция неудовлетворительная, перед принятием решения о смене лечения необходимо еще раз определить концентрацию вирусной РНК, чтобы верифицировать результат. Количество CD4-лимфоцитов

реагирует на успешное лечение более медленно, поэтому его определяют реже (каждые 3–4 мес.). За развитием побочных эффектов наиболее пристально наблюдают в первые 8–12 нед., и если клинических и лабораторных признаков токсичности не обнаружено, повторные исследования достаточно проводить 1 раз в 2–3 мес. Некоторые побочные эффекты вызывали наибольшие сомнения относительно использования антиретровирусных средств, особенно ингибиторов ВИЧ-протеазы. Упомянутые побочные эффекты включают липодистрофию (перераспределение жирового слоя, повышение концентрации холестерина и триглицеридов), нарушение толерантности к глюкозе, лактат-ацидоз и жировую дистрофию печени с выраженной гепатомегалией.

Устойчивость к антиретровирусной терапии. Высокая частота мутаций ВИЧ (главным образом, из-за отсутствия механизма коррекции ошибок) значительно ухудшает результаты антиретровирусной терапии. Неспособность уменьшить число копий вирусной РНК ниже 50 копий/мл повышает риск развития устойчивости. Последние данные свидетельствуют, что даже при эффективном лечении репликация вируса подавляется не полностью и что в латентных клеточных резервуарах продолжается транскрипция ВИЧ и эволюция его оболочки. Накопление мутаций, придающих устойчивость, все сильнее снижает действенность антиретровирусной терапии и затрудняет выбор новых схем лечения. Определение лекарственной устойчивости при обдумывании новых схем лечения быстро становится стандартом. Существует два типа анализа: *фенотипический анализ*, в котором измеряется чувствительность вируса к различным концентрациям препарата, и *генотипический анализ*, который предсказывает чувствительность вируса по мутациям, выявленным в геноме ВИЧ, выделенного от больного. В нескольких исследованиях был показан больший успех схем лечения, которые формировались на основе генотипического или фенотипического анализа.

Симптоматическое лечение. Симптоматическое лечение значительно повышало качество жизни и выживаемость ВИЧ-инфицированных детей еще до того, как стали доступны новые антиретровирусные средства. Для успеха лечения желателен коллегиальный подход. Пристальное внимание уделяют питательному статусу, который часто неудовлетворительный; чтобы достигнуть адекватного поступления калорий и белка, может потребоваться активное вмешательство (например, кормление через назогастральный или желудочный зонд, парентеральное питание). Часто встречаются болезненные изменения полости рта и глотки, а также кариес, которые затрудняют жевание и глотание. Необходимо способствовать стоматологическим осмотрам и соблюдению гигиены полости рта. Регулярно оценивают развитие и при необходимости создают условия для лечебной гимнастики, трудотерапии и/или занятий с логопедом. Бывает нелегко понять, что ребенок младшего возраста страдает от боли. Следует использовать эффективные фармацевтические и нефармацевтические способы борьбы с болью, особенно в терминальной стадии болезни.

Всем ВИЧ-инфицированным детям, а также детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей, показана иммунизация по обычному календарю прививок. В большинстве случаев противопоказаны живая полиомиелитная вакцина и живые бактериальные вакцины, например БЦЖ (рис. 322.2). Детям с категорией 1 и 2 иммунного статуса показаны вакцины против ветряной оспы, а также вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи; детям с тяжелой иммуносупрессией (категория 3) обе вакцины противопоказаны. Следует заметить, что иммунизация не всегда обеспечивает невосприимчивость, о чем свидетельствуют вспышки кори и коклюша у иммунизированных детей с ВИЧ-инфекцией.

Неотъемлемой частью ухода за ВИЧ-инфицированными детьми является химиопрофилактика. Химиопрофилактика, независимо от содержания CD4-лимфоцитов, показана всем детям от 6 мес. до 1 года, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей, либо с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции (см. табл. 322.3). У детей старше 1 года вопрос о химиопрофилактике решают в зависимости от содержания CD4-лимфоцитов (табл. 322.4). Наилучшая схема химиопрофилактики следующая: 150/750 мг/м^2/сут триметоприм/сульфаметоксазола в 1–2 приема 3 дня в неделю. При легких аллергических реакциях (например, сыпь) с успехом применяют десенсибилизацию, которая позволяет продолжить профилактический прием этого препарата. При тяжелых побочных реакциях на триметоприм/сульфаметоксазол используют альтернативные схемы, включающие дапсон, атоваквон либо пентамидин (в виде аэрозоля или препарата для внутривенного введения).

Вакцина	Рождение	1 мес.	2 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	24 мес.	4–6 лет	11–12 лет	14–16 лет
Корь, эпидемический паротит и краснуха[1]						MMR[4]				MMR[4]		
Грипп					Против гриппа[2]							
Пневмококк			PCV	PCV	PCV	PCV					PPV[3]	
Varicella						Против вируса varicella-zoster[4]						
Гепатит А									Против гепатита А[5]			

[1] См. текст.
[2] Ревакцинацию рекомендуется проводить ежегодно.
[3] Ревакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной каждые 5 лет.
[4] Противопоказана детям со СПИДом, а также с категорией 3 иммунного статуса (см. табл. 322.1).
[5] Рекомендуется всем ВИЧ-инфицированным детям.

Рис. 322.2. Календарь прививок для ВИЧ-инфицированных детей:
MMR — вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи; *PCV* — пневмококковая конъюгированная вакцина; *PPV* — пневмококковая полисахаридная вакцина

Таблица 322.4

Возрастные рекомендации по профилактике пневмоцистной пневмонии и определению числа CD4-клеток у детей, инфицированных ВИЧ или родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей

ВИЧ-статус, возраст	Профилактика пневмоцистной пневмонии	Определение числа CD4-клеток
Рожден от ВИЧ-инфицированной матери, возраст менее 4–6 нед.	Нет	1 мес.
От 4–6 нед. до 4 мес. или ребенок 4–12 мес., рожденный от ВИЧ-инфицированной матери	Да	1 мес.
ВИЧ-инфицирован или статус неопределенный	Да	6, 9 и 12 мес.
ВИЧ-инфекция исключена[1]	Нет	Нет
ВИЧ-инфицирован, возраст 1–5 лет	Да, если CD4 клеток меньше <500/мкл или <15 %[3,4]	Каждые 3–4 мес.[2]
ВИЧ-инфицирован, возраст 6–12 лет	Да, если CD4 клетки составляют <200/мкл или <15 %[4]	Каждые 3–4 мес.[2]

Centers for Disease Control and Prevention. 1995 revised guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMWR 1995; 44(RR–4): 1–18.

[1] Два и более исследования на ВИЧ (например, посев или ПЦР) дали отрицательный результат, причем оба из них проведены в возрасте ≥ 1 мес., одно — в возрасте ≥ 4 мес., либо получены отрицательные результаты двух или более исследований на антитела к ВИЧ класса IgG у ребенка старше 6 мес. и у него отсутствуют клинические проявления ВИЧ-инфекции.

[2] Детям, у которых число или процентное содержание CD4-клеток достигли порога, при котором показана профилактика пневмоцистной пневмонии, рекомендуется более частое определение (например, ежемесячное).

[3] Профилактика должна продолжаться у детей 1–2 лет, получающих профилактику против пневмоцистной пневмонии, которые в возрасте до 12 мес. и у которых число или процентное содержание CD4-клеток составляли соответственно < 750/мкл или < 15 %.

[4] При наличии других факторов риска пневмоцистной пневмонии, например при быстром снижении содержания CD4-клеток у детей с состояниями, относящимися к категории С, вопрос о профилактике решается индивидуально. Дети, болевшие пневмоцистной пневмонией, должны получать профилактику пожизненно.

Профилактика инфекций, вызываемых *Mycobacterium avium-intracellulare*, показана при выраженной иммуносупрессии, например при содержании CD4-лимфоцитов <500 клеток/мкл у детей младше 1 года, < 75 клеток/мкл у детей от 1 года до 6 лет и <50 клеток/мкл у детей старше 6 лет. Препаратами выбора служат кларитромицин (по 7,5 мг/кг 2 раза в сутки внутрь) или азитромицин (20 мг/кг 1 раз в неделю внутрь или 5 мг/кг ежедневно внутрь).

Первичную профилактику оппортунистических инфекций можно прекратить при длительном (более 6 мес.) восстановлении параметров иммунитета на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии. При длительном восстановлении параметров иммунитета иногда можно прекратить даже вторичную профилактику у детей, перенесших оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония или инфекции, вызванные *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Некоторые специалисты для предупреждения тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных детей рекомендуют ВВИГ. Показания: 1) по меньшей мере две документально подтвержденные тяжелые бактериальные инфекции в течение 1 года; 2) неспособность вырабатывать антигенспецифические антитела, подтвержденная лабораторно; 3) гипогаммаглобулинемия. Иммуноглобулин вводят по 400 мг/кг каждые 4 нед.

Всем ВИЧ-инфицированным детям выполняют пробу Манту (5 туберкулиновых единиц очищенного туберкулина) в возрасте 1 год и повторяют ее каждые 2 года. Если ребенок тесно контактирует с больным туберкулезом, пробы повторяют ежегодно. Чтобы снизить частоту прочих инфекций, родителям разъясняют следующее: 1) необходимо тщательно мыть руки; 2) следует избегать сырой или недостаточно термически обработанной пищи (профилактика сальмонеллеза); 3) нельзя пить воду из рек и озер, а также купаться в них, необходимо избегать контакта с молодняком сельскохозяйственных животных (профилактика криптоспоридиоза); 4) опасно играть с животными (профилактика заражения токсоплазмозом и бартонеллезом от кошек, сальмонеллезом от рептилий).

Поскольку данные рекомендации часто меняются, врачи, которые организуют помощь ВИЧ-инфицированным детям или детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, должны периодически консультироваться со специалистами по ВИЧ-инфекции у детей.

Прогноз. Расширение знаний о патогенезе ВИЧ-инфекции у детей и доступность более действенных антиретровирусных средств существенно улучшили прогноз. В развитых странах, где ранняя диагностика ведет к быстрому началу антиретровирусной терапии, снизились прогрессирование болезни и смертность. ВИЧ-инфицированные дети стали жить дольше, а качество их жизни улучшилось. В целом из отдельных показателей наибольшую прогностическую значимость имеет концентрация вирусной РНК в плазме, однако не существует порогового значения, превышение которого позволяет предсказать быстрое прогрессирование. Тем не менее случаи быстрого прогрессирования у грудных детей с концентрацией вирусной РНК < 100 000 копий/мл необычны. Длительно существующая высокая концентрация вирусной РНК (> 100 000 копий/мл) связана с повышенным риском прогрессирования заболевания и смерти. Еще один прогностический показатель — процентное содержание CD4-лимфоцитов (если оно менее 15%, летальность повышается). Чтобы определить прогноз более точно, рекомендуется оценивать оба показателя: и процентное содержание CD4-лимфоцитов, и концентрацию вирусной РНК в плазме.

В развивающихся странах, где антиретровирусная терапия и современные диагностические тесты мало распространены, для предсказания прогрессирования ВИЧ-инфекции может применяться клиническая классификация. Предлагаемая клиническая классификация очень похожа на пересмотренную классификацию Центра по контролю заболеваемости (1994 г.). Наихудший прогноз у детей с оппортунистическими инфекциями (например, пневмоцистная пневмония, инфекция, вызванная *Mycobacterium avium-intracellulare*), энцефалопатией или кахексией: 75% из них умирает до 3-летнего возраста. На плохой прогноз также указывают упорная лихорадка и/или кандидоз полости рта, тяжелые бактериальные инфекции (менингит, пневмония, сепсис и т. д.), гепатит, упорная анемия (гемоглобин < 80 г/л) и/или тромбоцитопения (< 100 000/мкл); более 30% таких детей умирает до 3-летнего возраста. Напротив, лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, лимфоидная интерстициальная пневмония и паротит свидетельствуют о более хорошем прогнозе.

Профилактика. Перинатальную передачу ВИЧ можно прервать с помощью химиопрофилактики зидовудином. Начиная с 4-й недели беременности женщине назначают по 100 мг зидовудина 5 раз в сутки внутрь; во время родов сначала внутривенно вводят 2 мг/кг зидовудина (насыщающую дозу), затем по 1 мг/кг/ч внутривенно. Новорожденному назначают по 2 мг/кг зидовудина каждые 6 ч внутрь. Документально доказано, что в развитых странах такая химиопрофилактика уменьшила частоту перинатального заражения ВИЧ-1 ниже 8%. Побочные эффекты зидовудина и у матери, и у ребенка выражены минимально. Хотя первоначально упомянутая химиопрофилактика проводилась нелеченным, иммунно-интактным женщинам без симптомов ВИЧ-инфекции, эпидемиологические данные подтвердили ее эффективность и у женщин, ранее получавших зидовудин, с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, низким содержанием CD4-лимфоцитов. Если трехкомпонентная химиопрофилактика зидовидином сочеталась с высокоактивной антиретровирусной терапией беременной, частота перинатальной передачи ВИЧ составила всего 2%, даже у женщин с поздними стадиями инфекции, вызванной ВИЧ-1. Хотя вышеупомянутая схема и эффективна, она сложная и дорогостоящая. Более короткая, простая и дешевая, но вместе с тем эффективная (снижение частоты заражения почти на 50%) схема заключается в приеме 300 мг зидовудина начиная с 36-й недели беременности и по 300 мг каждые 3 ч во время родов. Эту схему можно использовать, когда длительную схему химиопрофилактики трудно осуществить. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что 6-недельное профилактическое назначение зидовудина новорожденным (если химиопрофилактика начинается как можно раньше, предпочтительно в первые 12–24 ч после рождения) существенно снижает частоту заражения ВИЧ, даже если их матери не получали никакой антиретровирусной терапии ни во время беременности, ни во время родов. Доношенные новорожденные должны получать по 2 мг/кг зидовудина каждые 6 ч в течение 6 нед. У недоношенных в первые 2 нед. доза составляет 1,5 мг/кг внутрь или внутривенно каждые 12 ч, затем ее повышают до 2 мг/кг каждые 8 ч.

Невирапин, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, обладает длительным периодом полувыведения, поэтому его предложили назначать однократно роженице и однократно новорожденному в первые 48–72 ч. Клиническое испытание показало, что в Африке данная схема снизила частоту перинатального заражения на 50%, следовательно, она является простой и высокорентабельной для развивающихся стран. У небеременных для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1, применяются более эффективные препараты, чем зидовудин; роль данных препаратов в профилактике перинатальной передачи инфекции изучается. Выбор антиретровирусных препаратов для беременной представляет трудную задачу и требует координированных усилий специалиста по ВИЧ-инфекции и акушера. Тем не менее в любые схемы перинатальной профилактики целесообразно включать зидовудин, поскольку это единственный препарат с доказанной способностью предотвращать перинатальную передачу ВИЧ.

В настоящее время стало ясно, что риск перинатального заражения ВИЧ можно сократить путем лечения беременных — это неотразимый аргумент в пользу пренатальной диагностики инфекции, вызванной ВИЧ-1. Невозможно переоценить пользу лечения, как для здоровья матери, так и для профилактики заражения ребенка. Благодаря рекомендации проводить со всеми беременными беседу о ВИЧ-1 и обследовать их (с их согласия) на эту инфекцию во многих районах США число новых случаев инфекции резко снизилось. Консультирование и обследование только беременных из групп риска приводят к тому, что значительное число женщин получает медицинскую помощь не в полном объеме. Если беременная не обследовалась на ВИЧ, можно провести экспресс-исследование на антитела к ВИЧ во время родов или в первый день жизни ребенка, что позволяет охватить перинатальной профилактикой детей из дополнительной группы риска.

Профилактика заражения ВИЧ половым путем заключается в избегании обмена биожидкостями. Неотъемлемой частью программ по предотвращению ЗППП у подростков, живущих половой жизнь, должно стать использование презервативов. Многие из подростков, инфицированных ВИЧ-1, вступают в половые сношения без применения презервативов с более старшими партнерами или с множеством партнеров либо употребляют наркотики. Крайне важно научить старшеклассников избегать факторов риска, причем такое обучение должно проводиться до начала половой жизни.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and medical treatment of the HIV-exposed infant. Pediatrics 1997; 99: 909–17.

Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43: 1–10.

Centers for Disease Control and Prevention. 1995 Revised guidelines for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. MMWR 1995; 44(RR–4): 1–18.

Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. MMWR 2001; 50: 1–110.

Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR 2001; 50: 1–20.

Clapham P. R., McKnight A. HIV-1 receptors and cell tropism. Br Med Bull 2001; 58: 43–59.

Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-infected adults and adolescents, 2000. HIV/AIDS Treatment Information Service (ATIS) website at www.aidsinfo.nih.gov

Emini E. A. (ed.) The Human Immunodeficiency Virus: Biology, Immunology, and Therapy. — Princeton, NJ: Princeton University Press, 2002.

Foster G., Williamson J. A review of current literature on the impact of HIV/AIDS on children in sub-Saharan Africa. AIDS 2000; 14: 275–84.

Goulder P. J. R., Jeena P., Tudor-Williams G. Paediatric HIV infection: Correlates of protective immunity and global perspectives in prevention and management. Br Med Bull 2001; 58: 89–108.

National Pediatric and Family HTV Resource Center (NPHRC) and Health Resources and Services Administration (HRSA). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, 2001. (Available at www.aidsinfo.nih.gov)

U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV.1 transmission in the United States, 2002. MMWR 2002; 51(RR–18): 1–38.

U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). 1999 USPCH/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48(RR–10): 1–59. (Available at www.aidsinfo.nih.gov)

Глава 323

Т-лимфотропный вирус человека типов 1 и 2

Хол Б. Дженсон (Hal B. Jenson)

Т-лимфотропный вирус человека относится к подсемейству *Oncovirinae*, которое входит в семейство ретровирусов. Выделяют два типа Т-лимфотропного вируса человека — I и II (HTLV-I и HTLV-II). Данные вирусы содержат одноцепочечную РНК, кодирующую обратную транскриптазу — РНК-зависимую ДНК-полимеразу, которая создает двухцепочечную копию ДНК на основе одноцепочечной вирусной РНК. Кольцевая ДНК затем транспортируется в ядро, где интегрируется в хромосомную ДНК с образованием провируса, что позволяет ускользнуть от обычных механизмов иммунного надзора и создать пожизненную инфекцию. Оба типа Т-лимфотропного вируса человека вызывают трансформацию лимфоцитов *in vitro*, их геномы гомологичны приблизительно на 65%. Серологические методы, применявшиеся в ранних эпидемиологических исследованиях, не позволяли различить эти два типа вирусов, в отличие от появившихся позднее иммуноблоттинга и ПЦР.

Эпидемиология и клинические проявления. Т-лимфотропный вирус человека типа I стал первым ретровирусом человека, который был связан со злокачественной опухолью — *Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых*. Помимо злокачественных опухолей Т-лимфотропный вирус человека типа I (HTLV-I) также вызывает нейродегенеративное заболевание — *HTLV-I-ассоциируемую миелопатию*, также известную как *тропический спастический парапарез*. Географическая распространенность Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и тропического спастического парапареза сходна. Т-лимфотропный вирус человека типа I распространен на юге Японии (антитела к нему обнаружены у более 25% взрослых), в Азии, некоторых районах Карибского бассейна, Западной, Экваториальной и Южной Африки, а также в Центральной и Южной Америке. Внутри небольших географических регионов существуют микрогруппы штаммов с выраженными отличиями. Распространенность антител и к I, и ко II типу вируса среди населения США в целом одинакова и составляет 0,01%; с возрастом она увели-

чивается. Инфекция, вызываемая Т-лимфотропным вирусом человека типа I, сильнее всего коррелирует с рождением от выходца из вышеупомянутых областей Японии или Карибского бассейна и с половыми контактами с этими лицами. Данная инфекция чаще встречается у женщин, а также у афро- и латиноамериканцев. Инфекция, вызываемая Т-лимфотропным вирусом человека типа II, коррелирует с инъекционной наркоманией. В одном исследовании наркоманов США распространенность данной инфекции составила 18%, она часто сочеталась с инфекцией, вызываемой Т-лимфотропным вирусом человека типа I, и ВИЧ-инфекцией.

Т-лимфотропный вирус человека типов I и II передается вместе с клетками при половом сношении, а также с препаратами крови, парентерально вводимыми наркотиками; доказана перинатальная передача, обычно с грудным молоком. Исследования в Японии показали, что заражаются примерно 25% детей, рожденных от инфицированных матерей, и что у более 90% детей, инфицированных Т-лимфотропным вирусом человека типа I, инфицированы матери. Выше уже говорилось, что перинатальное заражение Т-лимфотропным вирусом человека типа I происходит, в основном, при грудном вскармливании; если грудное вскармливание продолжается более 6 мес., риск заражения увеличивается втрое. Внутриутробным заражением и заражением во время родов, по-видимому, обусловлено менее 5% случаев вертикальной передачи вируса. Т-лимфотропный вирус человека типа II тоже может передаваться с грудным молоком, однако частота передачи ниже — примерно 14%.

Т-клеточный лейкоз/лимфома. Заболеваемость Т-клеточным лейкозом/лимфомой достигает максимума в возрасте приблизительно 50 лет, что подчеркивает длительный латентный период инфекции, вызванной Т-лимфотропным вирусом человека типа I. Риск Т-клеточного лейкоза/лимфомы у людей, инфицированных Т-лимфотропным вирусом человека типа I, остается повышенным, даже если они переезжают в местность с низкой распространенностью данного вируса. Риск возникновения Т-клеточного лейкоза/лимфомы в течение жизни у этих лиц составляет 2–4%. Т-лимфотропный вирус человека типа I заражает CD4-лимфоциты и вызывает целый ряд заболеваний — от бессимптомной лимфопролиферации, которая примерно в 50% случаев разрешается самопроизвольно, до хронического лейкоза, лимфомы или острого Т-клеточного лейкоза взрослых. В большинстве случаев Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых имеется моноклональная интеграция провируса в геном клетки. Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых проявляется гиперкальциемией, очаговым остеолизом, увеличением лимфатических узлов (кроме средостенных), гепатомегалией, спленомегалией, кожными очагами опухолевого роста и оппортунистическими инфекциями. Лейкоз сопровождается появлением в крови атипичных лимфоцитов с дольчатыми ядрами; опухолевые клетки несут на себе маркеры зрелых Т-лимфоцитов. Химиотерапия не приводит к излечению, болезнь часто рецидивирует, а средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет 11 мес.

Последовательности гена *tax* Т-лимфотропного вируса человека типа I была обнаружена в очагах грибовидного микоза, в Т-клеточной лимфоме, характеризовавшейся пролиферацией атипичных лимфоцитов преимущественно в коже. Возраст большинства больных был средним, они обращались по поводу диффузных гипопигментированных пятен и бляшек. Грибовидный микоз может вызываться Т-лимфотропным вирусом человека типа I или близкородственным вирусом.

Миелопатия. Тропический спастический парапарез развивается менее чем у 1% лиц, инфицированных Т-лимфотропным вирусом человека типа I. Обычно болезнь возникает исподволь в среднем возрасте и характеризуется медленно прогрессирующей дегенерацией кортикоспинальных путей и, в меньшей степени, нарушениями чувствительности. Примерно 50% больных тропическим спастическим парапарезом инфицирована Т-лимфотропным вирусом человека типа I; прочие предполагаемые причины включают хроническую интоксикацию гликозидами синильной кислоты вследствие употребления в пищу маниоки, а также недостаток аминокислот в питании.

Тропический спастический парапарез чаще поражает женщин, чем мужчин; период от заражения Т-лимфотропным вирусом человека типа I до появления симптомов короче, чем при Т-клеточном лейкозе/лимфоме взрослых (соответственно 1–4 и 40–60 лет). Клинические проявления включают необратимое нарастание спастичности или слабости ног, боль в нижней части спины, гиперрефлексию ног, появление рефлекса Бабинского. Возможно нарушение функции мочевого пузыря и кишечника. У мужчин развивается импотенция. У некоторых больных появляются дизестезии ног, снижается вибрационная и болевая чувствитель-

ность. Функция и чувствительность рук, функция черепных нервов и когнитивная функция обычно не нарушаются. В СМЖ может слегка повышаться концентрация белка, возможен также легкий моноцитарный плеоцитоз. При КТ и МРТ патологии не обнаруживается либо в белом веществе выявляются перивентрикулярные очаги. Улучшение в некоторых случаях приносят глюкокортикоиды или синтетический андроген даназол.

Т-клеточный лимфотропный вирус человека типа II первоначально был выделен от больных волосатоклеточным лейкозом, однако у большинства этих больных антитела к данному вирусу не обнаруживаются. Изредка Т-клеточный лимфотропный вирус человека типа II выделяется от больных лейкозами или миелопатиями, напоминающими тропический спастический парапарез. Доказательств связи вируса типа II с конкретными заболеваниями человека очень мало.

Профилактика. Обязательная проверка всех препаратов крови на антитела к Т-клеточному лимфотропному вирусу человека типа I (с использованием лизата вируса) введена в США с 1988 г., однако при этом пропускалось 30–58% инфекций, вызываемых вирусом типа II. Комбинированная проверка на антитела к Т-клеточному лимфотропному вирусу человека типов I и II началась с 1997 г. В развивающихся странах эффективной мерой по прерыванию передачи вируса оказалось искусственное вскармливание детей, чьи матери инфицированы Т-клеточным лимфотропным вирусом человека типа I. Вакцина не разработана.

Литература

Bucher B., Poupard J. A., Vernant J. C. et al. Tropical neuromyelopathies and retroviruses: A review. Rev Infect Dis 1990; 12: 890–9.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. MMWR 1993; 42(RR-): 1–28.

Hollsberg P., Hafler D. A. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. N Engl J Med 1993; 328: 1173–82.

Kaplan J. E., Abrams E., Schaffer N. et al. Low risk of mother-to-child transmission of human lymphotropic virus type II in non-breast-fed infants. J Infect Dis 1992; 166: 892–5.

Manns A., Hisada M., La Grenade L. Human T-lymphotrophic virus type I infection. Lancet 1999; 353: 1951–8.

Manns A., Miley W. J., Wilks R. J. et al. Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-I infection. J Infect Dis 1999; 180: 1487–93.

Van Dyke R. B., Heneine W., Perrin M. E. et al. Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. J Pediatr 1995; 127: 924–8.

Zucker-Franklin D., Kosann M. K., Pancake B. A. et al. Hypopigmented mycosis fungoides associated with human T cell lymphotropic virus type I tax in a pediatric patient. Pediatrics 1999; 103: 1039–45.

Раздел 12
Заболевания, вызываемые простейшими

Глава 324
Первичный амебный менингоэнцефалит

Мартин Э. Вейсс (Martin E. Weisse),
Стефен К. Аронофф (Stephen C. Aronoff)

Амебный менингоэнцефалит у человека вызывается мелкими свободноживущими амебами *Naegleria spp.*, *Acanthamoeba spp.* и *Balamuthia spp.* Амебный менингоэнцефалит протекает в виде двух разных форм. Более частая — *острый амебный менингит*, обычно приводящий к летальному исходу, который поражает практически здоровых детей и молодых взрослых; эта форма вызывается *Naegleria spp.* Вторая форма, *гранулематозный амебный менингоэнцефалит*, протекает более вяло и в основном встречается у людей с нарушенным иммунитетом; ее возбудителями служат *Acanthamoeba spp.* и *Balamuthia spp.*

Этиология. *Naegleria spp.* представляют собой амебофлагеллатов, которые существуют в виде

цист, трофозоитов и временной формы со жгутиками. Стадия, на которой они обнаруживаются в окружающей среде, главным образом определяется температурой, а также концентрацией питательных веществ и ионов. Инвазивностью обладают только трофозоиты, однако цисты тоже могут вызвать инвазию, поскольку под влиянием соответствующих стимулов из окружающей среды они способны очень быстро превращаться в вегетативную форму. Существует несколько видов *Naegleria spp.*, однако патогенность в отношении человека доказана лишь для *N. fowleri*.

В отличие от *Naegleria spp.* акантамебы имеют лишь две формы — цисты и трофозоиты; инвазивны только трофозоиты. Из 13 видов *Acanthamoeba spp.* для человека патогенны 7. При инфекциях ЦНС и глаза от человека были выделены *A. castellani*, *A. culbertsoni*, *A. polyphaga* и *A. rhysodes*. *A. astronyxis* и *A. palestinensis* участвовали в инфекциях только ЦНС. *A. hatchetti* выделяли исключительно из глаз. Гранулематозный энцефалит, вызванный *Acanthamoeba spp.*, регистрируется во всех странах. Большинство зарегистрированных случаев заболевания возникало на фоне угнетения иммунитета, например, при ВИЧ-инфекции, сахарном диабете, алкоголизме или лучевой терапии. Кератит, вызванный *Acanthamoeba spp.*, обычно развивается вслед за травмой роговицы и промыванием ее загрязненной водой, либо поражает людей, носящих контактные линзы, которые были загрязнены микроорганизмом.

В 1990 г. из мозга бабуина-мандрила, умершего от менингоэнцефалита, была выделена амеба *Balamuthia mandrillaris*. РИФ показала, что упомянутый микроорганизм также был вовлечен в 35 случаев гранулематозного энцефалита, который связывали с *Acanthamoeba spp.*, но не смогли поставить точного диагноза. По клинической картине болезнь напоминала менингоэнцефалит, вызванный *Acanthamoeba spp.*, однако у большинства больных отсутствовали состояния, ослаблявшие иммунитет.

Эпидемиология. Свободноживущие амебы распространены по всему миру. *Naegleria spp.* обнаруживаются в разнообразных источниках пресной воды, включая пруды и озера, источники домашнего водоснабжения, в горячих и минеральных источниках, сбросах горячих вод электростанций, грунтовых водах, в отдельных случаях — в носовых ходах здоровых детей. *Acanthamoeba spp.* выделяют из почвы, грибов и овощей, солоноватой и морской воды, а также из большинства источников пресной воды, которые служат пристанищем для *Naegleria spp.*

Менингоэнцефалит, вызванный *Naegleria spp.*, впервые был описан в США в 1966 г., позднее данное заболевание зарегистрировали на всех континентах. Как правило, заболевают ранее здоровые люди после купания или другого контакта с пресной водой в летние месяцы. В год, как правило, в США регистрируется лишь 1–2 случая (максимум — 8 в 1980 г.). Большинство случаев регистрируется в южных и юго-западных штатах, изредка инфекция встречается на Среднем Западе и на востоке США.

Патогенез. Свободноживущие амебы попадают в носовую полость при ингаляции или аспирации пыли либо воды, содержащей цисты или трофозоиты. *Naegleria spp.* достигают ЦНС, проникая через обонятельный эпителий и мигрируя по обонятельным нервам в луковицы, которые находятся в субарахноидальном пространстве. Обнаруживается распространенный отек мозга и гиперемия мозговых оболочек; обонятельные луковицы содержат участки некроза и кровоизлияний, вокруг луковиц накапливается гнойный экссудат. Фибринозно-гнойный экссудат может окружать полушария головного мозга целиком, а также ствол мозга, мозжечок и верхние отделы спинного мозга. При микроскопическом исследовании видно, что в наибольшей степени страдает серое вещество; тяжелое его поражение имеется во всех случаях. В некротизированной нервной ткани, обычно вокруг артерий и артериол, встречаются скопления трофозоитов. Цисты в ЦНС отсутствуют.

Acanthamoeba spp. и *Balamuthia mandrillaris* — возбудители гранулематозного менингита — распространяются гематогенным путем. Входными воротами, по-видимому, служит первичный очаг в коже или легких. При аутопсии обнаруживается гранулематозный энцефалит с многоядерными клетками, которые встречаются, главным образом, в структурах, находящихся в задней черепной ямке, базальных ганглиях, на нижней поверхности полушарий и мозжечка. В очагах поражения ЦНС можно найти как трофозоиты, так и цисты; они находятся преимущественно вокруг сосудов, а также проникают в сосудистую стенку. Обонятельные луковицы и спинной мозг обычно поражаются слабо.

Клинические проявления. Инкубационный период менингоэнцефалита, вызванного *Naegleria spp.*, колеблется от 2 до 15 дней. Внезапно возникают резкая головная боль, лихорадка, тошнота и рвота, симптомы менингита, а затем и энцефалита, которые быстро нарастают. Большинство больных умирает в течение недели от появления первых симптомов.

Гранулематозный амебный менингоэнцефалит развивается через несколько недель, а то и месяцев после заражения. Начальные симптомы обычно указывают на объемное образование ЦНС или многоочаговое поражение: гемипарез, изменения личности, эпилептические припадки, спутанность сознания. Нередко на первый план выходят нарушения психического статуса. Головная боль и подъем температуры тела наблюдаются далеко не всегда, однако ригидность затылочных мышц имеется у большинства больных. Возможны парезы черепных нервов. Описан один случай острой гидроцефалии и лихорадки, вызванных *Balamuthia mandrillaris*. При КТ и МРТ головного мозга обычно выявляются множественные очаги пониженной плотности, напоминающие инфаркты.

Диагностика. На ранних стадиях инвазии, вызванной *Naegleria spp.*, изменения СМЖ такие же, как при герпетическом энцефалите, а на поздних стадиях — соответствуют бактериальному менингиту (нейтрофильный плеоцитоз, повышенное содержание белка, низкая концентрация глюкозы). В нативных препаратах СМЖ могут встречаться амебы, порой подвижные, однако их обычно ошибочно принимают за лимфоциты. Шанс своевременной диагностики и лечения наиболее велик при высокой настороженности врача и исследования висячей капли СМЖ. *Naegleria spp.* растут на агаре, содержащем множество грамотрицательных бактерий, которыми они питаются.

При гранулематозном менингоэнцефалите изменения СМЖ сходны с изменениями при серозном менингите. Лучший метод диагностики — выделение и идентификация *Acanthamoeba spp.* из СМЖ. Для посевов ткани мозга и СМЖ на *Acanthamoeba spp.* можно использовать то же агар, что и для *Naegleria spp.*, однако для выращивания *Balamuthia mandrillaris* приходится использовать культуры клеток млекопитающих. Менингоэнцефалит, вызванный *Balamuthia mandrillaris*, у детей диагностировался посмертно или, с помощью биопсии мозга, прижизненно. Отличить *Balamuthia mandrillaris* от *Acanthamoeba spp.* позволяет иммунофлюоресцентное окрашивание ткани мозга.

Лечение. Менингоэнцефалит, вызванный *Naegleria spp.*, почти всегда заканчивается летально, поэтому только ранняя диагностика и лечение дают шанс на успех. Зарегистрировано всего лишь 6 выживших, у 5 из которых выздоровление было полным. Для лечения с успехом использовалась комбинация амфотерицина В, рифампицина и хлорамфеникола; комбинация амфотерицина В с приемом внутрь рифампицина и кетоконазола; монотерапия амфотерицином. Продолжительность лечения не определена.

Трофозоиты и цисты *Acanthamoeba spp.*, вызывающих кератит, обычно чувствительны *in vitro* к хлоргексидину, полигексаметилбигуаниду, пропамидину, пентамидину, диминазену и неомицину, особенно к комбинациям перечисленных препаратов.

Успешных способов лечения гранулематозного амебного менингоэнцефалита не существует. Штаммы *Acanthamoeba spp.*, выделенные в случаях с летальным исходом, обычно были чувствительны *in vitro* к пентамидину, кетоконазолу, фторцитозину, в меньше степени к амфотерицину В. Одного больного удалось вылечить комбинацией сульфадиазина и флуконазола, другого — внутривенным введением пентамидина, местным применением хлоргексидина и 2% крема кетоконазола, позднее больной получал итраконазол внутрь. При инвазии, вызванной *Balamuthia mandrillaris*, с некоторым успехом системно вводились производные имидазола или триазола в сочетании с фторцитозином. Глюкокортикоиды противопоказаны, поскольку они вызывают быстрое прогрессирование заболевания.

Литература

Denney C. F., Iragui V. J., Uber-Zak L. D. et al. Amebic encephalitis caused by *Balamuthia mandrillaris*: Case report and review. Clin Infect Dis 1997; 25: 1354–8.

Kidney D. D., Kim S. H. CNS infections with free-living amebas: Neuroimaging findings. AJR Am J Roentgenol 1998; 171: 809–12.

Seijo Martinez M., Gonzalez-Medeiro G., Santiago P. et al. Granulomatous amebic encephalitis in a patient with AIDS: Isolation of *Acanthamoeba spp.* Group II from brain tissue and successful treatment with sulfadiazine and fluconazole. J Clin Microbiol 2000; 38: 3892–5.

Глава 325

Амебиаз

Чэнди К. Джон (Chandy C. John), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Инвазии, вызванные *Entamoeba spp.*, распространены по всему миру, но чаще встречаются в тропиках, особенно в районах с низкими социально-экономическими и санитарными нормами. *Entamoeba spp.* паразитируют в просвете ЖКТ, в большинстве случаев инвазия протекает мало- или бессимптомно. У меньшинства больных амебы внедряются в слизистую оболочку кишечника или могут проникать в другие органы, особенно в печень.

Этиология. Из *Entamoeba spp.* у человека чаще всего встречаются два морфологически одинаковых, но генетически различных вида *Entamoeba*. *Entamoeba dispar* более распространена, но вызывает только носительство. *Entamoeba histolytica* — патогенный вид, который может вызвать инвазию с клиническими проявлениями. Изредка ЖКТ человека колонизируют пять других непатогенных видов: *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. gingivalis*, *E. moshkovskii* и *E. polecki*.

Человек заражается при проглатывании цист паразита, которые имеют диаметр 10–18 мкм и содержат четыре ядра. Цисты устойчивы к низкой температуре и концентрациям хлора, которые обычно используются для обеззараживания воды, но погибают при нагревании до 55 °С. Циста устойчива к кислотности желудочного сока и пищеварительным ферментам; в тонкой кишке из нее выходят восемь трофозоитов. Трофозоиты представляют собой крупные, активно двигающиеся микроорганизмы, которые колонизируют просвет толстой кишки и при условиях, которые пока не изучены, могут внедряться в слизистую оболочку. В распространении инфекции трофозоиты роли не играют, поскольку быстро погибают во внешней среде, а также при нормальном для желудочного содержимого pH. Средний диаметр трофозоита достигает 25 мкм. Трофозоит содержит одно сферическое ядро с центральным ядрышком и нежным периферически расположенным хроматином. В цитоплазме находятся вакуоли, внутри которых при инвазивном амебиазе можно обнаружить эритроциты.

Эпидемиология. Местная распространенность амебиаза колеблется от 5 до 81%, причем наивысшая она в тропиках. Основной резервуар — человек. Подсчитано, что *E. dispar* или *E. histolytica* заражено почти 10% всего населения Земли (около 480 млн человек). Число случаев с клиническими проявлениями достигает 50 млн, а число умерших от амебиаза — от 40 до 110 тыс. человек в год. Среди причин смерти амебиаз — третья по частоте инвазия в мире. *E. dispar* встречается в 10 раз чаще, чем *E. histolytica*. Примерно 10% инфекций, вызванных *E. histolytica*, сопровождаются клиническими проявлениями. Инвазия имеется приблизительно у 1% людей, у которых при световой микроскопии выявлена *E. histolytica*. Диссеминация возбудителя с поражением внутренних органов встречается еще реже, причем данное осложнение более характерно для взрослых, чем для детей.

Заболеваемость амебиазом высока в Африке, Латинской Америке, Индии и Юго-Восточной Азии, однако амебиаз встречается не только в тропиках. В некоторых группах риска США распространенность амебиаза оценивается в 1–4%. Сюда входят пациенты, длительно находящиеся в медицинских учреждениях, умственно отсталые дети, гомосексуальные мужчины, ведущие беспорядочную половую жизнь, эмигранты и туристы из стран с высокой заболеваемостью, сезонные рабочие, а также представители низших социально-экономических групп. Большинство детей, инфицированных *Entamoeba spp.*, принадлежат к одной из этих групп риска.

Механизм передачи цист *Entamoeba spp.* — фекально-оральный, пути передачи — пищевой, водный и контактно-бытовой. Важным источником инфекции служат необработанная вода и человеческие испражнения, которые используются в качестве удобрения. Распространителем инфекции может оказаться носитель амеб, который готовит пищу. От человека к человеку инфекция может распространяться и через прямой контакт с инфицированными испражнениями.

Патогенез. Трофозоиты, которые внедряются в ткани и вызывают их разрушение, прикрепляются к слизистой оболочке толстой кишки посредством лектинового рецептора, специфично связывающегося с галактозой. Считается, что данный рецептор также отвечает за устойчивость к лизису, опосредованному комплементом. Прикрепившись к слизистой оболочке толстой кишки, амебы сразу

же начинают выделять протеиназу, богатую цистеином, которая позволяет амебам проникнуть сквозь слой эпителия. Трофозоиты *E. histolytica* вызывают гибель клеток только при непосредственном контакте. Клетки макроорганизма разрушаются вследствие выделения трофозоитами спорообразующих белков, фосфолипаз и гемолизинов. Как только трофозоиты *E. histolytica* внедрятся в слизистую оболочку кишки, они вызывают разрушение тканей (изъязвление) со слабой воспалительной реакцией из-за цитолического действия микроорганизма. Амебы размножаются и распространяются латерально под слоем кишечного эпителия, что приводит к характерным язвам с подрытыми краями. Такие язвы обычно обнаруживаются в слепой, поперечной ободочной и сигмовидной кишке. Амебы способны вызывать подобные литические очаги и в печени, такие очаги, как правило, называют абсцессами, хотя в них не содержится гранулоцитов. Главная научная загадка — это несоответствие между обширностью разрушения тканей амебами и отсутствием местной воспалительной реакции при наличии системного гуморального (антительного) и клеточного ответа.

Клинические проявления. Клиническая картина весьма непостоянна — от бессимптомного прохождения цист до амебного колита, амебной дизентерии, амебомы и внекишечных поражений. По современным данным, *E. dispar* не вызывает клинических проявлений. Инфекция, вызванная *E. histolytica*, в 90% случаев бессимптомна, однако она способна перейти в инвазивную форму, а потому требует лечения. Тяжелое течение свойственно детям младшего возраста, беременным, истощенным и больным, получающим глюкокортикоиды.

Внекишечные поражения обычно захватывают только печень, в редких случаях встречаются амебный абсцесс мозга, поражение плевры и легких, язвы кожи, а также поражение мочевых путей и половых органов.

Кишечный амебиаз. В одних случаях кишечный амебиаз может развиваться в течение 2 нед. от заражения, в других — лишь через несколько месяцев. Как правило, начало постепенное. Больных беспокоит схваткообразная боль в животе и учащенный стул (6–8 раз в сутки). Диарея часто сопровождается тенезмами. Кал имеет примесь крови и слизи с малым количеством лейкоцитов. Общие проявления, как правило, отсутствуют: так, лихорадка регистрируется лишь у $^1/_3$ больных. Амебный колит поражает людей любого возраста, однако у детей 1–5 лет заболеваемость резко повышена. Тяжелый амебный колит у детей младшего возраста обычно быстро прогрессирует, часто сопровождается внекишечными поражениями и имеет высокую летальность, особенно в тропических странах. Изредка амебная дизентерия начинается с внезапного подъема температуры тела с ознобом и тяжелой диареи, которая может привести к обезвоживанию и электролитным нарушениям. У отдельных больных развиваются такие осложнения, как амебома, токсический мегаколон, распространение инфекции за пределы кишечника и перфорация кишки с перитонитом.

Очень редко встречается хроническая форма амебного колита, которая напоминает воспалительные заболевания кишечника (приступы боли в животе и диарея с примесью крови в кале, часто рецидивирующие на протяжении ряда лет). *Амебома* представляет собой объемное образование, в основе которого лежит пролиферативное воспаление. Амебома возникает на фоне хронического амебиаза и обычно локализуется в стенке толстой кишки. Перед тем как назначить глюкокортикоиды больному с воспалительным заболеванием кишечника, необходимо исключить хронический амебиаз.

Амебиаз печени — крайне серьезное проявление диссеминированной инфекции. Амебиаз кишечника может приводить к диффузному увеличению печени, однако абсцесс печени возникает менее чем у 1% больных, в том числе без явных симптомов кишечного заболевания в анамнезе. Признаком амебного абсцесса печени у детей служит лихорадка; нередко она сопровождается болью в животе, вздутием живота, а также увеличением и болезненностью печени. Возможны изменения в области нижней доли правого легкого: подъем купола диафрагмы, ателектаз, плевральный выпот. Лабораторные исследования обычно выявляют легкий лейкоцитоз, умеренную анемию, высокую СОЭ и неспецифическое повышение активности печеночных ферментов (особенно щелочной фосфатазы). Амебы в кале не выявляются более чем у 50% больных с подтвержденным амебным абсцессом печени. Определить локализацию абсцесса и контуры его полости в большинстве случаев удается при КТ, МРТ или сцинтиграфии. У большинства больных имеется единичная полость в правой доле печени, однако результаты недавних иссле-

дований, в которых использовалась КТ, показали повышенную частоту множественных абсцессов и вовлечения левой доли. При несвоевременной диагностике и лечении амебный абсцесс печени может прорваться в полость брюшины, грудную полость или во внешнюю среду (через кожу).

Диагностика. Основной метод диагностики — обнаружение возбудителя в кале, материале, полученном при гибкой ректороманоскопии, биоптатах, изредка в аспиратах из абсцесса печени. При микроскопии трех порций свежего кала, выполняемой опытным специалистом, *Entamoeba spp.* выявляется в 90% случаев. Кал необходимо исследовать не позднее 30 мин после выделения. Определяют наличие подвижных трофозоитов, содержащих эритроциты. При любом подозрении на амебиаз еще несколько порций кала необходимо законсервировать с помощью поливинилового спирта для дальнейших исследований. Если результаты исследования кала отрицательные, но вероятность амебиаза остается высокой, показана эндоскопия с биопсией подозрительных участков. К сожалению, микроскопия позволяет дифференцировать *E. histolytica* и *E. dispar* только, если визуализируются фагоцитированные эритроциты. При инвазивном амебном колите проба на скрытую кровь в кале положительна.

Доступны различные методы определения антител к амебам. Серологические исследования положительны у 95% больных с продолжительностью заболевания более 7 дней и у большинства носителей патогенных штаммов *E. histolytica*. *E. dispar* не вызывает гуморального иммунного ответа. Наиболее чувствительна реакция непрямой гемагглютинации: она остается положительной спустя годы после инвазивной инфекции. Обнаружение антигенов в кале позволяет поставить диагноз, а также различить *E. dispar* и *E. histolytica*. Тем не менее определение антигенов проводится лишь в особых случаях.

Лечение. Для лечения инфекции, вызванной *E. histolytica*, применяются два типа препаратов. Прямые амебоциды, такие как дийодгидроксихинолин, паромомицин и дилоксанида фуроат, действуют преимущественно в просвете кишечника. Тканевые амебоциды (метронидазол и другие нитроимидазолы, хлорохин и дегидроэметин) эффективны при инвазивном амебиазе. Лечение показано всем лицам, у которых в кале обнаружены трофозоиты или цисты *E. histolytica*, независимо от наличия симптомов. При носительстве цист рекомендуется дийодгидроксихинолин (30–40 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 20 сут; максимальная разовая доза 650 мг). Альтернативой служит невсасывающийся аминогликозид паромомицин (25–35 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 7 сут). Дилоксанида фуроат можно получить лишь в Центре по контролю заболеваемости. Побочные эффекты редки, однако данный препарат противопоказан детям до 2 лет.

При инвазивном амебиазе кишечника, печени и других органов показан тканевый амебоцид метронидазол (30–50 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 10 сут; максимальная разовая доза 500–750 мг). За пределами США применяются два препарата нитроимидазола: тинидазол и орнидазол. Побочные эффекты метронидазола включают тошноту, неприятные ощущения в животе и металлический привкус; данные эффекты встречаются редко и после завершения лечения исчезают. Метронидазол действует на амеб и в просвете кишечника, однако в этом отношении он не столь эффективен и должен дополняться прямым амебоцидом. Устойчивости *E. histolytica* к метронидазолу не зарегистрировано. Тем не менее при молниеносном амебиазе некоторые специалисты рекомендуют добавлять к лечению дегидроэметин (1 мг/кг/сут подкожно или внутримышечно; препарат нельзя вводить внутривенно), который можно получить лишь в Центре по контролю заболеваемости. Дегидроэметин назначают только в условиях стационара. При развитии тахикардии, аритмий, протеинурии или уменьшении вольтажа зубца *T* на ЭКГ препарат отменяют. В лечении амебного абсцесса печени полезен хлорохин, который накапливается в печени. Аспирация крупных абсцессов, а также абсцессов левой доли печени показана при угрозе их разрыва, а также при незначительном клиническом улучшении через 4–6 сут амебоцидного лечения.

Чтобы подтвердить излечение, по завершении приема амебоцидов каждые 2 нед. исследуют кал до тех пор, пока результат не станет отрицательным.

Прогноз. Инфекционный процесс в большинстве случаев завершается либо носительством, либо эрадикацией амеб. При внекишечных очагах амебиаза летальность составляет около 5%.

Профилактика. Для предупреждения амебиаза необходимо соблюдение санитарных норм и пре-

рывание фекально-орального механизма передачи. Выявить источник инфекции в некоторых группах населения помогает регулярное обследование работников пищевой промышленности и тщательное эпидемиологическое исследование случаев диареи. Вакцина и химиопрофилактика амебиаза не разработаны.

Литература

Adams E. B., MacLeod I. N. Invasive amebiasis: I. Amebic dysentery and its complications. Medicine 1997; 56: 315–23.

Haque R., Neville L. M., Hahn O. et al. Rapid diagnosis of *Entamoeba* infection using *Entamoeba* and *Entamoeba histolytica* stool antigen detection kits. J Clin Microbiol 1995; 33: 2558–61.

Li E., Stanley S. L. Protozoa, amebiasis. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 471–92.

Merritt R. J., Coughlin E., Thomas D. W. et al. Spectrum of amebiasis in children. Am J Dis Child 1982; 136: 785–9.

Nazir Z., Moazam F. Amebic liver abscess in children. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 929–32.

Ravdin J. I. Amebiasis. Clin Infect Dis 1995; 20: 1453–64.

Reed S. L. New concepts regarding the pathogenesis of amebiasis. Clin Infect Dis 1995; 21: S182–5.

Глава 326
Лямблиоз и балантидиаз

Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering)

326.1. *GIARDIA LAMBLIA*

Giardia lamblia (другие названия: *G. intestinalis* и *G. duodenalis*) — жгутиконосец, который заражает двенадцатиперстную кишку и другие отделы тонкой кишки. Проявления инфекционного процесса многообразны — от бессимптомной колонизации до острой или хронической диареи и мальабсорбции. Лямблиоз чаще встречается у детей, чем у взрослых. Распространенность лямблий высока в регионах с плохими санитарными условиями. Лямблиоз служит важной причиной заболеваемости в развитых странах, где он связан с городскими центрами по уходу за детьми, учреждениями для умственно отсталых; кроме того, *Giardia lamblia* вызывает вспышки с водным и пищевым путем передачи. Особенно опасна *Giardia lamblia* для людей с недостаточностью питания, больных некоторыми иммунодефицитами и муковисцидозом.

Этиология. Жизненный цикл *Giardia spp.* состоит из двух стадий: трофозоиты и цисты. Диаметр цист 8–10 мкм. Для заражения достаточно проглатывания 10–100 цист. В двенадцатиперстной кишке из каждой цисты выходят два трофозоита. Трофозоиты колонизируют просвет двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тощей кишки, где они прикрепляются к щеточной каемке кишечного эпителия и размножаются путем деления надвое. Тело трофозоита каплевидной формы, длиной 10–20 мкм и шириной 5–15 мкм. В передней части трофозоита содержатся два овальных ядра, крупный вентральный диск, кзади от них находятся изогнутое срединное тельце и четыре пары жгутиков. По мере того как отделившийся от эпителия трофозоит проходит по кишечнику, из него образуется овальная циста с четырьмя ядрами. Цисты попадают в окружающую среду с фекалиями, в воде могут оставаться жизнеспособными до 2 мес. Как правило, обычные концентрации хлора, используемые для обеззараживания питьевой воды, не влияют на жизнеспособность цист.

Штаммы лямблий, заражающие людей, биологически различны, что доказано исследованием антигенов, рестрикционным анализом ДНК, отпечатками ДНК, спектром изоферментов и электрофорезом в пульсирующем электрическом поле. Различия в клинических проявлениях и чувствительности к антимикробным средствам для разных штаммов остаются неизвестными.

Эпидемиология. Лямблии встречаются во всех странах мира. В США лямблии — самые частые кишечные паразиты, которые обнаруживаются в медицинских лабораториях. *Giardia lamblia* чаще вызывает спорадические заболевания, но нередко выступает и как причина вспышек, связанных с потреблением загрязненной питьевой воды. Распространенность лямблиоза наиболее высока среди детей, а начиная с подросткового возраста снижается. Частота носительства *Giardia lamblia* в США составляет 3–7%, но может достигать 20% в южных районах, а также у детей до 36 мес., находящихся в центрах по уходу за детьми. Бессимптомное носительство может продолжаться несколько месяцев. Передача *Giardia lamblia* часто происходит в определенных группах риска, включая детей и персонал в центрах по уходу за детьми, лиц, потребляющих загрязненную воду, туристов, посещающих опреде-

ленные регионы, мужчин-гомосексуалистов и лиц, контактирующих с определенными животными. Основным резервуаром и средством распространения лямблий, по-видимому, служит загрязненная цистами *Giardia lamblia* вода, но возможен и пищевой путь передачи. Сезонный подъем заболеваемости совпадает с летним отдыхом у воды. Это может объясняться широким использованием детьми младшего возраста общественных бассейнов, низкой инфицирующей дозой и длительным выделением цист. Цисты *Giardia lamblia* относительно устойчивы к хлорированию и УФ-излучению, но надежно инактивируются кипячением.

Лямблиоз распространяется и контактно-бытовым путем, главным образом, в районах с низкими гигиеническими нормами, частыми фекально-оральными контактами и скученным проживанием населения. В детских дошкольных учреждениях распространению энтеропатогенов, включая лямблий, способствует повышенная индивидуальная чувствительность, недостаток навыков по пользованию туалетом, большое скопление людей и загрязнение обстановки фекалиями. Детские дошкольные учреждения играют важную роль в распространении городского лямблиоза; так, частота вторичного заражения лямблиозом в семьях достигает 17–30%. Дети в дошкольных учреждениях могут быть носителями цист в течение нескольких месяцев.

Гуморальные иммунодефициты, включая общую вариабельную гипогаммаглобулинемию и Х-сцепленную агаммаглобулинемию, предрасполагают к хроническому лямблиозу с клиническими проявлениями, что свидетельствует о значимости гуморального иммунитета в сдерживании лямблиоза. Убедительных доказательств того, что СПИД или изолированная недостаточность иммуноглобулина А приводят к более тяжелому или длительному течению лямблиоза, нет. Лямблий часто обнаруживают у больных муковисцидозом, вероятно, вследствие местных причин, таких как повышенное количество слизи, которая может препятствовать действию на микроорганизм факторов защиты двенадцатиперстной кишки. В человеческом молоке содержатся гликоконъюгаты и секреторный IgA, которые обеспечивают защиту грудных детей.

Клинические проявления. Инкубационный период лямблиоза обычно составляет 1–2 нед., но может быть и более длительным. Спектр проявлений широк и зависит от взаимодействия *G. lamblia* и макроорганизма. После заражения *G. lamblia* у детей возможно бессимптомное выделение микроорганизма, острая инфекционная диарея или хроническая диарея со стойкими желудочно-кишечными проявлениями, в том числе задержкой роста. У большинства детей и взрослых лямблиоз протекает бессимптомно. Как правило, инфекция не распространяется за пределы кишечника, но в редких случаях лямблии могут мигрировать в желчный проток или проток поджелудочной железы.

Инфекция с клиническими проявлениями скорее свойственна детям, чем взрослым. У большинства подобных больных имелся короткий период острой диареи, которая могла сопровождаться субфебрильной температурой тела, тошнотой и потерей аппетита. Реже заболевание принимает рецидивирующее или затяжное течение, характеризующееся диарей, вздутием живота и схваткообразной болью в животе, метеоризмом, недомоганием, тошнотой, потерей аппетита и снижением массы тела (табл. 326.1). Вначале стул водянистый и обильный, затем становится жирным, зловонным, намного легче воды. Кровь, слизь и лейкоциты в кале отсутствуют. Выраженность мальабсорбции различная. Патологический стул может чередоваться с запором и нормальным стулом. Нарушение всасывания сахаров, жиров и жирорастворимых витаминов надежно доказано и может приводить к существенному снижению массы тела.

Таблица 326.1

Клинические симптомы лямблиоза

Симптом	Частота (%)
Диарея	64–100
Недомогание, слабость	72–97
Вздутие живота	42–97
Метеоризм	35–97
Схваткообразная боль в животе	44–81
Тошнота	14–79
Зловонный жирный стул	15–79
Отсутствие аппетита	41–73
Потеря массы тела	53–73
Рвота	14–35
Подъем температуры тела	0–28
Запор	0–27

Диагностика. Лямблиоз следует предполагать у ребенка, посещающего дошкольное детское учреждение, а также у любого, кто контактировал с

больным лямблиозом или недавно побывал в районе с высокой заболеваемостью лямблиозом, если у него имеется длительная диарея, чередование диареи и запора, мальабсорбция, схваткообразная боль в животе и метеоризм, задержка развития или потеря массы тела.

Окончательный диагноз лямблиоза ставят после документального доказательства наличия трофозоитов, цист или антигенов *G. lamblia* в кале и содержимом двенадцатиперстной кишки. Для диагностики можно использовать различный материал из ЖКТ. Для выявления трофозоитов и цист *G. lamblia* применяется микроскопия мазков кала, в том числе после обогащения материала. Кал необходимо исследовать не позднее 1 ч после выделения или консервировать во флаконах, содержащих поливиниловый спирт либо 10% формалин — оба этих вещества сохраняют морфологию паразита. Трофозоитов можно обнаружить в неоформленном стуле как результат быстрого его перемещения по кишечнику, вне ЖКТ трофозоиты неустойчивы. Цисты стабильны вне ЖКТ и являются инфекционной формой.

Если исследование кала было безрезультатным, но подозрение на лямблиоз сохраняется, выполняют аспирацию содержимого либо биопсию двенадцатиперстной кишки или верхней части тощей кишки. В нативных препаратах свежего материала обычно удается обнаружить трофозоитов. Альтернативный метод исследования жидкости из двенадцатиперстной кишки — имеющийся в продаже Entero-Test (Hedeco Corp, Маунтин Вью, Калифорния). Биопсию выполняют, чтобы приготовить мазки-отпечатки и срезы ткани для выявления *G. lamblia* и других кишечных патогенов, а также для идентификации гистологических изменений. Биопсия тонкой кишки показана больным с характерной клинической картиной, отрицательными результатами исследования кала и содержимого двенадцатиперстной кишки и одним из следующего: рентгенологические признаки патологии, такие как отек тонкой кишки и распределение бариевой взвеси в виде отдельных скоплений; патологические результаты пробы на толерантность к лактозе; отсутствие секреторного IgA; гипогаммаглобулинемия; ахлоргидрия.

Лекарственные препараты (в том числе антимикробные средства, антациды, противодиарейные, слабительные средства и клизмы) затрудняют выявление *G. lamblia*: они изменяют морфологию паразита или вызывают его временное отсутствие в кале. Перечисленные препараты отменяют за 48–72 ч до сбора кала. Присутствие паразитов также маскируется контрастными средствами, такими как бария сульфат.

Адекватно проведенная микроскопия мазков кала без обогащения позволяет при однократном исследовании поставить диагноз 70% больным, двукратном — 85%, трехкратном — более 90%. Сравнение результатов микроскопии кала и аспирата из тонкой кишки у больных с диареей показало, что паразиты были обнаружены в 50% образцов кала тех больных, у которых наличие инфекции в тонкой кишке было подтверждено исследованием аспирата. Лаборатории могут сократить расход реагентов и времени персонала, если будут объединять образцы материала перед исследованием на *G. lamblia* (микроскопия или ИФА).

Попытки улучшить диагностику включают использование поликлональных антисывороток или моноклональных антител против специфичных антигенов *G. lamblia* в ИФА или РИФ. В наблюдении за окружающей средой применяется ПЦР и системы, основанные на олигонуклеотидных зондах.

Изменения, выявляемые рентгенографией тонкой кишки с контрастированием, неспецифичны — неравномерное утолщение складок слизистой оболочки. Число форменных элементов крови обычно в пределах нормы. Лямблиоз не сопровождается эозинофилией.

Лечение. Лечение показано при обнаружении *G. lamblia* на фоне острой диареи, задержки развития, мальабсорбции или таких желудочно-кишечных расстройств, как хроническая диарея.

Носители лечению не подлежат, за исключением особых случаев, таких как борьба со вспышкой лямблиоза, профилактика передачи инфекции от ребенка до 2 лет к беременной или больному гипогаммаглобулинемией либо муковисцидозом, назначение антибиотиков внутрь (если *G. lamblia* может нарушить всасывание антибиотика).

В США доступно несколько действенных средств против лямблиоза: альбендазол, фуразолидон, метронидазол, паромомицин и мепакрин (табл. 326.2). В других странах применяется однократный прием тинидазола, однако данный препарат в США недоступен. Взрослым в США чаще всего назначают метронидазол. Детям нередко назначают фуразолидон (менее эффективный препарат, чем метронидазол), поскольку он выпускается в жидкой форме. Фуразолидон — единственный

Таблица 326.2

Средства для лечения лямблиоза

Антипротозойные средства	Дозы для детей	Дозы для взрослых
Албендазол (албенза)	Внутрь 400 мг однократно в сутки в течение 5 сут	Внутрь 400 мг однократно в сутки в течение 5 сут
Фуразолидон (фуроксон)	Внутрь 6 мг/кг/сут в 4 приема в течение 10 сут (максимальная доза 400 мг/сут)	Внутрь по 100 мг 4 раза в сутки в течение 10 сут
Метронидазол (флагил)	Внутрь 15 мг/кг/сут в 3 приема в течение 5 сут (максимальная доза 750 мг/сут)	Внутрь по 250 мг 3 раза в сутки в течение 5 сут
Паромомицин	Не рекомендуется	Внутрь 30 мг/кг/сут в 3 приема в течение 7 сут (максимальная доза 1500 мг/сут)
Мепакрин[1] (акрихин)	Внутрь 6 мг/кг/сут в 3 приема в течение 5 сут (максимальная доза 300 мг/сут)	Внутрь по 100 мг 3 раза в сутки в течение 7 сут
Тинидазол	Внутрь 50 мг/кг однократно (максимальная доза 2 г). В США недоступен	Внутрь 2 г однократно. В США недоступен

[1] Может быть изготовлен Medical Center Pharmacy в New Haven, Коннектикут (203–785–6818), или Panorama Compounding Pharmacy в Van Nuys, Калифорния (800–247–9767).

препарат, применение которого при лямблиозе одобрено FDA. Мепакрин (акрихин) — недорогой и эффективный препарат, но он не производится в США. Альбендазол, по-видимому, столь же действенный препарат, как и метронидазол, но реже вызывает побочные эффекты у детей 2–12 лет. Кроме того, альбендазол действует на многие гельминты, что делает его пригодным для лечения инвазий, вызванных несколькими кишечными паразитами. Паромомицин, невсасывающийся аминогликозид, уступает по действенности остальным препаратам, но его рекомендуется применять при лямблиозе у беременных (другие препараты тератогенны). В упорных случаях используют комбинацию метронидазола с мепакрином.

Прогноз. Даже при адекватном лечении симптомы у некоторых больных появляются вновь, хотя реинфекция у этих больных не подтверждается, а иммунодефициты, такие как аномалия иммуноглобулинов, отсутствуют. В нескольких исследованиях была показана различная чувствительность штаммов *G. lamblia*, иногда обнаруживали устойчивые штаммы. Если инфекция сохраняется, несмотря на монохимиотерапию, успех может принести комбинация лекарственных средств, однако вначале необходимо исключить реинфекцию и несоблюдение режима лечения.

Профилактика. Инфицированные и лица из групп риска должны тщательно мыть руки после любого контакта с калом. Сказанное особенно касается ухаживающих за грудными детьми в яслях, где часто встречается диарея и высока частота носительства *G. lamblia*.

Методы адекватной очистки источников общественного водоснабжения включают хлорирование, осаждение и фильтрацию. Для инактивации цист лямблий хлором требуется координация множества параметров, таких как концентрация хлора, pH воды, мутность, температура и продолжительность контакта. Данные параметры невозможно адекватно контролировать во всех городах и трудно контролировать в плавательных бассейнах. Лица с диареей, особенно дети в подгузниках, должны избегать плавания. Нельзя пить воду в местах отдыха, а также необработанную воду из мелких колодцев, озер, ключей, прудов, ручьев и рек.

Туристам, которые выезжают в районы с высокой заболеваемостью лямблиозом, советуют не употреблять недостаточно термически обработанные продукты, поскольку при их выращивании, мытье или приготовлении могла использоваться загрязненная вода. Питьевую воду можно очистить с помощью фильтра с порами диаметром 1 мкм и менее, а также фильтра, предназначенного для удаления цист Национальной санитарной организацией, либо путем кипячения (вода должна интенсивно кипеть не менее 1 мин). Обработка воды хлором или йодом менее эффективна, но может использоваться, если кипячение или фильтрация недоступны.

326.2. БАЛАНТИДИАЗ

Balantidium coli относится к типу ресничных; самое крупное простейшее, паразитирующее на человеке. И трофозоиты и цисты можно обнаружить в кале. В США балантидиаз встречается редко. Как пра-

вило, заболевают лица, тесно контактирующие со свиньями — природными хозяевами паразита. Поскольку *Balantidium coli* поражает толстую кишку, по клинической картине балантидиаз сходен с амебиазом и трихоцефалезом. Симптомы включают тошноту, рвоту, боль внизу живота, тенезмы и диарею с примесью крови. Хронический балантидиаз проявляется схваткообразной болью в животе, водянистым стулом с примесью слизи, изредка с примесью крови, а также образованием язв в толстой кишке, напоминающих язвы, вызванные *Entamoeba histolytica*. За пределы кишечника *Balantidium coli* не выходит. В большинстве случаев балантидиаз протекает бессимптомно.

Диагностика основана на обнаружении в мазках кала с добавкой физиологического раствора трофозоитов длиной 50–100 мкм либо сферических или овальных цист диаметром 50–70 мкм. Трофозоитов обычно больше, чем цист. Рекомендуемые схемы лечения: метронидазол (45 мг/кг/сут внутрь в 3 приема; максимальная доза 750 мг/сут) в течение 5 сут; для детей старше 8 лет — тетрациклин (40 мг/кг/сут внутрь в 4 приема; максимальная разовая доза 500 мг) в течение 10 сут; дийодгидроксихинолин (40 мг/кг/сут внутрь в 3 приема; максимальная разовая доза 650 мг) в течение 20 сут. Профилактика состоит в борьбе с загрязнением окружающей среды свиными испражнениями.

ЛИТЕРАТУРА

Adam R. D. The biology of *Giardia spp.* Microbiol Rev 1991; 55: 706–32.

Brodsky R. E., Spencer H. C. Jr., Schultz M. G. Giardiasis in American travelers to the Soviet Union. J Infect Dis 1974; 130: 319–23.

Burke J. A. Giardiasis in childhood. Am J Dis Child 1975; 129: 1304–10.

Centers for Disease Control and Prevention. Giardiasis surveillance. United States, 1992–1997. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2000; 49: 1–24.

Craft J. C., Holt E. A., Tan S. H. Malabsorption of oral antibiotics in humans and rats with giardiasis. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 832–6.

Davidson R. A. Issues in clinical parasitology: The treatment of giardiasis. Am J Gastroenterol 1984; 79: 256–61.

Garcia L. S., Shimizu R. Y. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in human fecal specimens. J Clin Microbiol 1997; 35: 1526–9.

Gardner T. B., Hill D. R. Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 114–28.

Morrow A. L., Reves R. R., West M. S. et al. Protection against infection with *Giardia lamblia* by breastfeeding in a cohort of Mexican infants. J Pediatr 1992; 121: 363–70.

Ortega Y. R., Adam R. D. Giardia: Overview and update. Clin Infect Dis 1997; 25: 545–9.

Pickering L. K., Woodward W. E., DuPont H. L. et al. Occurrence of *Giardia lamblia* in children in day care centers. J Pediatr 1984; 104: 522–6.

Rauch A. M., Van R., Bartlett A. V. et al. Longitudinal study of *Giardia lamblia* infection in a day care center population. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 186–9.

Глава 327

Кишечные инфекции, вызываемые спорообразующими простейшими

Патриция М. Флинн (Patricia M. Flynn)

За последнее десятилетие среди возбудителей кишечных заболеваний как у лиц со сниженным, так и с нормальным иммунитетом все большее значение стали приобретать спорообразующие простейшие: криптоспоридии, изоспоры, циклоспоры, а также микроспоридии. Тяжесть заболеваний ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, а также улучшенные возможности диагностики помогли разъяснить эпидемиологические характеристики и клинические проявления, вызываемые перечисленными простейшими. Криптоспоридии, изоспоры и циклоспоры относятся к кокцидиям, которые преимущественно поражают эпителиальные клетки, выстилающие ЖКТ. Микроспоридии распространены повсеместно и представляют собой облигатные внутриклеточные паразиты, которые помимо ЖКТ поражают многие системы органов и вызывают более широкий спектр проявлений.

Криптоспоридиоз

Вначале считалось, что *Cryptosporidium spp.* патогенны почти исключительно для лиц с нарушенным иммунитетом, но в наши дни стало ясно, что данный возбудитель — самое распространенное

простейшее, вызывающее диарею у детей всего мира, и частая причина вспышек инфекции в детских дошкольных учреждениях.

Этиология. Инфекция, вызванная *Cryptosporidium parvum* (возбудитель криптоспоридиоза человека), начинается с проглатывания ооцист. Из ооцисты выходят четыре спорозоита, которые внедряются в энтероциты, преимущественно в тонкой кишке. Инфекция проходит две стадии: бесполая, во время которой происходит аутоинфекция на поверхности эпителия, обращенной в просвет кишки, и половая, в результате которой образуются ооцисты, выделяемые с калом. Цисты сразу становятся инфекционными для других хозяев или могут вызывать реинфекцию у того же хозяина. Для развития инфекции, даже у лиц с нормальным иммунитетом, достаточно проглатывания всего нескольких цист.

Эпидемиология. Криптоспоридиоз проявляется диарей и встречается во всех странах мира, но заболеваемость выше в развивающихся странах и у детей до 2 лет. *Cryptosporidium parvum* служит одним из этиологических агентов хронической диареи в развивающихся странах, которая сопровождается высокой летальностью и частотой осложнений, связанных с нарушением всасывания, в том числе необратимой задержкой роста.

Заражение криптоспоридиозом происходит при тесном контакте с больными животными (в первую очередь, с коровами), контактно-бытовым и водным путем. Вспышки криптоспоридиоза в больницах и детских дошкольных учреждениях, по всей вероятности, обусловлены контактно-бытовым путем передачи. Частота данных вспышек достигает 67%. Чтобы не допустить их в детских дошкольных учреждениях, рекомендуется тщательно мыть руки, использовать защитную одежду или подгузники, способные удерживать жидкость при диарее, а также разделять помещения, где обрабатывают памперсы, от помещений для приготовления и хранения пищи; за эти помещения должны отвечать разные лица.

В некоторых штатах США и в Великобритании ряд вспышек криптоспоридиоза был связан с зараженными источниками общественного водоснабжения или водой в местах отдыха. Неочищенные сточные воды, смывы с молочных ферм и пастбищ могут загрязнять как источники питьевой воды, так и воду в местах отдыха. Ооцисты криптоспоридий находятся в 65–97% поверхностных вод США. *Cryptosporidium parvum* имеет малый диаметр (4–6 мкм), устойчив к хлорированию и способен длительно сохранять жизнеспособность в окружающей среде, что создает проблемы для питьевого водоснабжения. Вспышка инфекции 1993 г. в Милуоки, штат Висконсин, во время которой криптоспоридиоз передавался водным путем, сопровождалась 400 000 случаями диареи.

Клинические проявления. Инкубационный период составляет 2–14 дней. Криптоспоридиоз проявляется обильной водянистой диарей без примеси крови, которая может сопровождаться диффузной схваткообразной болью в животе, тошнотой, рвотой и потерей аппетита. Рвота возникает более чем у 80% детей, у взрослых она встречается реже. Возможны и неспецифические проявления, такие как миалгия, слабость и головная боль. Температура тела поднимается у 30–50% больных. В тяжелых случаях часто наблюдается мальабсорбция, непереносимость лактозы, обезвоживание и похудение.

У лиц с нормальным иммунитетом криптоспоридиоз обычно самостоятельно разрешается выздоровлением, хотя диарея может длиться несколько недель, а выделение ооцист может продолжаться неделями после клинического выздоровления. Хроническая диарея характерна для больных с нарушениями иммунитета, такими как врожденная гипогаммаглобулинемия или ВИЧ-инфекция. Симптомы заболевания и выделение ооцист способны сохраняться неопределенно долго и могут приводить к тяжелой недостаточности питания, кахексии и даже смерти.

У лиц с нарушениями иммунитета криптоспоридиоз часто сопровождается поражением желчных путей, что проявляется лихорадкой, болью в правом верхнем квадранте живота, тошнотой, рвотой и диареей. Криптоспоридиоз также может осложняться панкреатитом. Крайне редко встречается поражение дыхательных путей: кашель, одышка, свистящее дыхание, охриплость и ложный круп.

Диагностика. Самый надежный признак — обнаружение ооцист в кале, других биологических жидкостях или тканях. В кале ооцисты выглядят как мелкие сферические тельца диаметром 2–6 мкм, при использовании модифицированной окраски по Цилю–Нельсену ооцисты становятся красными. Об окраске на криптоспоридии необходимо специально упоминать в направлении на исследование, поскольку для этого требуется концентрирование микроорганизмов и особые методы окраски. Так

как криптоспоридии не проникают под слой эпителия, лейкоциты в кале отсутствуют.

Поскольку выделение ооцист может быть непостоянным, для микроскопии кал собирают неоднократно (у лиц с нормальным иммунитетом — по меньшей мере, трижды). Помимо модифицированной окраски по Цилю–Нельсену доступны следующие методы исследования: ИФА, реакция непрямой иммунофлюоресценции и ПЦР. Серологические исследования при остром криптоспоридиозе неинформативны.

В гистологических препаратах криптоспоридий можно обнаружить среди микроворсинок эпителия, выстилающего ЖКТ. Самая высокая концентрация микроорганизмов обычно выявляется в тощей кишке. При гистологическом исследовании также определяется атрофия и укорочение ворсин, уплощение эпителия, воспаление в собственной пластинке слизистой оболочки.

Лечение. Поскольку у лиц с нормальным иммунитетом диарея прекращается самостоятельно, антимикробной терапии не требуется. Лечение симптоматическое, включает регидратацию (пероральную, а при обширной потере жидкости -- внутривенную).

При тяжелом криптоспоридиозном энтерите на фоне нарушений иммунитета проводили лечение разнообразными антимикробными средствами, но ни одно из них не было эффективным во всех случаях. У детей в Египте действенным средством оказался нитазоксанид по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 сут; в США данный препарат доступен лишь для исследований. У взрослых больных СПИДом применялась комбинация паромомицина (по 1 г внутрь 2 раза в сутки) с азитромицином (600 мг/сут внутрь) в течение 4 нед., затем прием только парономицина в течение 8 нед. Имеются единичные сообщения об успешном пероральном приеме человеческого сывороточного иммуноглобулина или коровьего молозива.

Изоспороз

Подобно криптоспоридиям, *Isospora belli* служит причиной вспышек диареи в закрытых коллективах и диареи путешественников. *Isospora belli* передается с водой и пищей, чаще встречается в тропическом и субтропическом климате, а также в развивающихся странах, включая страны Южной Америки, Африки и Юго-Восточной Азии. Контакт с животными не играет роли в заражении. Изоспороз — редкая причина диареи у больных СПИДом в США, но частота его у больных СПИДом на Гаити может доходить до 15%.

По жизненному циклу возбудителя и патогенезу изоспороз напоминает криптоспоридиоз, однако ооцисты изоспор, выделенные со стулом, становятся инфекционными лишь после созревания при температуре ниже 37 °С. Гистологическая картина поражения кишечного эпителия включает укорочение и атрофию ворсин, признаки острого и хронического воспаление, а также гиперплазию крипт.

По клинической картине изоспороз неотличим от криптоспоридиаза, однако повышение температуры тела при изоспорозе отмечается чаще. Возможна эозинофилия, которая не встречается при других паразитарных заболеваниях кишечника. Для диагностики используется модифицированная окраска кала по Цилю–Нельсену. Ооцисты имеют овальную форму, их длина 22–33 мкм, ширина 10–19 мкм; в каждой ооцисте находятся 2 спороцисты с 4 спорозоитами в каждой. Лейкоциты в кале отсутствуют.

В отличие от криптоспоридиоза при изоспорозе быстро наступает улучшение при приеме триметоприм/сульфаметоксазола (доза на прием составляет 5 мг/мг триметоприма, 25 мг/кг сульфаметоксазола; максимальная доза 160 мг триметоприма, 800 мг сульфаметоксазола; указанные дозы принимают внутрь 4 раза в сутки в течение 10 сут, затем 2 раза в сутки в течение 3 нед.). У больных СПИДом изоспороз часто рецидивирует, поэтому им нередко требуется поддерживающее лечение. При непереносимости сульфаниламидов назначают ципрофлоксацин либо пириметамин или комбинацию пириметамина с фолиновой кислотой.

Циклоспороз

Cyclospora cayetanensis — это кокцидия, которая похожа на *Cryptosporidium parvum*, но превосходит его размером. Заболеваемость циклоспорозом высока в Непале, Перу и на Гаити, однако заболевание встречается во всех странах мира. *Cyclospora cayetanensis* инфицирует лиц как с нарушенным, так и нормальным иммунитетом, чаще детей до 18 мес. По патогенезу и гистологической картине циклоспороз напоминает изоспороз. Хотя доказано бессимптомное носительство циклоспор, у тури-

стов, инфицированных данным микроорганизмом, почти всегда развивается диарея. Вспышки циклоспороза связаны с загрязненной водой и пищей. Чтобы стать контагиозными, выделенные с калом ооцисты должны подвернуться споруляции. Данной особенностью объясняется отсутствие контактно-бытового пути передачи циклоспороза.

Клиническая картина циклоспороза напоминает криптоспоридиоз и изоспороз. Инкубационный период длится приблизительно 7 дней. Циклоспороз умеренной тяжести характеризуется в среднем шестью дефекациями в сутки и средней продолжительностью 10 дней (от 3 до 25 сут). Характерно, что у лиц с нормальным иммунитетом продолжительность диареи при циклоспорозе больше, чем при других кишечных заболеваниях, вызванных простейшими. Диарея часто сопровождается утомляемостью, метеоризмом, болью в животе (в том числе схваткообразной), тошнотой, болью в мышцах, суставах и туловище, лихорадкой, ознобами, головной болью и похудением. Иногда отмечается рвота. Наличие в стуле крови нехарактерно. Описано поражение желчных путей.

Диагноз ставят после выявления в кале ооцист. Ооцисты выглядят как морщинистые сферы диаметром 8–10 мкм и напоминают крупные криптоспоридии. В каждой ооцисте содержатся две спороцисты, а в каждой спороцисте — два спорозоита. Циклоспоры можно выявить при модифицированной окраске по Цилю–Нельсену, однако в отличие от криптоспоридиев циклоспоры прокрашиваются реже. Для обнаружения циклоспор применяют окраску феносафранином, а также темно-зеленую или интенсивную голубую эпифлюоресценцию данных микроорганизмов в УФ-лучах. Лейкоциты в кале отсутствуют.

Средством выбора при циклоспорозе, как и при изоспорозе, служит триметоприм/сульфаметоксазол (доза на прием составляет 5 мг/мг триметоприма, 25 мг/кг сульфаметоксазола; максимальная доза 160 мг триметоприма, 800 мг сульфаметоксазола; указанные дозы принимают внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут). При непереносимости сульфаниламидов с успехом применяют ципрофлоксацин.

Микроспоридиоз

Микроспоридии распространены повсеместно, ими инфицировано большинство групп животных и человек. Заболевания человека вызываются, по меньшей мере, семью родами и неклассифицированными микроорганизмами отряда Microsporidia. Поражаются лица как с нарушенным, так и с нормальным иммунитетом. С заболеваниями ЖКТ наиболее четко связаны *Enterocytozoon bieneusi* и *Encephalitozoon intestinalis*.

Эпидемиология упомянутых микроорганизмов изучена плохо, однако, вероятно, она сходна с таковой других спорообразующих простейших, которые паразитируют в кишечнике. Недавно были опубликованы сообщения о вспышках с водным путем передачи. В отличие от криптоспоридиев и других простейших, инфекция начинается с того, что споры микроспоридий впрыскивают свое содержимое в клетки макроорганизма. При внутриклеточном делении образуются новые споры, которые могут проникать в соседние клетки, распространяться на другие ткани или выделяться в окружающую среду с калом. Споры были обнаружены также в моче и эпителии дыхательных путей — это говорит о том, что некоторые биологические жидкости могут быть инфекционными. Попав в окружающую среду, споры микроспоридий сохраняют контагиозность до 4 мес.

Кишечный микроспоридиоз регистрируется почти исключительно у больных СПИДом, однако это может объясняться трудной диагностикой микроспоридиоза. Диарея при микроспоридиозе периодическая, обильная и водянистая; кровь в кале отсутствует. Возможны схваткообразная боль в животе и похудение. Повышение температуры тела нетипично. Описан диссеминированный микроспоридиаз, поразивший печень, почки, мочевой пузырь, желчные пути, легкие и кости.

Микроспоридии окрашиваются гематоксилин-эозином, по Гимзе, Граму, Цилю–Нельсену, дают положительную ШИК-реакцию, однако в препаратах эти микроорганизмы часто остаются нераспознанными из-за маленького размера (1–2 мкм) и отсутствия воспаления в окружающих тканях. Эталонным методом диагностики остается электронная микроскопия. Обнадеживающие результаты продемонстрировала модифицированная трехцветная окраска и ПЦР.

Методов лечения кишечного микроспоридиоза с доказанной эффективностью нет. При инфекции, вызванной *E. intestinalis*, обычно действенным оказывается альбендазол (доза для взрослого — по 400 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 3 нед.). В небольшом контролируемом испытании эффектив-

ным был фумагилин (доза для взрослого — по 20 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 2 нед.). Атоваквон и нитазоксанид ослабляют выраженность симптомов, однако их контролируемых исследований не проводилось. У ВИЧ-инфицированных нарушения, вызванные микроспоридиозом, также ослабевают на фоне активной антиретровирусной терапии.

Литература

Chen X.-M., Keithly J. S., Paya C. V. et al. Cryptosporidiosis. N Engl J Med 2002; 346: 1723–31.

Conteas C. N., Berlin O. G., Ash L. R., Pruthi J. S. Therapy for human gastrointestinal microsporidiosis. Am J Trop Med Hyg 2000; 63: 121–7.

Didier E. S. Microsporidiosis. Clin Infect Dis 1998; 27: 1–7.

Franzen C., Muller A. Cryptosporidia and microsporidia — waterborne diseases in the immunocompromised host. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 245–62.

Herwaldt B. L. Cyclospora cayetanensis: A review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. Clin Infect Dis 2000; 31: 1040–57.

Mota P., Rauch C. A., Edberg S. C. Microsporidia and *Cyclospora:* Epidemiology and assessment of risk from the environment. Crit Rev Microbiol 2000; 26: 69–90.

Okhuysen P. C. Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa. Clin Infect Dis 2001; 33: 110–1.

Глава 328
Трихомоноз

Чэнди К. Джон (Chandy C. John), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Trichomonas vaginalis — паразитическое простейшее, которое передается половым путем. В основном, *Trichomonas vaginalis* вызывает вагинит с клиническими проявлениями.

Эпидемиология. Согласно расчетам, ежегодно трихомонозом болеют 3 млн американок, частота трихомоноза у мужчин неизвестна. Заболеваемость трихомонозом наиболее высока у женщин с многочисленными половыми партнерами и в группах с высокой заболеваемостью прочими ЗППП. Следовательно, при выявлении *T. vaginalis* больного/больную необходимо обследовать на другие ЗППП. *T. vaginalis* обнаруживают более чем у 60% женщин — партнеров инфицированных мужчин и у 30–80% мужчин — партнеров инфицированных женщин. Во влажных условиях трихомонады способны оставаться живыми в течение нескольких часов, однако непрямая передача трихомоноза не доказана. До наступления менархе трихомонадный вагинит встречается редко; наличие данного заболевания у ребенка заставляет подозревать изнасилование.

Трихомоноз может передаваться новорожденным во время прохождения по родовым путям. В этом случае заболевание, как правило, заканчивается самопроизвольным выздоровлением, однако описаны редкие случаи трихомонадного вагинита и респираторной инфекции новорожденных.

Патогенез. В 1 мл инфицированного влагалищного секрета содержится $10–10^5$ трихомонад и более. В свежих препаратах *T. vaginalis* высокоподвижны и имеют форму груши; их легко отличить по толчкообразным передвижениям. Трихомонады размножаются бинарным делением и существуют только в форме вегетативных клеток, цисты не описаны. *T. vaginalis* запускает альтернативный путь активации комплемента, привлекает нейтрофилов, которые способны уничтожить данное простейшее. *In vitro* моноциты и макрофаги убивают трихомонад, но их роль при естественной инфекции неизвестна. Продолжительного протективного иммунитета не развивается.

Клинические проявления. У женщин инкубационный период продолжается от 5 до 28 дней. Симптомы возникают или усугубляются во время менструации. Приблизительно у 10–50% женщин инфекция протекает бессимптомно. Чаще всего при трихомонозе наблюдаются следующие симптомы: обильные желтые выделения из влагалища с неприятным запахом, признаки раздражения вульвы и влагалища, болезненное мочеиспускание и диспареуния. При физикальном обследовании можно обнаружить пенистые выделения, гиперемию влагалища и кровоизлияния на шейке матки (*«земляничная» шейка матки*). Водородный показатель (pH) влагалищных выделений более 4,5. К сожалению, ни один из перечисленных симптомов и ни одно из их сочетаний не являются достаточно чувствительными и специфичными, чтобы с уверенностью поставить диагноз трихомоноза. Неприятные ощущения в животе для трихомоноза нехарактерны; при их наличии необходимо исключить воспалительное заболевание матки и придатков.

Инфицирование *T. vaginalis* мужчин в большинстве случаев не вызывает каких-либо симптомов.

T. vaginalis высевается у 5–15% мужчин с негонококковым уретритом; симптомы в этих случаях не отличаются от таковых негонококкового уретрита другой этиологии. Признаками трихомоноза у мужчин обычно служат болезненное мочеиспускание и скудные выделения из мочеиспускательного канала. Изредка трихомонады вызывают эпидидимит, простатит и поверхностные язвы полового члена. У 36% мужчин наступает самостоятельное излечение.

Накапливается все больше данных о том, что трихомоноз связан с акушерскими и гинекологическими осложнениями. Ряд исследований показал, что трихомоноз обусловлен преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами, низкой массой тела при рождении, трубным бесплодием и флегмоной культи влагалища после гистерэктомии. По некоторым данным, трихомоноз повышает риск передачи ВИЧ.

Диагностика. Чтобы поставить диагноз трихомоноза как у женщин, так и у мужчин необходимо доказать наличие *T. vaginalis* в отделяемом из половых органов. Трихомонад можно выявить в нативных мазках влагалищных выделений; этот метод позволяет поставить диагноз 60–70% инфицированных женщин. Материал из канала шейки матки неинформативен. Микроскопия нативных мазков материала, взятого из переднего отдела уретры с помощью платиновой петли, позволяет обнаружить микроорганизм у 50–90% инфицированных мужчин. У мужчин также высокоинформативна микроскопия мочевого осадка, полученного после массажа предстательной железы. Отрицательный результат микроскопии нативных мазков не позволяет исключить диагноз трихомоноза. Самый чувствительный метод диагностики трихомоноза и лучший метод выявления носительства *T. vaginalis* — посев (>95%), однако он применяется лишь в особых случаях. ИФА и реакция прямой иммунофлюоресценции — более чувствительные методы исследования влагалищных выделений, чем микроскопия нативных препаратов, но менее чувствительные, чем посев. Иммуноблоттинг ДНК и ПЦР влагалищных выделений — высокочувствительные и специфичные методы обнаружения *T. vaginalis*, однако пока они малодоступны.

Лечение. Трихомоноз лечат нитроимидазолами. В США используют метронидазол, в других странах — тинидазол или орнидазол; эффективность всех трех препаратов примерно одинакова. Многочисленные исследования доказали действенность у взрослых женщин однократного приема большой дозы метронидазола (2 г внутрь). Другая схема лечения состоит в приеме внутрь по 250 мг метронидазола 3 раза в сутки или по 375 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Все перечисленные схемы обеспечивают эрадикацию *T. vaginalis* более чем в 90% случаев. Однократный прием большой дозы чаще сопровождается побочными желудочно-кишечными эффектами, зато не требует от больного дисциплинированности. Детям рекомендуется назначать метронидазол в дозе 15 мг/кг/сут (не более 1 г/сут) в 3 приема в течение 7 сут. Местное применение геля с метронидазолом ослабляет симптомы, но само по себе не позволяет добиться эрадикации *T. vaginalis*, поэтому его всегда сочетают с приемом препарата внутрь. Всех половых партнеров лечат одновременно, чтобы избежать реинфекции.

Метаанализ свидетельствует, что применение метронидазола безопасно в I триместре беременности; по данным некоторых исследований, метронидазол также безопасен и во II, и в III триместре. При трихомонозе, выявленном в любом триместре беременности, назначают 2 г метронидазола однократно.

Увеличивается число случаев кажущейся неэффективности метронидазола. У нескольких больных была выделена *T. vaginalis*, устойчивая к метронидазолу. В большинстве случаев неэффективность лечения обусловлена реинфицированием от нелеченного полового партнера или несоблюдением режима приема метронидазола. При истинной устойчивости *T. vaginalis* к метронидазолу назначают более высокие дозы препарата, тинидазол, местно — паромомицин. По-видимому, наиболее эффективный препарат при резистентной инфекции — тинидазол, однако в США он не продается. Местное применение паромомицина менее действенно и может сопровождаться тяжелыми местными побочными явлениями.

Литература

Cotch M. F., Pastorek J. G., Nugent R. P. et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. Sex Transm Dis 1997; 24: 353–60.

Forna F., Gulmezoglu A. M. Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD000218.

Patel S. R., Wiese W., Patel S. C. et al. Systematic review of diagnostic tests for vaginal trichomoniasis. Infect Dis Obstet Gynecol 2000; 8: 248–57.

Petrin D., Delgaty K., Bhatt R. et al. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 300–17.

Глава 329
Лейшманиоз

Питер К. Мелби (Peter C. Melby)

Лейшманиоз представляет собой неоднородную группу заболеваний, вызываемых внутриклеточными паразитическими простейшими рода *Leishmania*; переносчиками служат москиты *Phlebotomus spp.* Известно множество видов лейшманий, которые поражают кожу, слизистые оболочки и органы ретикулоэндотелиальной системы человека. Кожный лейшманиоз, как правило, протекает легко, но может приводить к обезображиванию внешности. Слизистый и висцеральный лейшманиоз сопровождаются значительной летальностью и высокой частотой осложнений.

Этиологии. Лейшмании относятся к семейству *Trypanosomatidae* и включают два подрода — *L.* (*Leishmania*) *spp.* и *L.* (*Viannia*) *spp.* Данные паразиты диморфны, т. е. существуют в двух формах — промастигот (снабжены жгутиком, размножаются в насекомом-переносчике) и амастигот (лишены жгутика, размножаются исключительно внутри моноцитов и макрофагов позвоночного-хозяина). Находясь внутри москита, промастиготы превращаются из неинфекционной проциклической формы в инфекционную метациклическую. Неотъемлемой чертой данного превращения служат изменения терминальных полисахаридов поверхностного липофосфогликана, которые позволяют инфекционным паразитам мигрировать из кишечника москита в его глотку. Во время кровососания промастиготы из глотки москита проникают в организм хозяина. Метациклический липофосфогликан также играет важную роль во внедрении и выживании лейшманий в организме млекопитающих: обеспечивает устойчивость к комплементу и облегчает проникновение в макрофаги с помощью рецептора комплемента 1. Лишь попав в макрофаг, промастиготы превращаются в амастиготы, которые находятся и размножаются внутри фаголизосомы. Лейшмании устойчивы к кислой и враждебной среде макрофага; в конце концов зараженный макрофаг лопается, а лейшмании заражают другие макрофаги. У зараженного макрофага ослабляется способность запускать воспалительный ответ и реагировать на него, таким образом, внутриклеточный паразит создает себе безопасное убежище.

Эпидемиология. Согласно расчетам, лейшманиозом поражено 10–50 млн человек в тропических и субтропических регионах всех континентов, кроме Австралии и Антарктиды. Разные формы лейшманиоза отличаются возбудителями, эпидемиологическими характеристиками, передачей и географическим распространением. Локализованный кожный лейшманиоз в Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Центральной Азии и на индийском субконтиненте вызывается *L.* (*Leishmania*) *major* и *L.* (*L.*) *tropica*. *L.* (*L.*) *aethiopica* служит возбудителем локализованного и диффузного кожного лейшманиоза, которые встречаются в Кении и Эфиопии. Висцеральный лейшманиоз в Восточном полушарии вызывается *L.* (*L.*) *donovani* (в Кении, Судане, Индии, Пакистане и Китае), а также *L.* (*L.*) *infantum* (в странах средиземноморского бассейна, на Ближнем Востоке и в Центральной Азии). *L. infantum* также вызывает локализованный кожный лейшманиоз (без вовлечения внутренних органов) с тем же самым географическим распространением. Установлено, что редкой причиной висцерального лейшманиоза на Ближнем Востоке и в Индии служит *L. tropica*. В Западном полушарии *L.* (*L.*) *mexicana* служит возбудителем локализованного кожного лейшманиоза в регионе от юга Техаса через Центральную Америку. В Южной Америке, в бассейне Амазонки и севернее локализованный кожный лейшманиоз вызывается *L.* (*L.*) *amazonensis*, *L.* (*L.*) *pifanoi*, *L.* (*L.*) *garnhami* и *L.* (*L.*) *venezuelensis*. Представители подрода *Viannia* (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V] panamensis*, *L. [V] guyanensis* и *L. [V.] peruviana*) служат причиной локализованного кожного лейшманиоза от северных районов Аргентины по направлению на север до Центральной Америки. Представители подрода *Viannia* также вызывают слизистый лейшманиоз с тем же географическим распространением. Возбудителями висцерального лейшманиоза в Западном полушарии служат *L.* (*L.*) *chagasi* (большинство систематиков сейчас полагают, что это тот же самый вид, что и *L. infantum*); данное заболевание встречается в Мексике (ред-

ко), а также по всей Центральной и Южной Америке. Подобно *L. infantum*, *L. chagasi* способна вызывать локализованный кожный лейшманиоз без висцеральных поражений. В регионах с высокой заболеваемостью возникают как спорадические случаи лейшманиоза, так и эпидемические очаги. За редким исключением лейшмании, которые первоначально вызывают кожный лейшманиоз, не вызывают висцерального лейшманиоза.

Существование лейшманий в большинстве эндемичных районов поддерживается за счет циркуляции между животными, человек при этом инфицируется только случайно. В целом дерматотропные штаммы как Восточного, так и Западного полушария циркулируют среди грызунов, а для возбудителей комплекса *L. donovani* обычным резервуаром служат домашние собаки. Передача инфекции от резервуара к москиту в высокой степени приспособлена к конкретным экологическим характеристикам эндемичного района. Люди инфицируются, когда по роду своей деятельности контактируют с животными-резервуарами. Антропонозная передача, при которой предполагаемым резервуаром служит человек, наблюдается у *L. tropica* в некоторых городах Ближнего Востока и у *L. donovani* в Индии.

За последнее десятилетие увеличилось число заражений, зарегистрированных в ряде длительно существующих эндемичных районах, кроме того, большое число случаев выявлено в некоторых новых очагах. В Индии и Судане зарегистрированы эпидемии висцерального лейшманиоза, унесшие более 100 000 человек. Возникновение новых очагов лейшманиоза служит результатом следующего: 1) миграции восприимчивого населения в существующие эндемичные районы, что обычно связано с развитием сельского хозяйства или промышленности либо с лесозаготовками; 2) повышение числа переносчиков и/или резервуаров, связанное с программой развития сельского хозяйства; 3) усиления антропонозной передачи вследствие быстрой урбанизации в некоторых очагах; 4) роста концентрации москитов из-за сворачивания программ по борьбе с переносчиками малярии.

Патогенез. Восприимчивость к лейшманиозу зависит от механизмов клеточного иммунитета. Устойчивость опосредуется распространением Т-хелперов типа 1 (Th1) и выработкой ИФН-γ, что вызывает активацию макрофагов и уничтожение паразитов. Центральную роль в протективном ответе, опосредованном Th1, играет ИЛ-12. Восприимчивость связана с распространением Th2, выделяющих ИЛ-4, и/или выработкой ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β, которые являются мощными ингибиторами активации макрофагов. У больных слизистым лейшманиозом отмечаются чрезмерно бурные клеточные иммунные реакции, которые участвуют в выраженной деструкции тканей, наблюдаемой при этой форме болезни. У больных с диффузным кожным или активным висцеральным лейшманиозом специфические клеточные реакции на антигены лейшманий отсутствуют или минимальны, однако после успешного лечения они восстанавливаются. В эндемичных районах лиц с бессимптомной инфекцией можно выявить по положительной реакции гиперчувствительности замедленного типа на антигены лейшманий (внутрикожная проба с лейшманином — *проба Монтенегро*). Бессимптомный лейшманиоз встречается существенно чаще, чем активный кожный или висцеральный. Будет ли лейшманиоз бессимптомным или активным, зависит от факторов макроорганизма (генетические особенности, сопутствующие заболевания, питательный статус), факторов паразита (вирулентность, входные ворота) и, возможно, факторов переносчика (его генотип, иммуномодулирующие составные части слюны). В эндемичных районах распространенность положительных внутрикожных проб с возрастом возрастает, а частота лейшманиоза с клиническими проявлениями с возрастом снижается — это говорит о том, что с течением времени население приобретает иммунитет. У лиц, перенесших активный или бессимптомный лейшманиоз, в последующем обычно не бывает лейшманиоза с клиническими проявлениями.

Клинические проявления. Разные формы лейшманиоза отличаются по возбудителю, эпидемиологическим особенностям, передаче и географическому распространению.

Локализованный кожный лейшманиоз. Локализованный кожный лейшманиоз (*восточная язва*) может поражать лиц любого возраста, однако во многих эндемичных районах, в первую очередь, болеют дети. Проявлениями обычно служат несколько папул, узелков, бляшек или язв, которые, как правило, располагаются на открытых участках кожи, таких как лицо и конечности. Очень редко регистрируется свыше 100 участков поражения. В типичных случаях на месте укуса москита возникает маленькая папула, которая в течение несколь-

ких недель или месяцев увеличивается до 1–3 см в диаметре и может изъязвляться. Язвы неглубокие, обычно безболезненные, с четкими плотными гиперемированными краями. Отделяемое из язв появляется только при развитии бактериальной суперинфекции. Поражения, вызванные *L. major* и *L. mexicana*, обычно заживают самостоятельно через 3–6 мес., оставляя вдавленные рубцы. Поражения наружного уха, вызванные *L. mexicana*, называются *язвами чиклеро*, поскольку они часто встречаются у собирателей чикла (растительной камеди) в Мексике и Центральной Америке; течение язв чиклеро обычно хроническое, с разрушением тканей. В целом поражения, вызванные *L.* (*Viannia*) *spp.*, более крупные и дольше не заживают. Лейшманиоз, вызванный представителями подрода *Viannia*, чаще сопровождается регионарной лимфаденопатией (пальпируются подкожные лимфатические узлы или лимфатические тяжи — картина напоминает лимфатический *споротрихоз*). При отсутствии вторичной инфекции заживление обычно протекает без осложнений, если не считать остаточный кожный рубец.

Диффузный кожный лейшманиоз. Эта редкая форма лейшманиоза в Западном полушарии вызывается комплексом *L. mexicana*, в Восточном — *L. aethiopica*. Диффузный кожный лейшманиоз проявляется крупными пятнами, папулами, узелками или бляшками, которые часто захватывают большие участки кожи и могут напоминать лепроматозную проказу. Язв не бывает. Чаще всего поражаются лицо и конечности. Диссеминация из первичного очага обычно имеет место в течение нескольких лет. Считается, что в основе такой тяжелой формы кожного лейшманиоза лежит иммунный дефект.

Слизистый лейшманиоз (эспундия) — редкая, но тяжелая форма лейшманиоза, возникающая вследствие гематогенного переноса инфекции из кожи в слизистую оболочку носа или ротоглотки. Возбудителем обычно служат паразиты из комплекса *L.* (*Viannia*). Примерно в 50% случаев в пределах 2 лет до развития слизистого лейшманиоза больные переносят острый кожный лейшманиоз, однако поражение слизистых оболочек может развиться и через несколько лет от заживления первичного очага. Слизистый лейшманиоз возникает менее чем у 5% больных или переболевших локализованным кожным лейшманиозом, вызванным *L.* (*V.*) *braziliensis*. При слизистом лейшманиозе чаще всего поражается слизистая оболочка носа, больные обращаются к врачу в связи с заложенностью и выделениями из носа, повторными носовыми кровотечениями. Реже вовлекается ротоглотка и гортань, что грозит тяжелыми осложнениями. В далеко зашедших случаях наблюдается обширное разрушение мягких тканей, хряща и даже костей, которое может привести к деформации носа или рта, перфорации носовой перегородки и сужению трахеи с обструкцией дыхательных путей.

Висцеральный лейшманиоз. Висцеральным лейшманиозом (кала-азар) в Западном полушарии (возбудитель — *L. chagasi*) и средиземноморском регионе (*L. infantum*) обычно болеют дети до 5 лет, а в Африке и Азии (*L. donovani*) — более старшие дети и молодежь. Эпидемиологические исследования, проведенные в Бразилии, раскрыли клиническое течение заболевания. После внесения москитом микроорганизма в кожу у ребенка может развиться бессимптомная или малосимптомная форма болезни, которая либо проходит самостоятельно, либо переходит в активный кала-азар. При клинически бессимптомной инфекции у детей на некоторое время появляются антитела к лейшманиям. Малосимптомная инфекция проявляется общими нарушениями (недомогание, периодическая диарея, плохая переносимость физических нагрузок) и перемежающейся лихорадкой; у большинства детей немного увеличивается печень. Малосимптомная форма в большинстве случаев проходит без лечения, но примерно у 25% больных в течение 2–8 мес. она переходит в активный кала-азар. Имеются редкие описания крайне длительного инкубационного периода — несколько лет. В первые недели или месяцы заболевания лихорадка перемежающаяся, отмечается слабость и утомляемость, начинает увеличиваться селезенка. Классическая клиническая картина с подъемом температуры тела до высоких цифр, выраженной спленомегалией, гепатомегалией и кахексией обычно возникает примерно через 6 мес. от начала заболевания, однако в некоторых исследованиях отмечалось быстрое прогрессирование — в течение 1 мес. (число этих больных достигало 20%). В терминальной стадии кала-азара имеется массивная гепатоспленомегалия, резкое похудение, тяжелая панцитопения, возможны желтуха, отеки и асцит. Анемия может быть столь выраженной, что развивается сердечная недостаточность. Часто возникают кровотечения, особенно носовые. Терминальная стадия висце-

рального лейшманиоза нередко осложняется вторичной бактериальной инфекцией, которая и служит причиной смерти. Факторы, способствующие развитию и быстрому прогрессированию висцерального лейшманиоза, — более молодой возраст и недостаточность питания. Без специфического лечения летальность превышает 90%.

Все чаще висцеральный лейшманиоз регистрируется как оппортунистическая инфекция на фоне ВИЧ-инфекции. Большинство случаев относится к югу Европы и Бразилии, однако не исключено возникновение множества новых случаев в виде очагов с сочетанием высокой заболеваемости ВИЧ-инфекцией и висцеральным лейшманиозом. Лейшманиоз также может быть результатом реактивации длительной бессимптомной инфекции. На фоне ВИЧ-инфекции висцеральный лейшманиоз часто протекает атипично: на первый план выходит поражение ЖКТ, а гепатоспленомегалия отсутствует.

У небольшой части больных после лечения висцерального лейшманиоза появляется диффузное поражение кожи — *кожный лейшманоид*. В Африке эта патология возникает во время лечения или вскоре после него, а в Индии — иногда и через несколько лет. Очаги поражения при кожном лейшманоиде гипопигментированы, гиперемированы или имеют вид узлов и обычно располагаются на лице и туловище. Длительность их существования — от нескольких месяцев до многих лет.

Диагностика. Локализованный кожный лейшманиоз следует предполагать при наличии одного или нескольких медленно увеличивающихся безболезненных узелков или язв у больного, который побывал в эндемичном районе. Дифференциальную диагностику проводят со споротрихозом, бластомикозом, хромомикозом, лобомикозом, туберкулезом кожи, атипичной микобактериальной инфекцией, лепрой, эктимой, сифилисом, фрамбезией и опухолями. Гистологически поражение при локализованном кожном лейшманиозе представляет собой очаг интенсивного хронического гранулематозного воспаления, захватывающий эпидермис и дерму; иногда встречаются нейтрофилы и даже образование микроабсцессов. Поражение при диффузном кожном лейшманиозе характеризуется плотными инфильтратами, состоящими из вакуолизированных макрофагов, внутри которых находится множество амастигот.

Слизистый лейшманиоз характеризуется интенсивным гранулематозным воспалением и выраженным некрозом тканей, которые могут распространяться на прилежащий хрящ или кость. Сходная клиническая картина наблюдается при других инфекциях (например, сифилис, третичная фрамбезия, гистоплазмоз, паракокцидиоидоз), саркоидозе, гранулематозе Вегенера, срединной гранулеме лица и раке.

Окончательный диагноз лейшманиоза ставят после обнаружения амастигот в биоптатах или выделения культуры возбудителя. При окраске по Гимзе срезов тканей, аспиратов или мазков-отпечатков амастиготы выявляются приблизительно у 50% больных локализованным кожным лейшманиозом, но лишь у редких больных слизистым лейшманиозом. Серологические исследования при локализованном кожном и слизистом лейшманиозе имеют низкую чувствительность и специфичность, а потому мало помогают диагностике. Для посева лучше всего использовать среду NNN — двухфазный кровяной агар, названный по первым буквам фамилий авторов (Нови, Мак-Нил, Николь). Посев биоптата или аспирата положителен лишь примерно в 65% случаев. Выделение культуры паразита позволяет уточнить его вид (обычно посредством анализа изоферментов, который выполняется в специализированной лаборатории), что важно для лечения и прогноза. При микроскопии мазков-отпечатков или биоптатов, а также посеве обнаружить лейшмании легче при диффузном кожном лейшманиозе, чем при локализованном.

Вероятность висцерального лейшманиоза велика у больного, который мог контактировать с возбудителем в эндемичном очаге и у которого имеется длительная лихорадка, слабость, кахексия, выраженная гепатоспленомегалия, анемия, лейко- или тромбоцитопения и гипергаммаглобулинемия. Похожая клиническая картина наблюдается при малярии, брюшном тифе, милиарном туберкулезе, шистосомозе, бруцеллезе, амебном абсцессе печени, инфекционном мононуклеозе, лимфомах и лейкозах. При висцеральном лейшманиозе выражена гиперплазия ретикулоэндотелиальных клеток в печени, селезенке, костном мозге и лимфатических узлах. В гистиоцитах и купферовских клетках содержится масса амастигот. На поздних стадиях заболевания часто встречаются инфаркты селезенки, центролобулярные некрозы и жировая инфильтрация печени, нормальный костный мозг замещается гистиоцитами, содержащими паразитов; имеет место эритрофагоцитоз. Микроскопия,

а также посев пунктата из селезенки, костного мозга или лимфатических узлов обычно позволяет поставить диагноз. Исследование аспирата из селезенки, проведенное опытным специалистом, имеет высокую чувствительность, однако пункцию селезенки в США выполняют редко из-за опасности кровотечения. Серологические исследования (ИФА, реакция непрямой иммунофлюоресценции, реакция прямой агглютинации) при висцеральном лейшманиозе имеют большое значение из-за высокого титра антител к лейшманиям. Чувствительность и специфичность ELISA, использующего рекомбинантный антиген K39, приближается к 100%. Отрицательные результаты серологических исследований у больного с нормальным иммунитетом — весомый довод против висцерального лейшманиоза. При сочетании висцерального лейшманиоза с ВИЧ-инфекцией серологические исследования положительны лишь примерно у 50% больных.

Лабораторные исследования. При кожном и слизистом лейшманиозе результаты лабораторных исследований, как правило, в пределах нормы, если только нет вторичной бактериальной инфекции. Классический кала-азар сопровождается анемией (содержание гемоглобина 50–80 г/л), тромбоцитопенией, лейкопенией (2000–3000/мкл), повышенной активностью печеночных трансаминаз и гиперглобулинемией (>50 г/л, основная часть представляет собой IgG).

Лечение. Специфическое лечение, как правило, не показано при неосложненном локализованном кожном лейшманиозе, если его возбудителем служат виды, которые вызывают инфекцию с высокой частотой самоизлечения (*L. major*, *L. mexicana*). Показаниями к лечению служат большая площадь очагов поражения, выраженное воспаление, локализация очагов, при которой рубец нарушит трудоспособность (вблизи сустава) или вызовет обезображивание (на лице или ухе), вовлечение лимфатических узлов, отсутствие спонтанного заживления в течение 3–4 мес. Кожный лейшманиоз, вызванный встречающимися в Западном полушарии представителями подрода *Viannia* (даже предположительно), должен подвергаться лечению, поскольку вероятность спонтанного заживления при этом мала и может развиться слизистый лейшманиоз. Аналогично лечение показано при поражениях, вызванных *L. tropica* (Восточное полушарие), поскольку они обычно хронические. При висцеральном и слизистом лейшманиозе лечение показано всегда.

Основой терапии лейшманиоза в течение свыше 40 лет были соединения пятивалентной сурьмы (стибоглюконат натрия [пентостам, Wellcome Foundation, Великобритания] и антимониат меглюмина [глюкантим, Rhafone-Poulenc, Франция]). Действенность, побочные эффекты и схемы применения у этих препаратов сходны. В настоящее время стибоглюконат натрия рекомендуется вводить внутривенно или внутримышечно по 20 мг/кг/сут в течение 20 (при локализованном или диссеминированном кожном лейшманиозе) или 28 дней (при слизистом и висцеральном лейшманиозе). При тяжелом кожном, а также при слизистом и висцеральном лейшманиозе могут потребоваться повторные курсы лечения. Начальный клинический ответ обычно удается получить на первой неделе лечения, однако полное излечение (эпителизация и образование рубца при локализованном кожном и слизистом лейшманиозе, регрессия спленомегалии и нормализация содержания форменных элементов крови при висцеральном лейшманиозе), как правило, становится очевидным не ранее чем через несколько недель или месяцев после окончания лечения. Указанная схема позволяет добиться излечения при локализованном кожном лейшманиозе у 90–100% больных, слизистом — у 50–70%, висцеральном — у 80–100%. В регионах с высокой распространенностью клинической устойчивости к препаратам сурьмы (Индия, Восточная Африка, некоторые районы Латинской Америки) начальная частота излечения ниже. При отсутствии надежного клеточного иммунитета (у больных с диссеминированным кожным лейшманиозом или сопутствующей ВИЧ-инфекцией) лейшманиоз часто рецидивирует. В таких случаях часто показаны многократные курсы лечения или постоянная поддерживающая терапия. Клинические признаки рецидива обычно становятся явными в пределах 2 мес. после окончания лечения. Побочные эффекты препаратов сурьмы зависят от дозы и продолжительности лечения. Чаще всего встречаются утомляемость, артралгия и миалгия (50%), неприятные ощущения в животе (30%), повышение активности печеночных трансаминаз (30–80%), повышение активности амилазы и липазы (почти 100%), легкие гематологические изменения (небольшое снижение содержания лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина) (10–30%), специфичные для сурь-

мы изменения зубца *T* на ЭКГ (30%). Внезапная смерть вследствие кардиотоксичности препаратов сурьмы встречается крайне редко и, как правило, связана с применением очень высоких доз.

В настоящее время появляются другие методы лечения лейшманиоза. Дезоксихолат и новые липидные формы амфотерицина В оказались очень действенными в лечении висцерального и слизистого лейшманиоза, устойчивого к препаратам сурьмы. Частота излечения висцерального лейшманиоза при назначении 14–20 доз дезоксихолата амфотерицина В по 0,5–1,0 мг/кг каждый день или через день приближается к 100%. К сожалению, при этом часто проявляется нефротоксичность амфотерицина В. Для лечения лейшманиоза особенно часто используются липидные формы амфотерицина В, поскольку они накапливаются в ретикулоэндотелиальной системе и обладают менее выраженной нефротоксичностью. Доказано, что липосомный амфотерицин В (3 мг/кг с 1-х по 5-е сутки, затем в 10-е сут) высокоэффективен в лечении висцерального лейшманиоза у детей с нормальным иммунитетом, у которых оказались бесполезными препараты сурьмы. Лечение висцерального лейшманиоза парентеральным введением паромомицина имеет некоторый эффект, но не превосходит таковой препаратов сурьмы или амфотерицина В. В лечении устойчивого слизистого и висцерального лейшманиоза с успехом применялся рекомбинантный ИФН-γ в качестве дополнения к препаратам сурьмы. Монотерапия рекомбинантным ИФН-γ бесполезна; препарат дает частые побочные эффекты в виде лихорадки и гриппоподобного синдрома. Фаза II испытаний милтефозина продемонстрировала, что частота излечения превышает 90% (препарат назначался внутрь в дозе 50–150 мг/сут в течение 4–6 нед.). Часто отмечались желудочно-кишечные побочные реакции, которые, однако, не требовали отмены препарата. Милтефозин — по-видимому, первый препарат для приема внутрь, который эффективен при висцеральном лейшманиозе. Еще одним действенным средством для лечения локализованного кожного лейшманиоза (особенно при устойчивости к препаратам сурьмы) служит пентамидин; его назначают по 2–3 мг/кг через день, всего 4–7 доз. При слизистом и висцеральном лейшманиозе приходится назначать высокие дозы пентамидина в течение более длительного времени, что делает данный препарат менее привлекательным, чем амфотерицин В (в виде дезоксихолата или липидных форм). Лечение локализованного кожного лейшманиоза препаратами для приема внутрь дает лишь относительный результат. Кетоконазол эффективен при лечении взрослых с локализованным кожным лейшманиозом, вызванным *L. major*, *L. mexicana* и *L. panamensis*, но не *L. tropica* или *L. braziliensis*. Для лечения кожного лейшманиоза в течение многих лет использовался аллопуринол, однако последние контролируемые исследования показали, что монотерапия данным препаратом неэффективна. Аллопуринол может играть роль дополнения к стандартным схемам.

Профилактика. Личная профилактика заключается в избегании контактов с ночными москитами и, при необходимости, в использовании репеллентов и противомоскитных сеток, пропитанных перметрином. При передаче инфекции вблизи жилищ снизить распространенность лейшманиоза помогает распыление остаточных инсектицидов силами общины; отдаленные последствия этого оценить сложно. Надзор за резервуарами инфекции (например, домашними собаками с антителами к лейшманиям) и уничтожение их имеют ограниченную результативность. Для борьбы с антропонозной передачей инфекции имеет значение раннее выявление и лечение инфицированных. На экспериментальных моделях показана действенность ряда вакцин. Возможно, в будущем главную роль в борьбе с лейшманиозом будет играть вакцинация людей или домашних собак.

Литература

Alvar J., Canavate C., Gutierrez-Solar B. et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 298–319.

Badaro R., Jones T. C., Carvalho E. M. et al. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. J Infect Dis 1986; 154: 1003–11.

Badaro R., Falcoff E., Badaro F. et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. N Engl J Med 1990; 322: 16–21.

Berman J. D. Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997; 24: 684–703.

di Martino L., Davidson R. N., Giacchino R. et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. J Pediatr 1997; 131: 271–7.

Dye C., Williams B. G. Malnutrition, age, and the risk of parasitic disease: Visceral leishmaniasis revisited. Proc R Soc Lond 1993; 254: 33–9.

Jha T. K., Sundar S., Thakur C. P. et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 1999; 341: 1795–800.

Magill A. J., Grogl M., Gasser R. A. et al. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. N Engl J Med 1993; 328: 1383–7.

Melby P. C. Vaccination against cutaneous leishmaniasis: Current status. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 557–70.

Sundar S., Murray H. W. Cure of antimony-unresponsive Indian visceral leishmaniasis with amphotericin B lipid complex. J Infect Dis 1996; 173: 762–5.

Sundar S., Jha T. K., Thakur C. P. et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002; 347: 1736–46.

Глава 330

Африканский трипаносомоз (сонная болезнь)

Роберт А. Бономо (Robert A. Bonomo), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

От африканского трипаносомоза (сонной болезни) страдают более 60 млн мужчин, женщин и детей почти в 40 странах Западной, Экваториальной и Южной Африки. Существует две отличающиеся формы африканского трипаносомоза, каждая вызывается отдельной разновидностью паразитического простейшего. *Trypanosoma brucei gambiense* вызывает хроническую инфекцию (*западноафриканская, или гамбийская, сонная болезнь*), длящуюся годы и в основном поражающую жителей Западной и Центральной Африки. *Trypanosoma brucei rhodesiense* служит возбудителем *восточноафриканской, или родезийской, сонной болезни* — острой инфекции, которая продолжается несколько недель и обычно поражает постоянных жителей Восточной и Южной Африки. Ежегодно регистрируется 20 000–25 000 новых случаев сонной болезни и 50 000 летальных исходов от нее. Риск заражения наиболее велик в Уганде, Кении, Танзании, Малави, Эфиопии, Заире и Ботсване. Сонная болезнь достигает уровня эпидемии в Анголе, Народной Республике Конго, Судане, Камеруне, Кот-д'Ивуаре, Танзании и Чаде. В Народной Республике Конго, на которую приходится 70 % случаев, африканская сонная болезнь почти сравнялась по распространенности со СПИДом. Время, в течение которого насекомое-переносчик может передавать заболевание, достигает 6 мес., что недооценивается. В США с 1967 г. зарегистрирован 21 случай восточноафриканской сонной болезни.

Этиология. Африканская сонная болезнь — это трансмиссивная инфекция, вызываемая паразитическими трипаносомами, которые передаются человеку при укусе мухи цеце (принадлежит к роду *Glossina*, который встречается исключительно в Африке). Муха цеце обитает вблизи рек, ручьев, озер, в лесах и саванне.

Муха цеце питается кровью людей и охотничье-промысловых животных, она способна прокусывать неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Восточноафриканской сонной болезнью (возбудитель — *Trypanosoma brucei rhodesiense*) люди обычно заражаются, когда они выезжают из города в сельскую местность, чтобы посетить лес или места разведения скота. После занесения в кожу трипаносомы размножаются и постепенно проникают во все органы.

Заражение западноафриканской сонной болезнью (возбудитель — *Trypanosoma brucei gambiense*) обычно происходит вблизи поселений. Для существования данного возбудителя достаточно малой численности переносчика, поэтому западноафриканская сонная болезнь особенно трудно поддается искоренению. Инфекционная метациклическая форма трипаносом лишена жгутиков. После местного размножения в течение 1–3 нед. в крови можно обнаружить удлиненные и тонкие формы, а также промежуточные и короткие и толстые — эти формы снабжены жгутиком и хорошо развитой ундулирующей мембраной. На ранней стадии инфекции у человека возбудитель быстро размножается в крови и лимфатических узлах. Численность трипаносом в крови меняется волнообразно, каждая волна сопровождается приступом лихорадки. Появление в крови новой популяции микроорганизма свидетельствует об образовании нового антигенного варианта. *T. brucei rhodesiense* проникает в ЦНС на ранних стадиях заболевания, а *T. brucei gambiense* — на поздних.

Промежуточным хозяином и переносчиком инфекции служат мухи цеце из рода *Glossina*. Трипаносомы размножаются в задней части кишечника насекомого в течение примерно 10 дней, а затем постепенно мигрируют вперед и прикрепляются к стенкам слюнных протоков и завершают свое

развитие, превращаясь в инфекционные метациклические формы. Жизненный цикл в мухе цеце занимает 15–35 дней.

Сообщалось также о прямой передаче инфекции людям — либо механически при контакте с инфицированными ротовыми частями мухи цеце во время ее кормления, либо вертикально (трансплацентарно).

Эпидемиология. Трипаносомоз представляет собой одну из главных проблем для здравоохранения в Африке. К сожалению, информация об истинной заболеваемости недостоверна. Политические волнения и социальные перемены создают благоприятные условия для появления и возрождения трипаносомоза. Эпидемии в сельской местности представляют серьезную помеху для развивающихся сообществ. Случаи африканского трипаносомоза преимущественно локализуются между 15° северной широты и 15° южной широты, что примерно соответствует области, где количество осадков в год создает оптимальные климатические условия для мух рода *Glossina*.

Инфекция, вызванная *T. brucei rhodesiense*, ограничена восточной частью эндемичной зоны в тропической Африке и тянется от Эфиопии до северной границы Южной Африки. Инфекция, вызванная *T. brucei gambiense*, главным образом встречается в западной части эндемичной зоны. Африканским трипаносомозом поражено свыше 1 млн человек.

Эпидемиологические особенности трипаносомоза в основном определяются насекомым-переносчиком. В различных частях тропической Африки инфекцию переносит несколько видов *Glossina*. Уровень инфицированности мух рода *Glossina*, пойманных в эндемичных районах, низок и обычно не достигает 5%. Вероятность заражения мух цеце *T. brucei rhodesiense* (данная трипаносома вызывает острую форму инфекции, нередко с летальным исходом) значительно снизилась. Тем не менее способность *T. brucei rhodesiense* размножаться в крови человека до крайне высоких концентраций и заражать млекопитающих других видов позволяет данному микроорганизму поддерживать жизненный цикл.

Инфекция, вызванная *T. brucei gambiense*, обычно имеет хроническое течение с очень низкой паразитемией. Из-за низкой инфицированности мух цеце для поддержания жизненного цикла *T. brucei gambiense* требуются тесные и повторные контакты между людьми и насекомыми, необходимые для частых укусов. *T. brucei gambiense* обнаружена во многих животных-резервуарах, которые могут играть важную роль в эндемическом характере вызываемой ей инфекции.

Патогенез. В месте внедрения возбудителя вскоре возникает плотный болезненный гиперемированный узелок (*трипаносомный шанкр*). При микроскопическом исследовании биоптата видны длинные тонкие трипаносомы, которые размножаются под дермой; они окружены инфильтратом, состоящим из лимфоцитов. Последующая гематогенная и лимфогенная диссеминация приводит к проникновению возбудителя в ЦНС. При гистологическом исследовании головного мозга отмечаются признаки менингоэнцефалита, мягкая и паутинная оболочки инфильтрированы лимфоцитами, которые образуют муфты вокруг сосудов. В хронических случаях наиболее характерный признак — *морулярные клетки* (большие, напоминающие по виду клубнику, предположительно образующиеся из плазматических клеток).

Ключевая особенность трипаносомоза — способность паразита ускользать от иммунной системы благодаря изменению антигенов. *T. brucei gambiense* регулирует внутренние переключения генома, чтобы избежать иммунных атак хозяина.

Клинические проявления изменчивы не только из-за существования двух подвидов возбудителя, но и вследствие различного ответа организма коренных жителей эндемичных районов и приезжих. У приезжих более выражены острые симптомы, но при отсутствии лечения летальность у приезжих и коренных жителей примерно одинакова. Симптомы обычно появляются в течение 1–4 нед. от заражения. Вначале симптомы неспецифичны: изменения личности, похудение, атаксия, утомление днем и бессонница ночью. Течение африканского трипаносомоза подразделяют на трипаносомный шанкр, гемолимфатическую и менингоэнцефалитическую стадии.

Трипаносомный шанкр. Первым признаком может быть след от укуса мухи цеце. В течение 2–3 дней появляется узелок или шанкр, который в течение 1 нед. становится болезненным, плотным, гиперемированным, окруженным зоной гиперемии и отека. Трипаносомные шанкры обычно возникают на ногах, но иногда могут находиться на голове. За 2 нед. они претерпевают обратное развитие и исчезают без образования рубца.

Гемолимфатическая стадия. Самое частое начальное проявление африканского трипаносо-

моза — нерегулярные эпизоды лихорадки, каждый из которых длится 1–7 дней — возникает во время инвазии паразита в кровь (через 2–3 нед. от заражения). Лихорадка часто сопровождается головной болью, потливостью и генерализованной лимфаденопатией. Приступы могут перемежаться периодами мнимого благополучия длительностью несколько дней или даже недель. Одним из наиболее постоянных симптомов, особенно при западноафриканском трипаносомозе, служит увеличение лимфатических узлов, чаще задних шейных и надключичных, которые остаются безболезненными и подвижными. Частое проявление трипаносомоза у белых людей — сыпь в виде гиперемированных пятен неправильной формы, не зудящих, которые могут появиться в любой момент после первого эпизода лихорадки, обычно в пределах 6–8 нед. У большинства пятен в центре цвет кожи нормальный, из-за чего они выглядят кольцевидными. Сыпь наблюдается главным образом на туловище, она быстро исчезает в одном месте, чтобы появиться в другом. При исследовании крови на данной стадии можно обнаружить анемию, лейкопению с относительным моноцитозом и повышенное содержание IgM.

Менингоэнцефалитическая стадия. Неврологические симптомы в большинстве случаев неспецифичны и включают раздражительность, бессонницу, иррациональную и необъяснимую тревожность, частые смены настроения, изменения личности. Неврологическая симптоматика может появиться до инвазии трипаносом в ЦНС. При восточноафриканском трипаносомозе инвазия в ЦНС наступает в течение 3–6 нед. и проявляется повторными приступами головной боли, лихорадкой, слабостью и симптомами интоксикации. Тахикардия может быть проявлением миокардита. В течение 6–9 мес. наступает смерть вследствие вторичной инфекции или сердечной недостаточности.

При западноафриканском трипаносомозе появления неврологических симптомов следует ожидать в течение 2 лет от возникновения острых проявлений болезни. Повышенная сонливость днем и бессонница ночью отражают непрекращающееся прогрессирование инфекции, о чем также свидетельствует усугубление анемии, лейкопении и мышечная слабость. У больных с хроническим западноафриканским трипаносомозом повышена восприимчивость к вторичным инфекциям.

Форма, широко известная как *сонная болезнь*, представляет собой хронический диффузный менингоэнцефалит без очаговых симптомов. Основные признаки данной стадии — сонливость и непреодолимые приступы сна; в терминальной стадии сон может быть почти непрерывным. Сопутствующие симптомы, такие как тремор или ригидность со спастико-атаксической походкой, говорят о вовлечении базальных ганглиев. Почти у $^1/_3$ нелеченных больных развивается психоз.

Диагностика. Точный диагноз можно поставить уже на ранних стадиях при микроскопии свежеприготовленной толстой капли крови, которая позволяет увидеть подвижные активные формы паразитов. В крови их можно выявить разными чувствительными способами; широко известными являются количественные мазки лейкоконцентрата и мини-анионообменные смолы. В эпидемиологических исследованиях и для массовых обследований на *T. brucei gombiense* применяется *реакция агглютинации*. Высушенные, окрашенные по Гимзе мазки изучают, чтобы детально определить морфологию возбудителя. Если исследование толстой капли и мазков лейкоконцентрата дало отрицательный результат, можно прибегнуть к простому способу концентрации: 10 мл гепаринизированной крови добавляют к 30 мл 0,87% раствора аммония хлорида, смесь центрифугируют при 1000 g в течение 15 мин, осадок микроскопируют в нативном виде, а также после высушивания и окрашивания. Для паразитологического исследования также используют аспират из увеличенных лимфатических узлов. Если результат любого из перечисленных исследований оказался положительным, исследуют СМЖ на трипаносомы.

Лечение. Выбор антимикробного препарата зависит от стадии инфекции и возбудителя. В гемолимфатическую стадию как восточноафриканского, так и западноафриканского трипаносомоза эффективен сурамин, который выпускается в виде 10% раствора для внутривенного введения. Вначале внутривенно вводят пробную дозу (детям — 10 мг, взрослым — 100–200 мг), чтобы выявить редкие идиосинкразические реакции — шок и коллапс. Лечебная доза составляет 20 мг/кг (максимум 1 г) внутривенно, ее вводят в 1, 3, 7, 14 и 21-й дни. Сурамин нефротоксичен, поэтому перед каждым введением выполняют анализ мочи. Если обнаружена значительная протеинурия, гематурия или мочевые цилиндры, препарат отменяют. Пентамидина изотионат (4 мг/кг/сут внутримышечно в течение 10 сут) переносится лучше сурамина.

При инвазии в ЦНС показан меларсопрол. Меларсопрол — это опытный препарат мышьяка с трипаносомоцидным действием. Его использовали за пределами США для лечения поздней гемолимфатической и менингоэнцефалитической стадий африканского трипаносомоза. У детей лечение начинают с 0,36 мг/кг/сут меларсопрола внутривенно, затем дозу постепенно повышают с интервалом 1–5 дней до 3,6 мг/кг/сут; курс лечения обычно состоит из 10 введений (общая доза 18–25 мг/кг). Взрослым внутривенно вводят 2–3,6 мг/кг меларсопрола в течение 3 дней, затем, после недельного перерыва, 3,6 мг/кг в течение 3 дней, повторяют через 10–21 день. Рекомендуемая общая доза 18–25 мг/кг за месяц. Изредка сразу после введения или через небольшой промежуток возникают легкие побочные явления в виде подъема температуры тела, боли в груди или животе. Наиболее серьезные токсические эффекты — энцефалопатия и эритродермия (последняя встречается реже).

Сообщалось, что при поздних стадиях западноафриканской сонной болезни, а также в случаях, когда имеется или подозревается вовлечение ЦНС, эффективен эфлорнитин. Препарат сильнее действует на *T. brucei gambiense*, а на *T. brucei rhodesiense* его влияние непостоянно. Суточная доза эфлорнитина составляет 400 мг/кг внутривенно в 4 приема. Эфлорнитин — дефицитный препарат, поэтому ВОЗ вступила в контакт с рядом фармацевтических корпораций, чтобы произвести и передать в качестве дара большие количества эфлорнитина. Для профилактики с успехом применялся пентамидин. Однократное введение 3–4 мг/кг пентамидина внутривенно обеспечивает защиту против западноафриканского трипаносомоза, по меньшей мере, на 6 мес.; эффективность пентамидина в профилактике восточноафриканского трипаносомоза неизвестна.

Профилактика. Надежной вакцины или способа химиопрофилактики до настоящего времени не разработано. Борьба с трипаносомозом в эндемичных районах Африки основывается на выявлении и эффективном лечении инфекции у людей, а также уничтожении переносчиков. Материально-техническое обеспечение данных мероприятий затрудняется политическими конфликтами и массовой миграцией населения.

ВОЗ и Центр по контролю заболеваемости рекомендуют ряд мер. Решающее значение имеет борьба с переносчиками — *Glossina spp.* Необходимы оконные сетки, ловушки и санитарные мероприятия. Количество укусов можно снизить, если носить одежду сероватого цвета, которая не привлекает мух цеце. Очень важен мобильный медицинский надзор за группами риска, который осуществляет специализированный персонал, владеющий серологическими и паразитологическими методами диагностики. Необходимо создавать специализированные клиники для обследования и лечения. С успехом применяется распыление инсектицидов с поверхности земли или с самолетов, использование защитной одежды и животных-приманок. Разрабатываются трансгенные методы, которые ослабят выживаемость цеце и ее способность переносить возбудителей.

Лечение сонной болезни затруднено устойчивостью к препаратам и постоянно меняющейся экспрессией антигенов. Что касается профилактики, то наиболее многообещающие результаты может принести уничтожение переносчиков, однако его труднее всего осуществить.

Литература

Allsop R. Options for vector control against trypanosomiasis in Africa. Trends Parasitol 2001; 17: 15–19.

Askoy S., Maudlin I., Dale C. et al. Prospects for control of African trypanosomiasis by tsetse vector manipulation. Trends Parasitol 2001; 17: 29–34.

Глава 331

Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса)

Роберт А. Бономо (Robert A. Bonomo), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Болезнь Шагаса (американский трипаносомоз) представляет собой зооноз, возбудителем которого служит паразитическое жгутиковое простейшее *Trypanosoma cruzi*, а переносчиками — кровососущие триатомовые, или *поцелуйные клопы*. Данное заболевание встречается исключительно в Западном полушарии. Впервые его описал Шагас в 1911 г., наблюдая за бразильским ребенком с лихорадкой, анемией и лимфаденопатией.

Этиология. Существует почти 20 видов трипаносом, но только 4 вида вызывают заболевания у человека: *Trypanosoma brucei rhodesiense* и *Trypanosoma brucei gambiense* (возбудители африканской сонной болезни), *Trypanosoma cruzi* (возбудитель болезни Шагаса) и *Trypanosoma rangeli*. *Trypanosoma cruzi* имеет три морфогенетических стадии развития: амастиготы, трипомастиготы и эпимастиготы. *Амастиготы* — это внутриклеточные формы, которые находятся в тканях млекопитающих; амастиготы имеют сферическую форму и короткий жгутик, в тканях они образуют скопления овальной формы (*псевдоцисты*). *Трипомастиготы* — внеклеточные неделящиеся веретенообразные формы длиной 20 мкм; они обладают крупным *кинетопластом* — комплексом митохондрий, содержащим ДНК, который при обычных методах окраски выглядит темным. Жгутик отходит от блефаропласта и тянется вдоль внешнего края ундулирующей мембраны, достигая переднего края микроорганизма. Трипомастигот обнаруживают в крови; они отвечают за передачу инфекции насекомым и распространение ее от клетки к клетке. *Эпимастиготы* находятся в средней кишке кровососущих насекомых *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* и *Panstrongylus megistus*. Эпимастиготы размножаются в средней и прямой кишке членистоногих и в процессе дифференцировки превращаются в метациклические трипомастиготы. Метациклические трипомастиготы — инфекционные для людей формы — попадают на кожу рядом с ранкой от укуса, когда насекомое испражняется. Таким образом, инфекция возникает вследствие загрязнения, а не внедрения. Попав на поврежденную кожу или слизистые оболочки, трипомастиготы либо проникают внутрь клеток, либо фагоцитируются макрофагами. Они размножаются внутри клеток в форме амастиготов и, когда клетка погибает, попадают в кровоток. В кровотоке трипомастиготы циркулируют до тех пор, пока не проникнут в другую клетку макроорганизма или не будут проглочены во время кровососания насекомым, завершая жизненный цикл.

Эпидемиология. Заболеваемость болезнью Шагаса высока в Мексике и Южной Америке, особенно Бразилии, Аргентине, Уругвае, Чили и Венесуэле. По подсчетам ВОЗ, болезнью Шагаса поражено почти 20 млн человек, в основном дети и молодежь. Данная трансмиссивная инфекция часто протекает бессимптомно и по сути неизлечима, сохраняется пожизненно. Из-за высокой распространенности инфекция, вызываемая *T. cruzi*, считается наиболее значимой для Южной Америки. От болезни Шагаса ежегодно умирает 45 000–75 000 людей. При хронической инфекции, вызванной *T. cruzi*, клинические проявления возникают в 30% случаев. До сих пор неясно, как данному паразитическому простейшему удается ускользнуть от иммунной системы, поскольку изменений антигенного состава у него не обнаружено.

Хотя насекомых семейства *Reduviidae* можно обнаружить в районах США с теплым климатом (вплоть до Мэриленда на севере), болезнь Шагаса встречается в США исключительно редко благодаря хорошим жилищным условиям. Большинство случаев заболевания в США являются следствием несчастных случаев в лабораториях. Примерно 100 000 иммигрантов, прибывших в США из районов с высокой заболеваемостью, могут быть инфицированы *T. cruzi*; в городах США зарегистрировано несколько случаев болезни Шагаса у иммигрантов.

Инфекция, вызываемая *T. cruzi*, — это по существу зооноз, который может поддерживаться в природных условиях без участия человека. *T. cruzi* была выделена от многих видов животных (крупный лесной резервуар). Переносчики обнаружены в сельской, лесистой местности; они заражаются, питаясь кровью человека или животных, в которой циркулируют трипомастиготы. Люди заражаются, когда энзоотические очаги становятся открытыми для сельскохозяйственных или коммерческих целей. Когда естественный резервуар разрушается, переносчики переселяются в обжитые места и создают цикл передачи инфекции животным и людям.

Риск передачи инфекции людям зависит, в первую очередь, от наличия резервуаров и переносчиков, а также социально-экономического и образовательного уровня населения. Переносчики *T. cruzi* — насекомые семейства Reduviidae, которые известны под различными названиями: клопы-хищнецы, поцелуйные клопы. Очень важную роль в цепи передачи инфекции играют жилищные условия. Заболеваемость и распространенность инфекции зависят от адаптации триатомовых клопов к человеческому жилью, а также видовой способности к переносу инфекции. Животными-резервуарами для насекомых семейства Reduviidae служат собаки, кошки, крысы, опоссумы, морские свинки, обезьяны, летучие мыши и еноты. Распростране-

нию инфекции в Южной Америке способствует неконтролируемая вырубка леса, усиленная миграция зараженных людей из районов с высокой заболеваемостью и наличие резервуаров среди домашних животных.

Риск возможной трансплацентарной передачи инфекции составляет 10,5%. В результате развивается врожденная болезнь Шагаса, приводящая к преждевременным родам, внутриутробной гибели плода и плацентиту. Заражение возможно также при переливании крови от донора с бессимптомной формой инфекции. В районах с высокой заболеваемостью болезнью Шагаса антитела к ее возбудителю обнаруживаются более чем у 20% доноров крови. При однократном переливании крови от инфицированного донора риск заражения составляет 13–23%. В настоящее время в южных штатах США массовой проверки крови на *T. cruzi* не проводится. Описаны случаи заражения при случайных уколах инфицированными иглами в лабораториях. О пищевом пути передачи не сообщалось. Хотя случаи заражения при грудном вскармливании встречаются очень редко, нелеченные женщины с острой инфекцией должны воздерживаться от кормления грудью.

Патогенез. Патогенез хронической болезни Шагаса неизвестен, однако предполагаются два механизма: 1) прямое разрушение тканей паразитом; 2) развитие воспалительной реакции вследствие аллергии на антигены паразита, поглощенные клетками хозяина, или аутоиммунной реакции из-за наличия у хозяина и паразита общих антигенов.

В месте входных ворот (месте укуса) возникает инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и моноцитов. *T. cruzi* поглощается макрофагами и изолируется в вакуолях, окруженных мембраной. Прикрепление паразита и фагоцитоз макрофагами опосредуются чувствительными к протеазам рецепторами на поверхности макрофагов. Трипаносомы лизируют мембрану фагосом, высвобождаются в цитоплазму и размножаются. Развивается местная реакция тканей (*шагома*), и процесс распространяется на местные лимфатические узлы. Затем появляются кровяные формы, процесс становится диссеминированным.

У штаммов *T. cruzi* отмечается селективный паразитизм в определенных тканях. Большинство штаммов — миотропные, они внедряются в гладкомышечные клетки, поперечнополосатые мышечные волокна и кардиомиоциты. Прикрепление опосредуется специфическими рецепторами трипомастигот, которые присоединяются к комплементарным гликоконъюгатам на поверхности клеток хозяина. Прикрепление к кардиомиоцитам влечет за собой воспаление эндокарда и миокарда, отек, местный некроз сократительной и проводящей систем, периганглионит и лимфоцитарную инфильтрацию. Сердце увеличивается, на эндокарде могут образовываться тромбы, может возникнуть аневризма. Часто также встречается блокада правой ножки пучка Гиса. Кроме того, трипаносомы прикрепляются к нервным и ретикулоэндотелиальным клеткам. При вовлечении ЖКТ и разрушении межмышечного нервного сплетения развивается расширение пищевода и мегаколон.

Иммунные механизмы, отвечающие за уничтожение паразита и невосприимчивость, изучены недостаточно. Несмотря на выраженный приобретенный иммунитет, эрадикации паразита не происходит. Изменений антигенного состава, типичных для африканского трипаносомоза, при американском трипаносомозе не наблюдается. Антитела, участвующие в иммунитете против *T. cruzi*, связаны с фазой инфекции. Иммунофагоцитоз паразита макрофагами облегчается за счет антител IgG, направленных, вероятно, против нескольких главных поверхностных антигенов. Состояния, сопровождающиеся угнетением клеточного иммунитета, утяжеляют инфекцию, вызванную *T. cruzi*. По-видимому, главную роль в иммунитете против *T. cruzi*, особенно в острую фазу, играют макрофаги. ИФН-γ стимулирует уничтожение амастигот макрофагами с помощью свободнорадикального окисления.

Клинические проявления. Болезнь Шагаса протекает в острой и хронической форме. *Острая болезнь Шагаса* у детей обычно бессимптомна или сопровождается небольшим повышением температуры тела, недомоганием, отеком лица и лимфаденопатией. У грудных детей часто наблюдается местные признаки воспаления в месте входных ворот (шагома). Приблизительно у 50% детей обращение к врачу связано с симптомом Романьи (односторонний безболезненный отек век), конъюнктивитом и околоушным лимфаденитом. Больные жалуются на утомляемость и головную боль. Лихорадка может длиться 4–5 нед. У детей до 2 лет системные проявления могут быть более тяжелыми и включать лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и симптомы менингоэнцефалита. Острые проявления могут сопровождаться кореподобной

сыпью на коже. Описаны анемия, лимфоцитоз, гепатит и тромбоцитопения.

Нередко в сердце, ЦНС, периферических нервных ганглиях и ретикулоэндотелиальной системе создается высокая концентрация паразитов. Основной объект поражения — сердце. Интенсивное заражение паразитами может привести к острому воспалению и расширению всех четырех камер сердца. Диффузный миокардит и воспаление проводящей системы ведут к фиброзу. При гистологическом исследовании обнаруживаются характерные псевдоцисты — внутриклеточные скопления амастигот.

Врожденная инфекция может приводить к самопроизвольному аборту или преждевременным родам. Тяжелая анемия, гепатоспленомегалия, желтуха и судороги у этих детей могут имитировать врожденную ЦМВ-инфекцию, токсоплазмоз или гемолитическую болезнь новорожденных. При менингоэнцефалите *T. cruzi* можно обнаружить в СМЖ. Обычно через 8–12 нед. у ребенка наступает спонтанное улучшение и начинается неопределенная фаза с пожизненной низкой паразитемией и образованием антител ко многим поверхностным антигенам *T. cruzi*. Летальность составляет 5–10%, смерть наступает от сердечной недостаточности, вызванной острым миокардитом, или менингоэнцефалита. Дифференциальный диагноз острой болезни Шагаса проводят с малярией, шистосомозом, висцеральным лейшманиозом, бруцеллезом, брюшным тифом, а также инфекционным мононуклеозом.

При *хронической болезни Шагаса* клинических проявлений может и не быть. Самое частое проявление хронической инфекции, вызванной *T. cruzi*, — кардиомиопатия, которая проявляется сердечной недостаточностью, аритмией и тромбоэмболией. При ЭКГ выявляется частичная или полная АВ-блокада либо блокада правой ножки пучка Гиса. Блокада левой ножки нехарактерна. Патологоанатомические изменения сердца включают атрофию и некроз мышечной ткани, миоцитолиз, фиброз и инфильтрацию лимфоцитами. Сообщалось также об инфаркте миокарда. Причиной инфаркта может быть эмболизация апикальной аневризмы левого желудочка или некротизирующий артериолит. Апикальная аневризма левого желудочка патогномонична для хронической кардиомиопатии при болезни Шагаса.

В развитии кардиомиопатии при болезни Шагаса также участвуют расстройства вегетативной иннервации. Данная точка зрения подтверждается тем, что при экспериментальной инфекции, вызванной *T. cruzi*, снижается концентрация ацетилхолина и ацетилхолинтрасферазы.

Сообщалось, что кардиомиопатия при болезни Шагаса сопровождается аутоиммунными расстройствами. Снижение количества CD8-лимфоцитов ускоряет течение инфекции. Моноциты и эндотелиальные клетки человека, зараженные *T. cruzi*, синтезируют повышенное количество ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО. Данные цитокины способствуют накоплению в очаге повышенного числа лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, чем можно объяснить некоторые проявления болезни. Хроническую кардиомиопатию при болезни Шагаса может имитировать вирусный миокардит, ревматическое поражение сердца и эндомиокардиальный фиброз.

Поражение ЖКТ возникает у 8–10% больных и включает снижение числа нейронов в сплетениях Ауэрбаха и Мейсснера. Кроме того, имеются и преганглионарные нарушения, а также снижается число моторных нейронов в заднем ядре блуждающего нерва. Характерные проявления перечисленных расстройств — расширение пищевода и мегаколон. При мегаколоне часто обнаруживаются расширение сигмовидной кишки, заворот толстой кишки и каловые камни. Разрушение ганглиев пищевода ведет к его патологическому расширению — масса пищевода может в 26 раз превышать нормальную, а вместимость увеличиваться до 2 л жидкости. Расширение пищевода проявляется дисфагией, болью при глотании и кашлем. Средний и нижний отделы пищевода поражаются независимо друг от друга. Расширение пищевода может осложняться эзофагитом и раком пищевода. На фоне расширения пищевода чаще встречается аспирационная пневмония и туберкулез легких.

Могут возникнуть вегетативные расстройства и периферическая невропатия. Поражение ЦНС для болезни Шагаса нетипично. Гранулематозный энцефалит, развившийся при острой болезни Шагаса, как правило, заканчивается летально.

Лица с нарушениями иммунитета. Болезнь Шагаса у лиц с нарушениями иммунитета развивается либо вследствие переливания крови от инфицированного *T. cruzi* донора, либо вследствие активации предшествующей инфекции на фоне иммуносупрессии. Аллотрансплантация может привести к крайне тяжелому течению болезни Шагаса.

Трансплантация сердца по поводу кардиомиопатии при болезни Шагаса приводила к реактивации инфекции, несмотря на профилактику и послеоперационное лечение бензнидазолом. ВИЧ-инфекция тоже вызывает реактивацию; у этих больных чаще поражается головной мозг, клиническая картина при этом может имитировать токсоплазменный энцефалит. Больным с нарушениями иммунитета и повышенным риском реактивации *T. cruzi* показаны серологические исследования и тщательное наблюдение.

Диагностика. Важно собрать подробный анамнез, уделив особое внимание месту рождения больного и его поездкам. В острую фазу диагностическое значение имеет микроскопия свежеприготовленной толстой капли крови, при которой видны подвижные трипаносомы, а также микроскопия окрашенных по Гимзе мазков крови. Трипаносомы обнаруживаются в крови только в первые 6–12 нед. болезни. Приготовление мазков из лейкоконцентрата улучшает выявляемость.

Большинство больных обращаются за медицинской помощью в хроническую фазу инфекции, когда паразиты не выявляются в крови, а симптомы не позволяют поставить диагноз. В таком случае оправдывает себя серологическая диагностика. Наиболее надежным методом считается реакция связывания комплемента. Специфические антитела IgM можно обнаружить с помощью ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции. Реакция непрямой иммунофлюоресценции — высокоточный метод диагностики и может использоваться, чтобы отличить острую болезнь Шагаса (имеются антитела IgM) от хронической (имеются антитела только класса IgG). Указанные серологические исследования выполняются в Центре по контролю заболеваемости. Другие инфекции (малярия, сифилис, лейшманиоз) могут послужить причиной ложноположительных результатов, поэтому рекомендуется пользоваться минимум двумя независимыми методами серологического исследования.

Доступны и неиммунологические методы диагностики. Если повторное исследование мазков крови дает отрицательный результат, можно прибегнуть к заражению мыши. Применяется и ксенодиагностика: неинфицированному триатомовому клопу позволяют насытиться кровью больного; через 30 мин исследуют содержимое кишечника клопа; метод выявляет болезнь Шагаса в 100% случаев. Для посева используют среду NNN. Разрабатываются методы амплификации последовательностей ядерной ДНК и ДНК кинетопласта посредством ПЦР. Чувствительность ПЦР достигает 96–100%; с помощью ПЦР можно обнаружить единственного паразита в 20 мл крови. Также разрабатывается хемилюминесцентный ИФА; сообщалось о его высокой чувствительности и специфичности.

Лечение болезни Шагаса ограничено двумя средствами: нифуртимокс и бензнидазол. Оба средства эффективны против трипомастиготов и амастиготов и использовались для эрадикации паразитов на острой стадии инфекции. Результаты были непостоянными и зависели от фазы болезни Шагаса, срок лечения, дозы, возраста и места происхождения больного. Оба препарата противопоказаны беременным.

Наиболее широко применялся нифуртимокс, но эффективен ли он при хронической болезни Шагаса, осталось невыясненным. Детям 1–10 лет назначают 15–20 мг/кг/сут нифуртимокса внутрь в 4 приема в течение 90 дней; детям 11–16 лет — 12,5–15 мг/кг/сут нифуртимокса внутрь в 4 приема в течение 90 дней; подросткам старше 16 лет — 8–10 мг/кг/сут нифуртимокса внутрь в 3–4 приема в течение 90 дней. Нифуртимокс участвует в метаболизме углеводов паразита, блокируя синтез пировиноградной кислоты. Поскольку у *T. cruzi* имеется недостаточность механизма обезвреживания свободных радикалов, она чувствительна к подобным промежуточным продуктам обмена. Механизм действия нифуртимокса включает образование нитроредуктазами радикалов нитроанионов, которые дают реакционно-способные промежуточные продукты. Побочные эффекты нифуртимокса включают слабость, отсутствие аппетита, желудочно-кишечные нарушения, тремор, эпилептические припадки и гемолиз у больных с недостаточностью Г-6-ФДГ.

Бензнидазол представляет собой производное нифуртимокса, которое может быть более эффективным, чем нифуртимокс. Механизм действия бензнидазола более сложен, чем нифуртимокса. Детям до 12 лет рекомендуется назначать 10 мг/кг/сут внутрь в 2 приема в течение 60 дней; людям старше 12 лет — 5–7 мг/кг/сут внутрь в течение 60 дней. Было проведено одно рандомизированное двойное слепое исследование 60-дневного приема бензнидазола. Наблюдали бразильских детей из сельской местности в возрасте 7–12 лет с ранней хронической фазой болезни Шагаса. После лечения резуль-

таты серологических исследований стали негативными в 55,8% случаев. Бензнидазол тоже обладает выраженными побочными эффектами, которые включают сыпь, фотодерматит, периферический неврит, гранулоцитопению и тромбоцитопению. Тревогу также вызывают сообщения о том, что у лабораторных животных бензнидазол вызывает образование лимфом. У людей подобного не отмечалось.

Больным с хронической бессимптомной болезнью Шагаса показан нифуртимокс или бензнидазол, независимо от их клинического статуса или времени, прошедшего от заражения. Производные нитроимидазола по сравнению с плацебо существенно снижают частоту осложнений и улучшают исход. Наиболее выраженное действие оказывает бензнидазол. Пока неясно, следует ли назначать больным с нарушениями иммунитета рекомбинантный ИФН-γ.

Для лечения пытались использовать целый ряд препаратов. Было показано, что аллопуринол — средство, которое ингибирует гипоксантиоксидазу, — снижает паразитемию. В острую фазу аллопуринол бесполезен. Экспериментальные испытания проходит множество других средств, направленных против новых мишеней.

Для химиотерапии могут быть использованы биохимические различия между метаболизмом американских трипаносом и их хозяев-млекопитающих. Данные трипаносомы очень чувствительны к свободным радикалам, поскольку они лишены каталазы или глутатионредуктазы/глутатионпероксидазы — ключевых ферментов, удаляющих свободные радикалы. Кроме того, у всех трипаносом необычно низка активность НАДФ-зависимой дисульфидредуктазы. По этой причине препараты, которые стимулируют образование H_2O_2 или препятствуют ее утилизации, являются потенциально трипаноцидными.

Для лечения сердечной недостаточности и аритмий, а также профилактики тромбоэмболий требуются диуретики, антиаритмические средства и антикоагулянты. При кардиомиопатии, связанной с болезнью Шагаса, дигиталис часто сопровождается токсическими реакциями. При выраженном нарушении проводимости показана установка электрокардиостимулятора. При расширении пищевода прибегают к операции либо расширяют нижний пищеводный сфинктер (наилучший метод — пневматическое расширение), рекомендуется также легкое сбалансированное питание. Для того чтобы снизить давление в нижней части пищевода у больных с его расширением, применялись нитраты и нифедипин. Лечение мегаколона хирургическое и симптоматическое. Лечение менингоэнцефалита тоже симптоматическое.

При несчастных случаях, если проникновение паразита, несомненно, произошло, немедленно начинают курс лечения длительностью 10–15 дней. На 15, 30 и 60-е сутки берут пробы крови, чтобы выявить сероконверсию.

Профилактика. Вакцина или химиопрофилактика не разработана. К эффективным мерам по борьбе с переносчиками относятся обучение местных жителей; использование пологов; применение инсектицидов, таких как диэлдрин или линдан; разрушение домов из саманного кирпича, в которых находят убежище клопы рода *Reduviidae*. Инсектициды на основе синтетических пиретроидов помогают очистить жилище от переносчиков на 2 года и малотоксичны для человека. Кроме того, применяются краски, содержащие инсектициды. Разработка вакцины оказалась безуспешной. Химиопрофилактика нифуртимоксом или бензнидазолом рассматривается только в связи с несчастными случаями в лабораториях. Поскольку иммигранты могут разносить болезнь Шагаса в районы с низкой заболеваемостью, доноры крови из групп населения с высоким риском должны проходить серологическое исследование. К вероятно серопозитивным донорам относятся те, кто длительное время провел в регионах с высокой заболеваемостью. Отсев вероятно серопозитивных доноров с помощью опросников помогает снизить риск заражения.

Переливания крови в регионах с высокой заболеваемостью представляют значительный риск. Для уничтожения паразитов в крови использовался генциановый фиолетовый — амфифильное катионное вещество, которое действует фотодинамически. УФ-облучение крови, содержащей генциановый фиолетовый и аскорбат, приводит к образованию трипаноцидных свободных радикалов и супероксидных анионов. Для уничтожения паразита в переливаемой крови также применялся мепакрин и мапротилин. Потенциальных доноров внутренних органов из регионов с высокой заболеваемостью необходимо подвергать обследованию; наличие антител к *T. cruzi* служит противопоказанием к донорству органов. Несмотря на то что

трансплантация сердца при болезни Шагаса имела успех, необходимы дальнейшие исследования. В регионах с высокой заболеваемостью (Аргентина, Боливия, Бразилия, Уругвай, Парагвай и Чили) начата международная программа по искоренению передачи инфекции. Массовое обследование иммигрантов из регионов с высокой заболеваемостью может значительно снизить распространение инфекции.

Литература

Almeida I. C., Covas D. T., Soussumi L. M. et al. A highly sensitive and specific chemiluminescent enzyme linked immunoabsorbent assay for the diagnosis of acute *Trypanosoma cruzi* infection. Transfusion 1997; 37: 850–7.

de Andrade A. L., Zicker F., de Oliveira R. M. et al. Randomized trial of the efficacy of benznidazole in the treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996; 348: 1407–13.

Docampo R., Moreno S. N., Cruz F. S. Enhancement of the cytotoxicity of crystal violet against *Trypanosoma cruzi* in blood by ascorbate. Mol Biochem Parasitol 1988; 27: 241–7.

Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease. Lancet Infect Dis 2001; 1: 92–100.

Rodrigues Coura J. R., de Castro S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 3–24.

Villar J. C., Marin-Neto J. A., Ebrahim S. et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2002: CD003463.

Глава 332

Малярия

Питер Дж. Краузе (Peter J. Krause)

Малярия представляет собой острую или хроническую болезнь, которая характеризуется приступами лихорадки с ознобом, потливостью, утомляемостью, анемией и спленомегалией. Малярия занимала весьма большое место в истории человечества; можно утверждать, что она принесла больше вреда людям, чем любая другая инфекционная болезнь. Сегодня малярия имеет колоссальное значение в развивающихся странах: ежегодно заболевает 300 млн человек и более 1 млн умирает от этой болезни. Большинство умерших — дети младшего возраста. В США очагов малярии нет, но ежегодно выявляется примерно 1000 привозных случаев. При несвоевременной диагностике и лечении малярия приобретает тяжелое течение и может привести к смерти, поэтому малярию следует подозревать у любого ребенка с лихорадкой, который за предшествующий год побывал в эндемичном районе.

Этиология. Малярию вызывают внутриклеточные паразитические простейшие рода *Plasmodium*, переносчики — самки комаров рода *Anopheles*. Причиной малярии у человека служат четыре вида плазмодиев: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* и *P. vivax*. Малярией также можно заразиться при переливании цельной крови и ее препаратов (эритроцитной, тромбоцитной, лейкоцитной массы), использовании загрязненных игл, трансплантации органов, однако риск этого невелик, особенно в США. Существует и вертикальный путь передачи.

Эпидемиология. Малярия — это общемировая проблема: передача заболевания происходит более чем в 100 странах, общее население которых превышает 1,6 млрд человек. Основные очаги малярии находятся в Африке, Азии и Южной Америке. В большинстве очагов присутствуют *P. falciparum* и *P. malariae*. *P. falciparum* — основной вид в Африке, на Гаити и в Новой Гвинее. *P. vivax* является доминирующим видом в Бангладеш, Центральной Америке, Индии, Пакистане и Шри-Ланке. *P. falciparum* и *P. vivax* преобладают в Юго-Восточной Азии, Южной Америке и Океании. *P. ovale* — самый редкий вид, преимущественно заражающий население в Африке. Передача малярии ликвидирована в большинстве стран Северной Америки (включая США), Европы и Карибского бассейна, а также в Австралии, Чили, Израиле, Японии, Корее, Ливане и Тайване.

В США и Европе большинство больных малярией — это приезжие из эндемичных районов либо граждане, выезжавшие в такие районы и не получавшие должной химиопрофилактики. Число случаев врожденной малярии и случаев, когда заражение произошло при переливании крови, невелико С 1986 г. в США зарегистрировано 11 местных случаев малярии. Вероятно, нелеченные больные, заразившиеся малярией в странах с высокой заболеваемостью, приехали в США; от них инфицировались местные комары, которые затем передали инфекцию другим людям.

Патогенез. Плазмодии существуют в нескольких формах и имеют сложный жизненный цикл, который позволяет им выживать в окружении различных клеток человека (бесполая фаза) и комара (половая фаза). Бурное размножение плазмодиев у человека (от 10^2 до 10^{14}) происходит в два этапа. Первый этап проходит в клетках печени (*экзоэритроцитарная фаза*), а второй — в эритроцитах (*эритроцитарная фаза*). Экзоэритроцитарная фаза начинается с занесения спорозоитов в кровяное русло самкой комара *Anopheles spp.* За несколько минут спорозоиты проникают в гепатоциты, где они развиваются и размножаются бесполым путем. На данной стадии паразит называется *шизонтом*. Через 1–2 нед. гепатоциты разрушаются и из них в кровоток выходят тысячи мерозоитов. Тканевые шизонты *P. falciparum* и *P. malaria* заражают клетки печени лишь однократно, с разрывом данных клеток нахождение *P. falciparum* и *P. malaria* в печени прекращается. У *P. ovale* и *P. vivax* имеется два типа тканевых шизонтов. Первый тип через 6–9 дней приводит к разрыву клетки печени, а второй тип бездействует в клетках неделями и месяцами (до 5 лет), прежде чем начнет производить мерозоитов, обусловливая тем самым *рецидивы* малярии. Эритроцитарная фаза бесполого размножения плазмодиев начинается, когда высвободившиеся из печени мерозоиты внедряются в эритроциты. Проникнув в эритроцит, паразит приобретает *кольцевидную форму*, которая увеличивается и превращается в трофозоит. Две последние формы можно выявить в мазках крови окраской по Гимзе — данный метод диагностики является основным (рис. 332.1). Трофозоиты размножаются бесполым путем, производя множество мелких эритроцитарных мерозоитов. Когда мембрана эритроцита разрушается, мерозоиты высвобождаются в кровь, что сопровождается подъемом температуры тела. Со временем из некоторых мерозоитов развиваются мужские и женские гаметоциты. Именно гаметоциты завершают жизненный цикл плазмодиев, когда их вместе с кровью поглощает самка комаров *Anopheles*. В желудке комара мужские и женские гаметоциты сливаются, формируя зиготу. После серии дальнейших трансформаций спорозоиты проникают в слюнные железы комара и во время кормления комара переносятся к следующему хозяину.

Патофизиология малярии включает четыре компонента: 1) лихорадка; 2) анемия; 3) иммунные нарушения; 4) гипоксия тканей вследствие адгезии

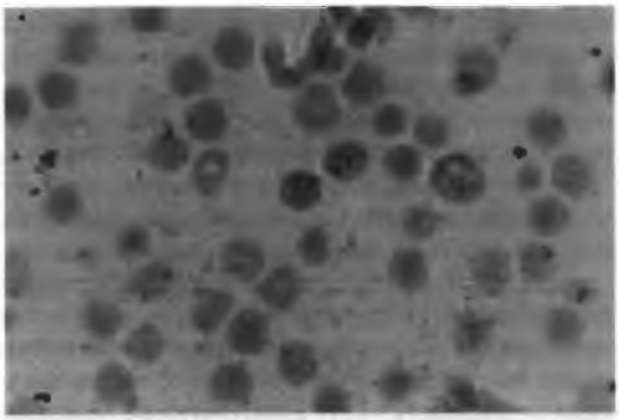


Рис. 332.1. Кольцевидные формы *Plasmodium falciparum* в двух эритроцитах (*в центре*)

зараженных эритроцитов. Температура тела поднимается, когда мерозоиты из лопнувших эритроцитов попадают в кровоток. Причинами анемии служат гемолиз, секвестрация эритроцитов в селезенке и других органах, а также угнетение костного мозга. Иммунные нарушения включают поликлональную активацию (приводит к гипергаммаглобулинемии и образованию иммунных комплексов), иммуносупрессию и выделение цитокинов, таких как ФНО, которые отвечают за бóльшую часть связанной с малярией патологии. Адгезия зараженных эритроцитов к эндотелию наблюдается при малярии, вызванной *P. falciparum*. Адгезия может вызвать нарушение кровотока и повреждение капилляров, которое ведет к выходу из сосудистого русла белков и жидкости, отеку и гипоксии тканей головного мозга, сердца, легких, кишечника и почек.

Иммунитет после малярии неполный, так что тяжелое заболевание предотвращается, но полного уничтожения возбудителя и предупреждения последующих заболеваний не происходит. В некоторых случаях длительно циркулируют малые количества паразитов, однако не происходит их быстрого размножения и развития тяжелого заболевания. Повторные эпизоды малярии возникают вследствие того, что паразит вырабатывает ряд стратегий, позволяющих уклониться от иммунного ответа: внутриклеточное размножение, быстрое изменение антигенного состава, повреждение иммунной системы хозяина, которое включает частичную иммуносупрессию. Человек обладает естественной невосприимчивостью к плазмодиям, которые вызывают заболевания птиц, грызунов и т. п. Кроме

того, существует ряд перестроек физиологии эритроцитов, которые препятствуют развитию малярии или облегчают ее течение. Так, эритроциты, содержащие гемоглобин S (серповидные), непригодны для размножения плазмодиев; эритроциты, лишенные антигена группы крови Даффи, устойчивы к *P. vivax*; эритроциты, содержащие гемоглобин F (фетальный), и овалоциты устойчивы к *P. falciparum*. В районах с очень высокой заболеваемостью новорожденные редко болеют малярией; частично это объясняется наличием материнских антител и высоким содержанием фетального гемоглобина. Дети от 3 мес. до 2–5 лет практически не обладают специфическим иммунитетом к малярии, поэтому она протекает у них бурно с нередким смертельным исходом. В последующем специфический иммунитет приобретается и тяжелые случаи малярии становятся более редкими. Тяжело протекает малярия у беременных, а также у коренных жителей, длительно пребывавших вне эндемичного очага. Против внеклеточных плазмодиев направлены антитела, а против внутриклеточных — механизмы клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы) и селезенка.

Клинические проявления. Длительность *инкубационного периода* зависит от возбудителя: для *P. falciparum* она обычно составляет 9–14 дней, *P. vivax* — 12–17, *P. ovale* — 16–18, *P. malariae* — 18–40 дней. У лиц с частичным иммунитетом или получивших неполную химиопрофилактику инкубационный период любой разновидности малярии удлиняется, вплоть до 6–12 мес. для *P. vivax*. В некоторых случаях за 2–3 дня до обнаружения плазмодиев в крови появляются продромальные симптомы: головная боль, утомляемость, снижение аппетита, миалгия, небольшое повышение температуры тела и боль в груди, животе или суставах.

Классическая картина малярии, которая редко наблюдается при других заболеваниях, состоит из приступов лихорадки, чередующихся с периодами относительно хорошего самочувствия, за исключением слабости. Малярийный приступ включает подъем температуры тела до высоких цифр с ознобом, потливость, головную боль, миалгию, боль в спине или животе, тошноту, рвоту, диарею, бледность и желтуху. Приступы совпадают с выходом шизонтов, который при малярии, вызванной *P. vivax* и *P. ovale*, происходит каждые 48 ч (подъем температуры тела через день), а при вызванной *P. malariae* — каждые 72 ч (подъем температуры тела через два дня). При малярии, вызванной *P. falciparum* или несколькими видами плазмодиев, периодичность менее заметна. При первичной инфекции (например, у приезжих из регионов, где малярия не встречается) проявления могут быть нерегулярными в течение 2–3 сут, затем приступы становятся регулярными. Клиническая картина у детей и взрослых нередко отличается. У детей старше 2 мес., у которых иммунитет к малярии отсутствует, проявления крайне разнообразны — от субфебрильной температуры тела и головной боли до температуры выше 40 °C с головной болью, спутанностью сознания, отказом от еды, тошнотой, рвотой, диареей, бледностью, цианозом, спленомегалией, анемией, тромбоцитопенией, нормальным или сниженным содержанием лейкоцитов или любой комбинацией перечисленных симптомов.

Рецидив после первичной инфекции возникает из-за выживания эритроцитарных форм в кровотоке. Отдаленные рецидивы возникают вследствие высвобождения мерозоитов из печени (*P. vivax* и *P. ovale*) или сохранения их в эритроцитах (*P. malariae*). Таким образом, типичная симптоматика у больного, который находится вне эндемичного района более нескольких недель, указывает на инфекцию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae*.

P. falciparum вызывает более тяжелую форму малярии с более высокой паразитемией. Без своевременного адекватного лечения летальность у взрослых без иммунной защиты достигает 25%, а у детей — 30%, поэтому *малярия, вызванная P. falciparum, относится к неотложным состояниям*. При малярии, вызванной *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae*, паразитемия обычно ниже 2%, однако при возбудителе *P. falciparum* она может достигать 60% и более. Это происходит потому, что *P. vivax* и *P. ovale* заражают преимущественно молодые эритроциты, *P. malariae* — только зрелые формы, а *P. falciparum* — и зрелые и молодые эритроциты. Малярия, вызванная *P. falciparum*, чаще сопровождается серьезными осложнениями, хотя у лиц с частичным иммунитетом она может протекать нетяжело или бессимптомно.

P. vivax обычно вызывает менее тяжелое заболевание, чем *P. falciparum*, однако и она может привести к летальному исходу вследствие разрыва селезенки или ретикулоцитоза после анемии. Если при малярии, вызванной *P. vivax*, не назначать средств, действующих на экзоэритроцитарные формы паразита, возможны рецидивы; обычно они возникают

в течение 6 мес. от первичной инфекции, однако этот срок может увеличиваться до 5 лет.

P. malariae вызывает самую легкую и наиболее хроническую форму малярии. Рецидивы наблюдались через 30–50 лет после первичной инфекции. Хотя паразитемия обычно низкая, без лечения *P. malariae* помимо острой лихорадки способен вызвать хроническое малосимптомное заболевание.

Малярия, вызванная *P. ovale*, встречается реже всего. По клинической картине она сходна с поражением *P. vivax*. Часто имеется коинфекция, вызванная *P. ovale* и *P. malariae*.

Врожденная малярия (малярия, приобретенная от матери внутриутробно или перинатально) представляет серьезную проблему в странах с тропическим климатом; в США она регистрируется редко. В эндемичных районах врожденная малярия — важная причина абортов, невынашивания, мертворождения, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития и смерти новорожденных. Как правило, врожденная малярия возникает на фоне первичной инфекции матери, вызванной *P. vivax* или *P. malariae*, хотя ее возбудителями могут быть и *P. falciparum*, и *P. ovale*. Как правило, первые признаки врожденной малярии проявляются между 10-м и 30-м днем жизни (от 14 ч после рождения до нескольких месяцев). Симптомы врожденной малярии включают лихорадку, беспокойство, сонливость, бледность, желтуху, плохое сосание, рвоту, диарею, цианоз и гепатоспленомегалию. У беременных малярия обычно протекает тяжелее и может неблагоприятно повлиять на плод или новорожденного вследствие болезни матери или плацентарной инфекции, даже если ребенок остается незараженным.

Диагностика. У любого ребенка, который поступил с лихорадкой или неизвестным системным заболеванием и который за последний год бывал в местах, эндемичных по малярии, следует предполагать опасную для жизни форму малярии, пока не доказано обратное. Малярию следует предполагать независимо от использования химиопрофилактики. На заболевание, вызванное *P. falciparum*, указывают следующие признаки: появление симптомов менее чем через 1 мес. после возвращения из очага малярии, высокая паризитемия (>2%), кольцевидные формы с двумя хроматиновыми точками и эритроциты, инфицированные более чем одним паразитом.

Диагностика малярии основана на обнаружении возбудителей в мазках крови, окрашенной по Гимзе. Окраска по Гимзе лучше, чем окраска по Райту или Лейшману. Необходимо исследовать как обычные мазки, так и толстую каплю крови. Концентрация эритроцитов в толстой капле в 20–40 раз выше, чем в мазке; толстую каплю используют, чтобы быстро осмотреть большое количество эритроцитов. Тонкие мазки позволяют определить возбудителя малярии и вычислить процентное содержание инфицированных эритроцитов (последнее применяется для оценки реакции на лечение). Лучше, если вид возбудителя определяет опытный специалист, имеющий перед глазами цветные изображения разных видов плазмодиев. Хотя *P. falciparum* чаще всего удается выявить в крови сразу после приступа лихорадки, время взятия мазков не так важно, как их взятие несколько раз в день в течение 3 дней подряд. Единственный отрицательный мазок не позволяет отвергнуть диагноз малярии; исследование необходимо повторять каждые 4–6 ч. У большинства больных с симптомами малярии паразиты присутствуют в крови в достаточном для обнаружения количестве в течение 48 ч. Следует понимать, что у больных без иммунной защиты симптомы обычно появляются за 1–2 дня до того, как паразитов можно будет обнаружить в мазках крови. Новый метод анализа с помощью диагностической полоски с моноклональными антителами, на которую наносится кровь из пальца, столь же чувствителен при выявлении *P. falciparum*, как и толстая капля. ПЦР еще более чувствительна, но технически более сложна.

Дифференциальная диагностика малярии включает широкий круг заболеваний: грипп, гепатит, сепсис, пневмонию, менингит, энцефалит, эндокардит, гастроэнтерит, пиелонефрит, бабезиоз, бруцеллез, лептоспироз, туберкулез, возвратный тиф, брюшной тиф, желтую лихорадку, амебный абсцесс печени, лимфогранулематоз и диффузные болезни соединительной ткани.

Лечение. Врачи, которые лечат больных малярией или побывавших в эндемичных районах, должны быть знакомы с последней информацией о малярии из-за нерешенной проблемы устойчивости к противомалярийным средствам, которая сильно затрудняет профилактику и лечение. Лихорадку без видимой причины, возникшую у любого человека без иммунной защиты, который покинул эндемичный по *P. falciparum* район 9–14 дней назад, следует рассматривать как неотложное состояние. Немедленно берут кровь на толстую каплю и обыч-

ные мазки; если результат положительный, больного госпитализируют и начинают лечение. Если результат исследования отрицательный, мазки делают повторно каждые несколько часов. У больных в тяжелом состоянии лечение начинают сразу.

Малярия, вызванная P. falciparum. Если заражение произошло в местности, где *P. falciparum* устойчив к хлорохину, либо имеются любые сомнения в чувствительности к хлорохину, лечение следует проводить препаратами, отличающимися от хлорохина (табл. 332.1). Внутривенное введение хинидина или хинина (хинин в США недоступен) показано больным, которые не могут принимать жидкость и препараты внутрь из-за рвоты; при неврологических нарушениях, отеке легких, почечной недостаточности; бесполой паразитемии, превышающей 5%, а также при бесполой паразитемии 1–4% в сочетании с тяжелым приступом. Этих больных помещают в отделение интенсивной терапии и мониторируют ЭКГ, чтобы выявить аритмии, расширение комплекса *QRS* и удлинение интервала *Q–T*. Также контролируют уровень хинидина в крови и исключают гипотонию и другие осложнения. Парентеральное введение продолжают до тех пор, пока паразитемия не будет ниже 1%, что обычно наблюдается в течение 48 ч, и/или больной не будет способен принимать препараты внутрь. Затем назначают хинина сульфат (30 мг/кг/сут внутрь в 3 приема) до общей продолжительности комбинированного лечения хинидином/хинином 3 сут. Лечение заканчивают либо тетрациклином (6,25 мг/кг внутрь в течение 7 сут), либо фанзидаром (25 мг пириметамина и 500 мг сульфадоксина в 1 таблетке; в зависимости от возраста от $^1/_4$ до 3 таб. однократно в последний день лечения). Фанзидар противопоказан при непереносимости сульфаниламидов или пириметамина, детям до 2 мес. и беременным перед родами.

При легкой или умеренно тяжелой малярии с паразитемией ниже 5% и любых сомнениях в чувствительности к хлорохину назначают хинина сульфат внутрь (30 мг/кг/сут в 3 приема) на 3–7 сут в сочетании с одним из следующих противомалярийных средств: одну дозу фанзидара в последний день лечения хинином; доксициклин или тетрациклин 4 раза внутрь в течение 7 сут; клиндамицин в течение 5 сут. Альтернативой данным схемам служит мефлохин (2 дозы с интервалом 12 ч), атоваквон и прогуанил в течение 3 сут или атоваквон и доксициклин в течение 3 сут (см. табл. 332.1). Больным, которые заразились *P. falciparum* в Таиланде, назначают хинин на 7 сут; если заражение *P. falciparum* произошло в Таиланде, Бирме, Камбодже или бассейне Амазонки, следует избегать применения фанзидара. Противопоказанием к мефлохину служит аллергия, а также эпилепсия или тяжелые психические расстройства в анамнезе. Мефлохин можно назначать лицам, получающим β-адреноблокаторы, если у них не было аритмий; при нарушениях проводимости применять мефлохин не рекомендуется. Хинидин и хинин могут утяжелять побочные эффекты мефлохина. Если хинидин или хинин назначаются вследствие неэффективности лечения или профилактики мефлохином, за такими больными необходимо тщательное наблюдение.

При неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*, в областях, где устойчивость к хлорохину отсутствует, показан хлорохин внутрь. Тем не менее, если паразитемия не снижается резко (в течение 24–48 ч) и через 4 сут не исчезает, следует предположить устойчивость к хлорохину и назначить другой противомалярийный препарат. Важную роль играет симптоматическое лечение: переливание, иногда неоднократное, эритроцитной массы, чтобы поддерживать гематокрит более 20%; заменное переливание крови при угрожающей жизни малярии с паразитемией более 5%; ингаляции кислорода и ИВЛ при отеке легких или малярийной коме; внутривенная регидратация при тяжелой малярии; внутривенное введение глюкозы при гипогликемии; противосудорожные средства при церебральной малярии с эпилептическими припадками; диализ при почечной недостаточности. Глюкокортикоиды при церебральной малярии более не рекомендуются.

Малярия, вызванная P. vivax, P. ovale или P. malariae. Если заражение малярией произошло в районе, где *P. falciparum* не распространен, назначают хлорохин, несмотря на редкие сообщения об устойчивом к нему *P. vivax* в Индонезии и Новой Гвинее. Реакцию на лечение оценивают клинически и по мазкам крови. Если рвота препятствует приему хлорохина, его вводят через назогастральный зонд или, изредка и с большой осторожностью, внутримышечно. С парентеральным введением хлорохина детям связывают внезапную смерть. В тяжелых случаях назначают хинидин или хинин внутривенно. При малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, для профилактики рецидивов показан при-

Таблица 332.1

Лечение малярии у детей

Препарат[1]	Доза
Все виды плазмодиев, кроме устойчивого к хлорохину Plasmodium falciparum	
Препарат выбора для приема внутрь	
Хлорохина фосфат	10 мг основания на кг (максимум 600 мг основания), спустя 6 ч — 5 мг основания на кг (максимум 300 мг основания); спустя 24 и 48 ч — 5 мг основания на кг (максимум 300 мг основания)
Препарат выбора для парентерального введения	
Хинидина глюконат	Нагрузочная доза 10 мг/кг (максимум 600 мг) за 1–2 ч, затем непрерывная инфузия 0,02 мг/кг/мин, пока не станет возможным прием внутрь
или	
Хинина дигидрохлорид (в США недоступен)	Нагрузочная доза 20 мг/кг (максимум 600 мг) за 4 ч, затем 10 мг/кг за 2–4 ч каждые 8 ч (максимум 1800 мг/сут), пока не станет возможным прием внутрь
P. falciparum, заражение которым произошло в районах с известной устойчивостью к хлорохину	
Препараты выбора для приема внутрь	
Хинина сульфат[2]	30 мг/кг/сут в 3 приема в течение 3–7 дней (максимум 650 мг на прием)
плюс	
Тетрациклин[3]	20 мг/кг/сут в 4 приема в течение 7 дней (максимум 650 мг на прием)
или плюс	
Пириметамин/сульфадоксин (фанзидар)[4]	< 1 года — однократный прием $^1/_4$ таб. 1–3 года — однократный прием $^1/_2$ таб. 4–8 лет — однократный прием 1 таб. 9–14 лет — однократный прием 2 таб. > 14 лет — однократный прием 3 таб.
или	
Мефлохина гидрохлорид[5]	15 мг внутрь, спустя 8–12 ч — 10 мг/кг внутрь (максимум 1250 мг)
Парентерально	
Хинидина глюконат	См. *P. falciparum*, чувствительный к хинидину
или	
Хинина дигидрохлорид	См. *P. falciparum*, чувствительный к хинидину
Профилактика рецидивов: только Plasmodium vivax и Plasmodium ovale	
Примахина фосфат[6]	0,3 мг основания на 1 кг в сутки в течение 14 сут (максимум 15 мг основания или 26,3 мг соли)

[1] Перед применением следует изучить список противопоказаний и побочных эффектов (см. текст).

[2] Для лечения малярии, вызванной *P. falciparum*, приобретенной в Юго-Восточной Азии, а возможно, и в других местностях, включая Южную Америку, хинидина сульфат должен приниматься в течение 7 сут.

[3] Врач должен сравнить пользу от лечения тетрациклином с риском окрашивания зубов у детей до 8 лет.

[4] Фанзидар (25 мг пириметамина и 500 мг сульфадоксина на таблетку) нельзя использовать для лечения малярии, приобретенной в Юго-Восточной Азии и в бассейне Амазонки, так как возбудитель, вероятно, будет к нему устойчив. Следует носить с собой одну дозу для лечения лихорадки в случаях, когда медицинская помощь не будет доступна сразу.

[5] Мефлохин не лицензирован FDA для детей массой менее 15 кг, однако недавно Центр по контролю заболеваемости разрешил применение мефлохина у детей без ограничений в расчете на массу тела, если невозможно избежать посещения районов, где имеется устойчивый к хлорохину *P. falciparum*. Для большинства больных доза 15 мг/кг (максимум 750 мг) однократно эффективна, за исключением тех, кто заразился малярией в бассейне Амазонки, а также на границе Таиланд-Камбоджа или Таиланд-Мьянма. Если применяется доза 25 мг/кг/сут, дают 15 мг/кг (максимум 750 мг), а 8–12 ч спустя — 10 мг/кг (максимум 500 мг).

[6] Примахина фосфат у больных с недостаточностью Г-6-ФДГ вызывает гемолитическую анемию. Перед началом лечения необходимо исключить недостаточность данного фермента. Примахин противопоказан беременным.

махин, который принимают однократно в сутки в течение 14 дней. Для избавления от некоторых штаммов требуется два курса примахина. Перед назначением примахина исключают недостаточность Г-6-ФДГ, поскольку у этих больных примахин вызывает гемолиз. У всех больных необходимо исключить рецидив малярии посредством повторного взятия мазков крови начиная с конца лечения,

поскольку рецидивы могут вызываться устойчивыми микроорганизмами через 90 дней и позже от окончания лечения и сопровождаться низкой паразитемией. Если ребенок проживает в эндемичной местности, матери советуют лечить лихорадку противомалярийным средством. При тяжелом заболевании ребенку назначают то же лечение, что и детям без иммунной защиты.

Осложнения. Серьезным осложнением инфекции, вызванной *P. falciparum*, служит церебральная малярия, которая наиболее характерна для детей и взрослых без иммунной защиты. Летальность при церебральной малярии составляет 20–40%, но отдаленных последствий при адекватном лечении обычно не бывает. Как правило, церебральная малярия развивается через несколько дней от начала болезни, но может возникнуть и стремительно. Как и другие осложнения, церебральная малярия чаще развивается при паразитемии, превышающей 5%. Проявления всегда включают снижение уровня сознания — от спутанности сознания и резкой головной боли до оглушенности, делирия, галлюцинаций или комы. Данные физикального обследования могут быть в норме, либо обнаруживаются повышение температуры тела до 41,1–42,2 °С, эпилептические припадки, мышечные подергивания, ритмичные движения головы или конечностей, суженные или неравномерной ширины зрачки, кровоизлияние в сетчатку, гемиплегия, отсутствие или оживление сухожильных рефлексов и положительный симптом Бабинского. Люмбальная пункция выявляется повышенное давление СМЖ. Концентрация белка в СМЖ повышена, концентрация глюкозы в норме, число клеток в норме или незначительно увеличено. Специфических ЭЭГ-признаков церебральной малярии нет.

Почечная недостаточность — частое осложнение малярии, вызванной *P. falciparum*. Причиной почечной недостаточности служит отложение гемоглобина в почечных канальцах, снижение почечного кровотока и острый некроз канальцев. *Гемоглобинурия при малярии* — синдром, включающий массивный гемолиз, гемоглобинурию и почечную недостаточность. Гемоглобинурия встречается редко. Совместное действие антител против эритроцитов с паразитами и комплемента приводит к тяжелой гемолитической анемии, гемоглобинурии, олигурии и желтухе. Для борьбы с почечной недостаточностью обычно требуется перитонеальный диализ или гемодиализ.

Отек легких может развиться через несколько дней лечения, как правило, он связан с чрезмерным введением жидкостей внутривенно. Отек легких может быстро нарастать и приводить к смерти. Следовательно, при малярии, вызванной *P. falciparum*, следует тщательно избегать перегрузки жидкостью.

Гипогликемия — это осложнение малярии, которое чаще встречается у детей, беременных и больных, получающих хинин. Сниженный уровень сознания можно ошибочно принять за проявление церебральной малярии. Гипогликемия повышает летальность и частоту неврологических осложнений.

Тромбоцитопения часто встречается при малярии, вызванной *P. falciparum* и *P. vivax*. Содержание тромбоцитов может снижаться до 10 000–20 000/мкл, однако серьезные кровотечения в отсутствие ДВС редки.

Разрыв селезенки — редкое осложнение, которое может возникнуть при острой инфекции, вызванной любым видом плазмодия. Разрыв селезенки может быть спонтанным, но обычно наступает в результате травмы, в том числе излишне энергичной пальпации при физикальном обследовании. Разрыв селезенки сопровождается профузным внутренним кровотечением, которое без своевременной спленэктомии и переливания крови может завершиться летально.

Алгидная малярия — редкая форма малярии, вызванной *P. falciparum*. На фоне бурного прогрессирования инфекции появляется артериальная гипотония, гипотермия, ускоренный слабый пульс, поверхностное дыхание, бледность и коллапс; в ближайшие часы может наступить смерть.

Профилактика. Профилактика малярии подразделяется на предупреждение контакта с инфицированными комарами и химиопрофилактику. Наиболее точную и свежую информацию об очагах малярии в мире и устойчивости возбудителей можно получить в местных органах здравоохранения. Ее также можно почерпнуть из «Health Information for International Travel», ежегодно переиздаваемой службой здравоохранения США.

При высоком риске заражения необходимо с сумерек до рассвета оставаться за сетками от комаров. Спать следует под пропитанными перметрином пологами, с закатом солнца распылять в помещении инсектициды. Днем носят одежду, закрывающую руки и ноги, брюки заправляют в ботинки. На открытые участки кожи и тонкую одежду каждые

1–2 ч наносят репеллент. Детям не разрешают оставаться на улице от наступления сумерек до рассвета, однако, если избежать этого абсолютно невозможно, на открытые участки кожи, за исключением глаз, рта и кистей рук (поскольку дети часто берут пальцы в рот), наносят 10–15% раствор ДЭТА. Как только ребенок возвращается в помещение, ДЭТА необходимо смыть. Побочные реакции на ДЭТА включают сыпь, токсическую энцефалопатию и эпилептические припадки. Даже при выполнении данных предосторожностей ребенка, заболевшего во время пребывания в очаге малярии, необходимо показать врачу.

Химиопрофилактика показана всем приезжим и всем местным уроженцам, которые проживали вне тропиков, начиная с грудного возраста (см. табл. 353.2). Дети матерей без иммунной защиты должны получать химиопрофилактику с рождения. Начинать ее следует за 1–2 нед. перед въездом в эндемичный район (это не относится к доксициклину, который начинают принимать за 1–2 дня перед отъездом), а заканчивать — не ранее 2–4 нед. после выезда. Хлорохин назначают в нескольких оставшихся районах мира, в которых отсутствуют устойчивые к нему штаммы плазмодиев (на январь 1992 г. — о. Гаити, Центральная Америка севернее Панамы и Средний Восток). В местах, где имеется *P. falciparum*, устойчивый к хлорохину, химиопрофилактика затруднена. Детям, которые направляются в районы, где возможно заражение штаммами, устойчивыми к хлорохину, назначают мефлохин. Детям с аллергией на мефлохин; получающим кардиотропные препараты, особенно β-адреноблокаторы; при судорогах и некоторых психических расстройствах в анамнезе показан хлорохин. Кроме того, дети с массой тела более 13,6 кг должны иметь с собой таблетки фанзидара на случай, если возникнет лихорадка, а медицинская помощь в течение 24 ч будет недоступной. Лицам старше 8 лет, которые страдают аллергией на сульфаниламиды, назначают хлорохин, а вместо фанзидара — доксициклин. При кратковременной профилактике доксициклин эквивалентен мефлохину, однако для длительной профилактики доксициклин хуже мефлохина из-за побочных эффектов. Есть несколько сообщений об устойчивость и к мефлохину, и к фанзидару. Для профилактики в районах, где имеется устойчивость к хлорохину, рекомендована комбинация атовакванона и прогуанила (маларон), однако для детей с массой тела менее 13,6 кг его дозировка не определена. Наконец, много сил было потрачено на разработку вакцины против малярии, однако до сегодняшнего дня результаты неутешительны.

Литература

Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2001–2002. Atlanta, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001. (доступен по адресу http://www.cdc.gov/tfavel/yb/index.htm)

Centers for Disease Control and Prevention. Malaria surveillance — United States, 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1–20.

Taylor T. E., Strickland G. T. Malaria. In: Hunter's Tropical Medicine, 8th ed. / G. T. Strickland (ed.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2000.

Viani R. M., Bromberg K. Pediatric imported malaria in New York: Delayed diagnosis. Clin Pediatr 1999; 38: 333–37.

Zucker J. R., Campbell C. C. Malaria: Principles of prevention and treatment. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 547–67.

Глава 333
Бабезиоз

Питер Дж. Краузе (Peter J. Krause)

Бабезиоз — сходное с малярией заболевание, возбудителями которого служат простейшие, паразитирующие в эритроцитах, а переносчиками — клещи. Крайними формами бабезиоза служат бессимптомная инфекция и молниеносное заболевание с летальным исходом.

Этиология. Возбудитель впервые был описан у крупного рогатого скота в 1891 г. венгерским микробиологом Бабешем. С того времени было описано свыше 90 видов бабезий, заражающих широкий спектр диких и домашних животных во всех странах.

Основным резервуаром *Babesia microti* служит белоногая оленья мышь (*Peromyscus leucopus*), а основным переносчиком — олений клещ (*Ixodes dammini*, также известный как *I. scapularis*). Оленьи клещи также переносят возбудителя болезни Лайма и гранулоцитарного эрлихиоза человека, и могут одновременно переносить обоих микроор-

ганизмов. Белохвостые олени (*Odocoileus virginianus*) служат хозяевами, на которых взрослые клещи могут обильнее всего кормиться, но являются неполноценными резервуарами.

Эпидемиология. Первый случай бабезиоза у человека был зарегистрирован в 1957 г. Позднее инфекция, вызванная *B. divergens*, была обнаружена в Европе, а инфекция, вызванная *B. microti*, оказалась широко распространенной в северо-восточных и нижних штатах Среднего Запада США. Паразит, очень близкий к *B. gibsoni* (WA-1), поражает людей на тихоокеанском побережье, а другой паразит, близкородственный к *B. divergens* (MO-1), был зарегистрирован в Миссури. Случаи бабезиоза у человека также зарегистрированы в Азии и Африке.

Изредка заражение бабезиозом происходит при переливании крови и трансплацентарно.

Патогенез. Многие клинические проявления и осложнения бабезиоза (лихорадка, гемолитическая анемия, желтуха, гемоглобинемия, гемоглобинурия и почечная недостаточность) обусловлены гемолизом. Обструкция кровеносных сосудов, вызванная зараженными эритроцитами, вызывает ишемию и некроз, которые могут приводить к спленомегалии, гепатомегалии, нарушению функции печени и головного мозга. В борьбе с паразитемией наряду с антителами, Т- и В-лимфоцитами, комплементом, цитокинами, макрофагами и нейтрофилами важную роль играет селезенка. Иммунитет неполный, об этом свидетельствуют низкоуровневая паразитемия, которая может сохраняться до 26 мес. от исчезновения клинических проявлений, и рецидивы.

Клинические проявления. Тяжесть бабезиоза варьирует от бессимптомной инфекции до молниеносного заболевания, заканчивающегося летально. Хотя в некоторых местностях инфекция распространена широко, в большинстве случаев она протекает бессимптомно или легко. В очагах с очень высокой распространенностью инфекции часто наблюдаются среднетяжелые и тяжелые формы бабезиоза. На острове Нантакет в 1994 г. был зарегистрирован 21 случай бабезиоза, что соответствует 280 случаям на 100 000 населения, т. е. бабезиоз попадает в категорию «умеренно распространенных» инфекций, куда относится, например, гонорея. Летальность, согласно ретроспективному исследованию 136 случаев в Нью-Йорке, составляет 5%. Таким образом, в определенных местностях, в определенные годы с высокой частотой передачи бабезиоз может представлять существенную проблему для здравоохранения.

Обычно укус остается незамеченным из-за малых размеров клеща: так, длина ненасытившихся нимф *I. dammini* составляет всего лишь 2 мм. Первые клинические симптомы возникают через 1–9 нед. от укуса клеща или через 6–9 нед. от переливания крови. Для среднетяжелого и тяжелого бабезиоза характерны перемежающаяся лихорадка до 40 °С и минимум один симптом из следующих: озноб, потливость, миалгия, артралгия, тошнота и рвота. Реже отмечаются эмоциональная лабильность, гиперестезия, головная боль, першение или боль в горле, боль в животе, инъекция конъюнктив, фотофобия, похудение и сухой кашель. Данные физикального обследования обычно скудны и ограничиваются повышенной температурой тела. Иногда обнаруживается легкая спленомегалия и/или гепатомегалия. Сыпь встречается редко. Лабораторные проявления включают признаки умеренной гемолитической анемии, повышенное содержание ретикулоцитов, тромбоцитопению, протеинурию, повышение в крови уровня азота мочевины и креатинина. Содержание лейкоцитов в норме или слегка повышено со сдвигом влево. Бабезиоз обычно длится от нескольких недель до нескольких месяцев; в тяжелых случаях выздоровление занимает до 18 мес.

Риск тяжелого течения бабезиоза повышается при асплении, приеме иммунодепрессантов, инфекции, вызванной *B. divergens*, коинфекции ВИЧ или *Borrelia burgdorferi*, возрасте свыше 40 лет. В некоторых южных районах Новой Англии бабезиоз выявляется примерно у 15% пациентов с болезнью Лайма; такая коинфекция протекает тяжелее, чем любая из упомянутых болезней по отдельности. У детей возможен среднетяжелый и тяжелый бабезиоз, однако обычно инфекция у них протекает менее тяжело, чем у взрослых. Описано несколько случаев бабезиоза новорожденных. Новорожденные, как правило, заражаются при переливании крови, инфекция у них может протекать тяжело.

Диагностика. Диагноз инфекции, вызванной *B. microti*, ставят, обнаружив возбудителя в мазках крови, окрашенных по Гимзе. Паразитемия может быть крайне низкой, особенно в начале заболевания. Можно исследовать толстую каплю крови, однако в этом случае микроорганизмы выглядят просто как хроматиновые точки, которые можно спутать с осадком краски или с включениями железа. Вве-

дение крови больного хомячкам или песчанкам, а также культивирование *in vitro* — наиболее специфичные методы, но они требуют специализированных лабораторий. Специфичным и чувствительным методом диагностики служит ПЦР с ДНК бабезий. ПЦР может вытеснить биологическую пробу на хомячках. Информативны также серологические исследования, особенно если возбудителем служит *B. microti*. Метод непрямой иммунофлюоресценции, выявляющий антитела как класса IgG, так и класса IgM, — чувствительный и специфичный, с его помощью можно быстро подтвердить диагноз бабезиоза, если паразитов в крови мало или они отсутствуют.

Лечение. Основу лечения бабезиоза у детей составляет комбинация клиндамицина (20–40 мг/кг/сут внутрь в 3 приема) с хинином (25 мг/кг/сут внутрь в 3 приема), которую принимают 7–10 сут. Лечение часто сопровождается побочными явлениями, особенно шумом в ушах и желудочно-кишечными расстройствами. Сообщалось также о случаях безуспешности лечения, особенно у ВИЧ-инфицированных. Альтернативная схема лечения включает атоваквон (40 мг/кг/сут внутрь в 2 приема) и азитромицин (12 мг/кг внутрь однократно). Показано, что у взрослых данная схема столь же эффективна, как и сочетание клиндамицина с хинином, но реже вызывает побочные явления. Заменное переливание крови быстро снижает паразитемию и удаляет токсины, но этот метод лечения применяют лишь у тяжелобольных.

Профилактика. Следует избегать районов с высокой численностью клещей, оленей и мышей. Если предстоит передвигаться по листве в районе с высокой заболеваемостью бабезиозом, необходимо надеть одежду, которая закрывает нижнюю часть тела и пропитана ДЭТА, диметилфталатом или перметрином (данные препараты также можно распылять на одежду). Людей и домашних животных осматривают на предмет наличия клещей. Найденного клеща удаляют пинцетом, чтобы удалить ротовые части, не раздавливая тело клеща.

Лица, переболевшие бабезиозом, исключаются из числа доноров крови, чтобы не допустить заражения при переливании крови.

Литература

Herwaldt B. L. Babesiosis. In: Hunter's Tropical Medicine, 8th ed. / G. T. Strickland (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2000.

Krause P. J., Lepore T., Sikand V. K. et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. N Engl J Med 2000; 343: 1454–8.

Krause P. J., Telford S. R. III, Pollack R. J. et al. Babesiosis: An underdiagnosed disease of children. Pediatrics 1992; 89: 1045–8.

Krause P. J., Telford S. R. III, Spielman A. et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis: Evidence for increased severity and duration of illness. JAMA 1996; 275: 1657–60.

Глава 334

Токсоплазмоз

Рима Мак-Леод (Rima McLeod), Джек С. Ремингтон (Jack S. Remington)

Toxoplasma gondii — облигатное внутриклеточное простейшее, проникает в организм человека перорально, трансплацентарно, парентерально (редко, при несчастных случаях в лабораториях), при переливании препаратов крови и при трансплантации органов. У детей с нормальным иммунитетом инфекция может быть бессимптомной, либо проявляться лимфаденопатией, либо поражать почти любой орган. После заражения латентная инфекция в виде цист сохраняется до конца жизни хозяина. У детей с нарушениями иммунитета первичная инфекция или рецидив латентной инфекции часто вызывают расстройства ЦНС. Врожденный токсоплазмоз без лечения почти всегда проявляется клинически в перинатальный период или позднее, чаще всего симптомами хориоретинита или поражения ЦНС. Также встречаются и другие проявления, такие как внутриутробная задержка развития, лихорадка, лимфаденопатия, сыпь, снижение слуха, пневмония, гепатит и тромбоцитопения. У ВИЧ-инфицированных грудных детей течение врожденного токсоплазмоза может быть молниеносным.

Этиология

T. gondii — простейшее отряда кокцидий, которое размножается только в живых клетках. Тахизоиты имеют форму овала или полумесяца, их размер (2–4) × (4–7) мкм. Тканевые цисты имеют диаметр 10–100 мкм и могут содержать тысячи паразитов. Тканевые цисты сохраняются в тканях, особенно

ЦНС, поперечнополосатых мышцах и сердечной мышце до конца жизни хозяина. Токсоплазмы способны размножаться во всех тканях млекопитающих и птиц.

Первично инфицированные животные семейства кошачьих выделяют ооцисты *T. gondii* с испражнениями. Токсоплазмозом кошки заражаются, поедая мясо, в котором содержатся заключенные в цисты брадизоиты, или проглатывая ооцисты, выделенные недавно инфицированными кошками. В эпителии дистального участка подвздошной кишки кошки паразиты размножаются путем шизогонии и гаметогонии. Ооцисты, содержащие две спороцисты, выделяются наружу и при соответствующей температуре и влажности каждая спороциста созревает в четырех спорозоитов. Примерно в течение 2 нед. кошка выделяет в сутки 10^5–10^7 спороцист, которые в благоприятных условиях могут сохранять жизнеспособность более 1 года. Ооцисты спорулируют через 1–5 сут после выделения и затем становятся инфекционными. Ооцисты погибают при высушивании, кипячении и воздействии некоторых веществ, за исключением отбеливателей. Ооцисты были обнаружены в почве и песке, загрязненных кошачьими фекалиями. Сообщалось о вспышках инфекции, связанных с употреблением загрязненной воды. Ооцисты и тканевые цисты служат источником заражения животных и людей (рис. 334.1). Существует три клона *T. gondii*, которые отличаются по вирулентности для мышей (и, возможно, для людей) и способности формировать большое количество цист.

Эпидемиология

Токсоплазмоз среди животных распространен повсеместно, кроме того, он является одной из наиболее частых латентных инфекций людей во всем мире. В различных местностях заболеваемость людей и животных существенно различается. Во многих регионах мира *T. gondii* заражено примерно 5,35% свиней, 9–60% ягнят и до 9% коров. Значимые титры антител в некоторых местностях обнаружены у 50–80% коренного населения, в других — менее чем у 5%. Распространенность токсоплазмоза выше в теплом и влажном климате.

Человек обычно заражается при употреблении недостаточно термически обработанного или сырого мяса, содержащего цисты, либо при проглатывании ооцист. Замораживание мяса до –20 °C или нагревание выше 66 °C делает цисты неинфекционными. Вспышки острого токсоплазмоза наблюдались в семьях, употреблявших одну и ту же зараженную пищу. От человека к человеку токсоплазма не передается (исключение составляют трансплацентарная передача и реже встречающаяся передача с органами для трансплантации и кровью для переливания).

У серонегативных реципиентов, которым были пересажены органы (например, сердце или почка) от серопозитивных доноров, развивается угрожающая жизни инфекция, требующая лечения. У серопозитивных реципиентов повышается уровень антител, но заболевания не развивается.

Врожденный токсоплазмоз. *T. gondii* обычно передается плоду, если беременная с нормальным иммунитетом переносит первичную инфекцию. Трансплацентарная передача возбудителя от матери с нормальным иммунитетом, которая заразилась до беременности, — исключительно редкое явление. Женщины с нарушениями иммунитета и хроническим токсоплазмозом передают инфекцию плоду. Частота врожденного токсоплазмоза в США колеблется от 1:1000 до 1:8000 живорожденных. Частота первичной инфекции у беременных зависит от риска заражения в конкретной местности и доли населения, которая ранее не сталкивалась с токсоплазмозом.

Патогенез

T. gondii, как правило, проникает в организм детей и взрослых из пищи, содержащей цисты или загрязненной ооцистами от кошек с острым токсоплазмозом. Ооцисты могут заноситься в пищу мухами и тараканами. В ЖКТ из цист выходят брадизоиты, а из ооцист — спорозоиты, затем микроорганизмы внедряются в клетки ЖКТ. Там паразиты размножаются, что приводит к разрушению клеток, а паразиты заражают соседние клетки. Возбудители также разносятся с лимфой и кровью по всему организму. Тахизоиты размножаются, вызывая очаги некроза, окруженные клеточной инфильтрацией. С развитием нормального иммунного ответа (гуморального и клеточного) тахизоиты из тканей исчезают. У больных с нарушениями иммунитета, а также у некоторых лиц с нормальным иммунитетом острая инфекция прогрессирует и может стать опасной для жизни, вызывая, например, пневмонит, миокардит или некротизирующий энцефалит.

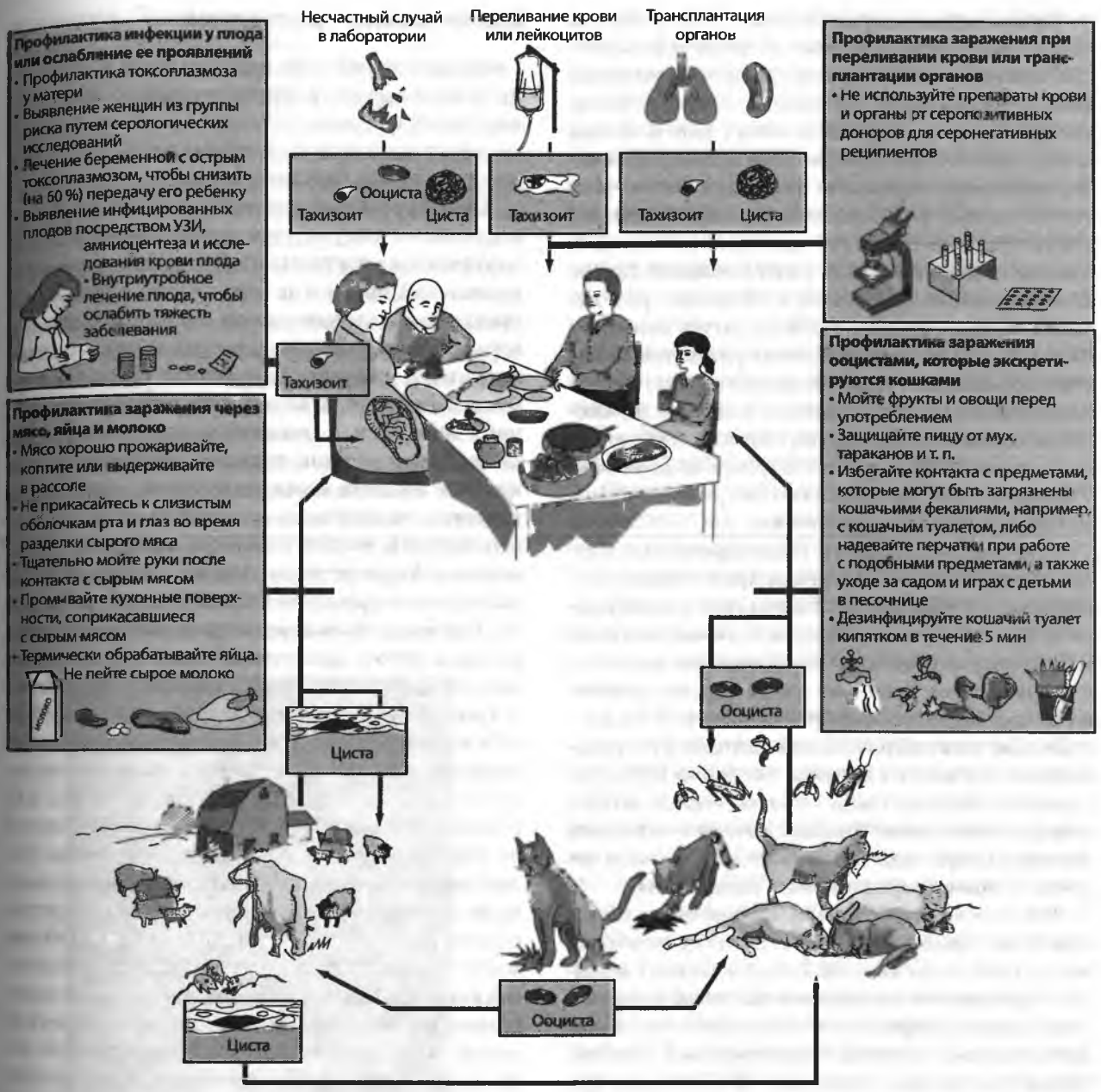


Рис. 334.1. Жизненный цикл *Toxoplasma gondii* и прерывание ее передачи людям

Острый приобретенный токсоплазмоз характеризуется характерными изменениями лимфатических узлов: гиперплазия фолликулов с беспорядочными скоплениями эпителиоидных гистиоцитов, которые переходят границы герминативных центров и делают их неотчетливыми. Также наблюдается местное растягивание синусов моноцитарными клетками.

Цисты формируются начиная с 7-го дня после заражения и сохраняются пожизненно. При латентной инфекции воспалительная реакция вокруг цист слабая или отсутствует, однако цисты способны вызывать рецидив инфекции у больных с нарушениями иммунитета, а также хориоретинит у подросших детей с врожденным токсоплазмозом.

Врожденный токсоплазмоз. Если женщина заражается токсоплазмозом во время беременности, микроорганизмы в результате гематогенной диссеминации могут попадать в плаценту. Когда это происходит, инфекция может передаваться плоду трансплацентарно или во время родов через естественные родовые пути. При нелеченном токсоплазмозе у беременной, приобретенном в I триместре, инфицируются примерно 17% плодов, болезнь обычно протекает у них в тяжелой форме. Если заражение произошло в III триместре и лечения не проводилось, инфицируются примерно 65% плодов, причем на момент рождения симптомы врожденного токсоплазмоза отсутствуют или незначительны. Такая разница в частоте заражения и исходах, вероятно, обусловлена плацентарным кровотоком, вирулентностью и количеством *T. gondii*, а также способностью иммунной системы матери ограничить паразитемию.

При осмотре плаценты инфицированных плодов обнаруживаются признаки хронического воспаления, а также цисты. Тахизоитов можно выявить путем окраски по Райту или Гимзе, но лучше всего использовать иммунологическую методику с пероксидазой. Тканевые цисты хорошо выявляются при ШИК-реакции и серебрении, а также с помощью иммунологической методики с пероксидазой. Во многих органах, особенно ЦНС, сосудистой оболочке глаза, сетчатке, сердце, легких, поперечнополосатых мышцах, печени и селезенке, имеются макро- или микроскопические очаги некроза. В мозге могут возникать кальцинаты.

Без лечения проявления врожденного токсоплазмоза, такие как хориоретинит, практически всегда становятся явными к подростковому возрасту. При тяжелом врожденном токсоплазмозе имеется анергия лимфоцитов к токсоплазме, что может иметь большое значение в патогенезе заболевания. Преимущественное поражение ЦНС и глаза при врожденном токсоплазмозе пока не получило полного объяснения.

Иммунитет. При остром приобретенном токсоплазмозе возникают выраженные и затяжные нарушения в популяции Т-лимфоцитов, однако они не коррелируют с исходом заболевания. Часто наблюдается повышенное количество CD8-лимфоцитов и сниженное соотношение лимфоцитов CD4/CD8. Тяжелые проявления токсоплазмоза на фоне СПИДа могут быть связаны с резким снижением числа CD4-лимфоцитов.

Клинические проявления

Симптомы первичного токсоплазмоза крайне изменчивы и зависят, в первую очередь, от состояния иммунной системы. Реактивация ранее бессимптомного врожденного токсоплазмоза, как правило, проявляется поражением глаз.

Приобретенный токсоплазмоз. У ребенка с нормальным иммунитетом, которой заразился токсоплазмозом в постнатальный период, клинических проявлений может и не быть. Явные клинические проявления включают почти любое сочетание лихорадки, ригидности затылочных мышц, миалгии, артралгии, пятнисто-папулезной сыпи (ладони и стопы при этом остаются свободными от высыпаний), местной или генерализованной лимфаденопатии, гепатомегалии, гепатита, лимфоцитоза, менингита, абсцесса мозга, энцефалита, спутанности сознания, недомогания, пневмонии, полимиозита, перикардита, выпота в полость перикарда и миокардита. Хориоретинит, обычно односторонний, наблюдается примерно в 1% случаев. В г. Ереши-ме, Бразилия, была зарегистрирована необычайно высокая частота предположительно токсоплазмозного хориоретинита, по-видимому, обусловленного острым приобретенным токсоплазмозом. У 18 из 80% населения, у которых имеются сывороточные антитела к *T. gondii*, отмечается поражение сетчатки в виде токсоплазмозного хориоретинита или рубцы. Сообщалось еще о двух вспышках — одной во Франции, второй в Виктории (британская Колумбия) — с четким документальным подтверждением токсоплазмозного хориоретинита в структуре острого приобретенного токсоплазмоза. Симптомы могут сохраняться от нескольких дней до многих месяцев. Самый частый признак — увеличение одного или нескольких шейных лимфатических узлов. Лимфаденопатия при токсоплазмозе изредка напоминает наблюдающуюся при инфекционном мононуклеозе, ЦМВ-инфекции, лимфогранулематозе или другие лимфаденопатии (см. т. 4, гл. 583). У девочек старшего возраста и женщин увеличенные лимфатические узлы грудной клетки могут быть ошибочно приняты за опухоли молочной железы. Могут поражаться медиастинальные, брыжеечные и забрюшинные лимфатические узлы. Вовлечение лимфатических узлов брюшной полости может сопровождаться подъемом температуры тела и имитировать аппендицит. Лимфатические узлы могут быть болезненными, однако они не на-

гнаиваются. Лимфаденопатия может появляться и исчезать в течение 1–2 лет.

Лимфаденопатия и недомогание в большинстве случаев исчезают самостоятельно без антимикробной терапии. Существенное поражение органов для лиц с нормальным иммунитетом нехарактерно, однако в отдельных случаях наблюдаются энцефалит, абсцессы мозга, гепатит, миокардит, перикардит или полимиозит.

Токсоплазмоз глаз. В США и Западной Европе *T. gondii* вызывает 35% случаев хориоретинита (рис. 334.2). В Бразилии зафиксировано поражение сетчатки с внешними признаками токсоплазмозного хориоретинита у нескольких членов одной семьи. В Ерешиме (Бразилия) поражение сетчатки имелось у 18% лиц с антителами к *T. gondii*. Проявления включают нечеткость зрения, светобоязнь, слезотечение, а при вовлечении желтого пятна — потерю центрального зрения. При врожденном токсоплазмозе глаз также наблюдается косоглазие, микрофтальмия, микрокорнеа, катаракта, анизометропия и нистагм. Типичны рецидивы, однако провоцирующие их факторы не определены.

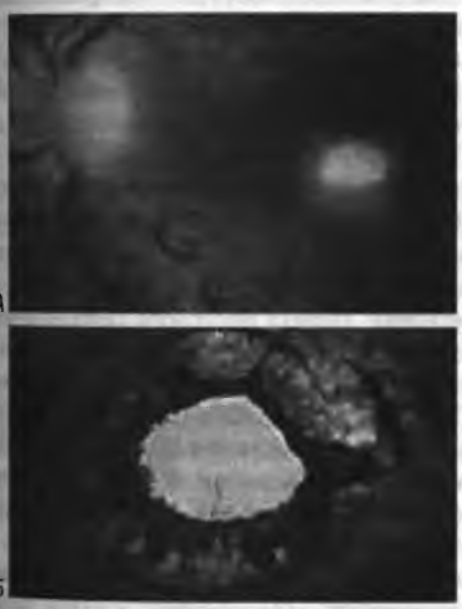


Рис. 334.2. Токсоплазмозный хориоретинит. См. также цветную вкладку:

А — вид активного острого очага при непрямой офтальмоскопии; Б — зажившие очаги токсоплазмозного хориоретинита напоминают дефект при колобоме (макулярная псевдоколобома) (*Desmonts G., Remington J.* Congenital toxoplasmosis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 5th ed. / J. S. Remington, J. O. Klein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001)

Лица с нарушениями иммунитета. У грудных детей со СПИДом врожденный токсоплазмоз — как правило, молниеносное заболевание, быстро приводящее к смерти, при этом поражаются головной мозг и другие органы, такие как легкие и сердце. Диссеминированный токсоплазмоз также встречается у детей более старшего возраста с нарушениями иммунитета, вызванными СПИДом, злокачественными опухолями, цитотоксической терапией, кортикостероидами или иммунодепрессантами, которые назначают в связи с трансплантацией органов. Клинические формы токсоплазмоза у лиц с нарушениями иммунитета те же, что и при нормальном иммунитете. При тяжелом токсоплазмозе чаще всего наблюдаются симптомы поражения ЦНС (50% больных); могут вовлекаться и другие органы, включая сердце, ЖКТ и яички.

Отдельную проблему представляют реципиенты костного мозга, поскольку диагностика активного токсоплазмоза у них затруднена. Уровень специфических антител после трансплантации может оставаться прежним, расти или снижаться вплоть до нуля. Активный токсоплазмоз обычно протекает фульминантно, быстро приводя к летальному исходу.

У ВИЧ-инфицированных с наличием антител к *T. gondii* велик риск токсоплазмозного энцефалита, который может оказаться первым признаком СПИДа. Несмотря на то что высокоактивная антиретровирусная терапия и химиопрофилактика триметоприм/сульфаметоксазолом снизили частоту заболевания у ВИЧ-инфицированных, токсоплазмозный энцефалит остается первым проявлением у 20% больных СПИДом. Нелеченный токсоплазмозный энцефалит на фоне СПИДа заканчивается летально. К типичным проявлениям токсоплазмоза ЦНС на фоне СПИДа относятся лихорадка, головная боль, изменения психического статуса, психоз, ухудшение когнитивных способностей, эпилептические припадки, очаговые неврологические симптомы, включая гемипарез, афазию, атаксию, сужение полей зрения, параличи черепных нервов, нарушения координации или двигательные нарушения. Изредка поражение ЦНС проявляется менингизмом, пангипопитуитаризмом и синдромом неадекватной секреции АДГ. У взрослых больных СПИДом очаги токсоплазмозного поражения сетчатки обычно крупные, с диффузным некрозом и содержат множество микроорганизмов, но клеточный воспалительный инфильтрат выражен слабо.

Особо трудные случаи представляют собой токсоплазмозный энцефалит и врожденный токсоплазмоз у лиц с нарушениями иммунитета из районов, где высока частота латентного токсоплазмоза. Без профилактики триметоприм/сульфаметоксазолом и лечения ВИЧ-инфекции ингибиторами протеазы токсоплазмозный энцефалит в конце концов развивается у 25–50% больных СПИДом, у которых имеются антитела к *T. gondii*. Почему токсоплазмозный энцефалит развивается лишь у лиц с латентной инфекцией, неизвестно. Если больному СПИДом поставлен предположительный диагноз токсоплазмозного энцефалита, ему сразу же назначают препараты, эффективные против *T. gondii*. В случае отчетливого клинического улучшения в пределах 7–14 дней и улучшения по данным КТ и МРТ в течение 3 нед. сомнений в правильности диагноза практически не остается.

Врожденный токсоплазмоз. Симптомы приобретенного токсоплазмоза у беременных такие же, как у детей с нормальным иммунитетом; наиболее характерна лимфаденопатия. Острый приобретенный токсоплазмоз чаще всего протекает бессимптомно. Врожденный токсоплазмоз также может быть следствием бессимптомной инфекции у женщины с нарушениями иммунитета (например, вызванных приемом глюкокортикоидов или ВИЧ-инфекцией).

Генетика. У монозиготных близнецов особенности поражения чаще всего сходны, а у дизиготных близнецов проявления обычно различны. Так, выявление тяжелых проявлений у одного из дизиготных близнецов сопровождалось диагностированием бессимптомного токсоплазмоза у другого. Кроме того, врожденный токсоплазмоз возник только у одного из двух диэиготных близнецов. HLA класса II DQ3 чаще встречается у больных СПИДом с антителами к *T. gondii* и токсоплазмозным энцефалитом, чем у больных с антителами к *T. gondii*, у которых нет СПИДа и токсоплазмозного энцефалита, а также у детей с врожденным токсоплазмозом и гидроцефалией по сравнению с такими же детьми без гидроцефалии. Среди детей с гидроцефалией не встречалось гомозиготных по аллелю HLA-DQ3, несмотря на ожидаемое преобладание этой ситуации. Эти сведения говорят о том, что присутствие HLA-DQ3 может оказаться особенно неблагоприятным для плода, инфицированного токсоплазмозом на ранних сроках беременности.

Спектр и частота симптомов. Врожденный токсоплазмоз может проявляться как легкое или тяжелое заболевание новорожденного с началом на первой неделе жизни, кроме того, последствия или рецидив ранее недиагностированной инфекции могут возникнуть в любое время в грудном возрасте и позже. Спектр проявлений врожденного токсоплазмоза в перинатальный период очень широк: от отставания развития от гестационного возраста, преждевременных родов, периферических рубцов сетчатки, упорной желтухи, легкой тромбоцитопении и плеоцитоза СМЖ до классической триады — хориоретинита, гидроцефалии и внутричерепных кальцинатов. Инфекция может привести к гемолитической болезни новорожденных, водянке плода и перинатальной смерти. Более 50% детей с врожденным токсоплазмозом в перинатальном периоде расцениваются как здоровые, но почти у всех из них позднее поражаются глаза. Такие неврологические симптомы у новорожденного, как судороги, симптом «заходящего солнца» и увеличение окружности головы, могут говорить о значительном повреждении головного мозга. Однако те же симптомы наблюдаются при энцефалите без выраженного разрушения или со сравнительно слабым воспалением вокруг сильвиева водопровода, которое приводит к его обструкции. При своевременном лечении симптомы исчезают, а дети могут развиваться нормально.

Спектр и частота проявлений врожденного токсоплазмоза в перинатальный период представлены в табл. 334.1. Диагноз токсоплазмоза у большинства из этих 210 грудных детей был предположен на основании данных массового серологического обследования беременных, которое выявляло женщин с острым приобретенным токсоплазмозом. У 21 (10%) ребенка имелся тяжелый врожденный токсоплазмоз с поражением ЦНС, глаз и общими системными проявлениями. У 71 (34%) больного поражение было легким, результаты клинического обследования оставались в пределах нормы, за исключением рубцов сетчатки или изолированных внутричерепных кальцинатов. У 116 (55%) пациентов проявления токсоплазмоза выявлены не были, что может отражать трудности офтальмологического осмотра периферии сетчатки у детей младшего возраста. Полученные данные указывают на недооценку относительной частоты тяжелой врожденной инфекции по нескольким причинам: наиболее тяжелые больные, в том числе большин-

Таблица 334.1

Проявления врожденного токсоплазмоза у 210 грудных детей с подтвержденным диагнозом[1]

Симптом	Число обследованных	Число с положительными симптомами (%)
Недоношенность	210	
Масса тела при рождении < 2,500 г		8 (3,8)
Масса тела при рождении 2,500–3,000 г		5 (7,1)
Внутриутробная задержка развития		13 (6,2)
Желтуха	201	20 (10)
Гепатоспленомегалия	210	9 (4,2)
Тромбоцитопеническая пурпура	210	3 (1,4)
Аномалии крови (анемия, эозинофилия)	102	9 (4,4)
Микроцефалия	210	11 (5,2)
Гидроцефалия	210	8 (3,8)
Гипотония	210	12 (5,7)
Судороги	210	8 (3,8)
Задержка психомоторного развития	210	11 (5,2)
Внутричерепные кальцинаты по данным рентгенографии	210	24 (11,4)
УЗИ	49	5 (10)
КТ	13	11 (84)
Патология на ЭЭГ	191	16 (8,3)
Патология СМЖ	163	56 (34,2)
Микрофтальмия	210	6 (2,8)
Косоглазие	210	111 (5,2)
Хориоретинит	210	
Односторонний		34 (16,1)
Двусторонний		12 (5,7)

[1] Выявлены в ходе проспективного исследования грудных детей, матери которых заразились *Toxoplasma gondii* во время беременности.

Couvreur J., Desmonts G., Tournier G. et al. A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0–11 mo old infants detected prospectively. Ann Pediatr (Paris) 1984; 31: 815–9.

ство заболевших, не были направлены к специалисту; если острый токсоплазмоз диагностировался у матери на ранних сроках беременности, часто проводился медицинский аборт; внутриутробное лечение спирамицином уменьшает тяжесть инфекции; лишь 13 детям была выполнена КТ, а у 23% не исследовалась СМЖ. Обычное обследование новорожденных с врожденным токсоплазмозом нередко давало нормальные результаты, однако при более тщательном обследовании удавалось выявить серьезную патологию: из 28 новорожденных, выявленных посредством обязательного обследования на антитела к *T. gondii* класса IgM, у 26 результаты обычного обследования были в норме, а у 14 серьезная патология была обнаружена при более тщательном обследовании. Упомянутая патология включала рубцы сетчатки (7 детей), активный хориоретинит (3 ребенка) и аномалии ЦНС (8 детей).

Врожденный токсоплазмоз, который клинически проявился на первом году жизни, имеет широкий спектр симптомов (табл. 334.2). Более чем у 80% детей IQ был меньше 70, у них наблюдались судороги и значительное ухудшение зрения.

Таблица 334.2

Проявления, наблюдавшиеся до постановки диагноза или в течение нелеченного острого врожденного токсоплазмоза у 152 грудных детей (А) и у 101 из этих детей в возрасте 4 лет и старше (Б)

Симптом	Частота у больных с	
	неврологическим заболеванием[1]	генерализованным заболеванием[2]
А. Грудные дети	108 больных (%)	44 больных (%)
Хориоретинит	102 (94)	29 (66)
Патология СМЖ	59 (55)	37 (84)
Анемия	55 (51)	34 (77)
Судороги	54 (50)	8 (18)
Внутричерепные кальцинаты	54 (50)	2 (4)
Желтуха	31 (29)	35 (80)
Гидроцефалия	30 (28)	0 (0)
Лихорадка	27 (25)	34 (77)
Спленомегалия	23 (21)	40 (90)
Лимфаденопатия	18 (17)	30 (68)
Гепатомегалия	18 (17)	34 (77)
Рвота	17 (16)	21 (48)
Микроцефалия	14 (13)	0 (0)
Диарея	7 (6)	11 (25)
Катаракта	5 (5)	0 (0)
Эозинофилия	6 (4)	8 (18)
Повышенная кровоточивость	3 (3)	8 (18)
Гипотермия	2 (2)	9 (20)
Глаукома	2 (2)	0 (0)
Атрофия зрительного нерва	2 (2)	0 (0)
Микрофтальмия	2 (2)	0 (0)
Сыпь	KD	11 (25)

Окончание табл. 334.2

Симптом	Частота у больных с	
	неврологическим заболеванием[1]	генерализованным заболеванием[2]
Пневмония	0 (0)	18 (41)
Б. Дети старше 4 лет	70 больных (%)	31 больной (%)
Умственная отсталость	62 (89)	25 (81)
Судороги	58 (83)	24 (77)
Спастичность и параличи	53 (76)	18 (58)
Значительное ухудшение зрения	48 (69)	13 (42)
Гидроцефалия или микроцефалия	31 (44)	2 (6)
Глухота	12 (17)	3 (10)
В норме	6 (9)	5 (16)

[1] Больные с отсутствием других заболеваний ЦНС на первом году жизни.

[2] Больные с отсутствием других заболеваний неневрологической природы в первые 2 мес. жизни.

Eichenwald H. A study of congenital toxoplasmosis. In: HumanToxoplasmosis / J. C. Siim (ed.). — Copenhagen: Munksgaard, 1960. — P. 41–9. Исследование проведено в 1947 г. В более позднее исследование, охватившее 101 ребеика, не были включены наиболее тяжелые больные, находящиеся в специализированных учреждениях.

Поражение кожи. Кожные проявления у грудных детей с врожденным токсоплазмозом включают высыпания, петехии, экхимозы или крупные кровоизлияния вследствие тромбоцитопении. Высыпания могут быть точечными, диффузными пятнисто-папулезными, чечевицеобразными, глубокими сине-красными, пятнистыми с четкими краями, диффузными синеватыми и папулезными. Описаны пятнистая сыпь, захватывающая все тело, в том числе ладони и подошвы, эритродермия и кожные кальцинаты. Желтуха возникает вследствие токсоплазмоза печени и/или гемолиза, цианоз обусловлен интерстициальной пневмонией, отеки — миокардитом или нефротическим синдромом. Желтуха и конъюгированная гипербилирубинемия могут сохраняться месяцами.

Системные проявления. От 25 до более 50% детей с клиническими проявлениями токсоплазмоза рождаются недоношенными. Оценка новорожденного по шкале Апгар нередко низкая. Возможна внутриутробная задержка развития и нестабильность терморегуляции. Прочие системные проявления включают лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, миокардит, пневмонию, нефротический синдром, рвоту, диарею и трудности при кормлении. Наблюдаются полосы просветления в метафизах и неровность линий предварительного окостенения без периостальной реакции в эпифизах ребер, бедренных костей и позвонков. Врожденный токсоплазмоз можно ошибочно принять за гемолитическую болезнь новорожденных вследствие изосенсибилизации, однако проба Кумбса при врожденном токсоплазмозе, как правило, отрицательна.

Эндокринные болезни могут быть либо вторичными вследствие поражения гипоталамуса или гипофиза, либо обусловленными поражением органов-мишеней. Отмечены такие эндокринные болезни, как микседема; персистирующая гипернатриемия с несахарным диабетом, чувствительным к АДГ, без полиурии и полидипсии; преждевременное половое созревание и частичный передний гипопитуитаризм.

Поражение ЦНС. Неврологические проявления врожденного токсоплазмоза варьируют от массивной острой энцефалопатии до едва различимых неврологических синдромов. Токсоплазмоз следует предполагать при любом недиагностированном неврологическом заболевании у ребенка до 1 года, особенно в сочетании с поражением сетчатки.

Единственным клиническим неврологическим проявлением врожденного токсоплазмоза может оказаться гидроцефалия. Гидроцефалия может быть компенсированной или требовать установки шунта. Болезнь проявляется в перинатальный период, прогрессирует после него или, реже, проявляется в более позднем возрасте. Эпилептические припадки многообразны и включают фокальные моторные, большие и малые припадки, мышечные подергивания, опистотонус и гипсаритмию, которая может исчезнуть при лечении АКТГ. Поражение спинного и продолговатого мозга проявляется параличом конечностей, затруднением глотания и дыхания. Микроцефалия обычно свидетельствует о тяжелом повреждении мозга, однако у некоторых детей с микроцефалией, получивших лечение от врожденного токсоплазмоза, отклонений на первых годах жизни не наблюдалось. Если симптомы врожденного токсоплазмоза проявились на первом году жизни, то без лечения значительно снижаются когнитивные способности и возникает задержка развития. Низкий интеллект также на-

блюдался у некоторых детей с бессимптомным токсоплазмозом, несмотря на лечение пириметамином и сульфаниламидами. Эпилептические припадки и очаговые двигательные нарушения могут возникнуть и после периода новорожденности, даже если на момент рождения инфекция была бессимптомной.

Патология СМЖ имеется по меньшей мере у $^1/_3$ грудных детей с врожденным токсоплазмозом. При врожденном токсоплазмозе возможно местное образование в СМЖ антител к *T. gondii*. КТ головного мозга с контрастированием — информативный метод, позволяющий обнаружить кальцинаты, определить размер желудочков, выявить очаги активного воспаления и порэнцефалические кистозные структуры (рис. 334.3). Кальцинаты встречаются в любом отделе головного мозга, однако излюбленной их локализацией служат хвостатое ядро (т. е. область базальных ганглиев), сосудистые сплетения под эпендимой. Для оценки размера желудочков в динамике целесообразно использовать УЗИ. Чтобы обнаружить очаги активного воспаления, применяется МРТ, КТ и сцинтиграфия головного мозга.

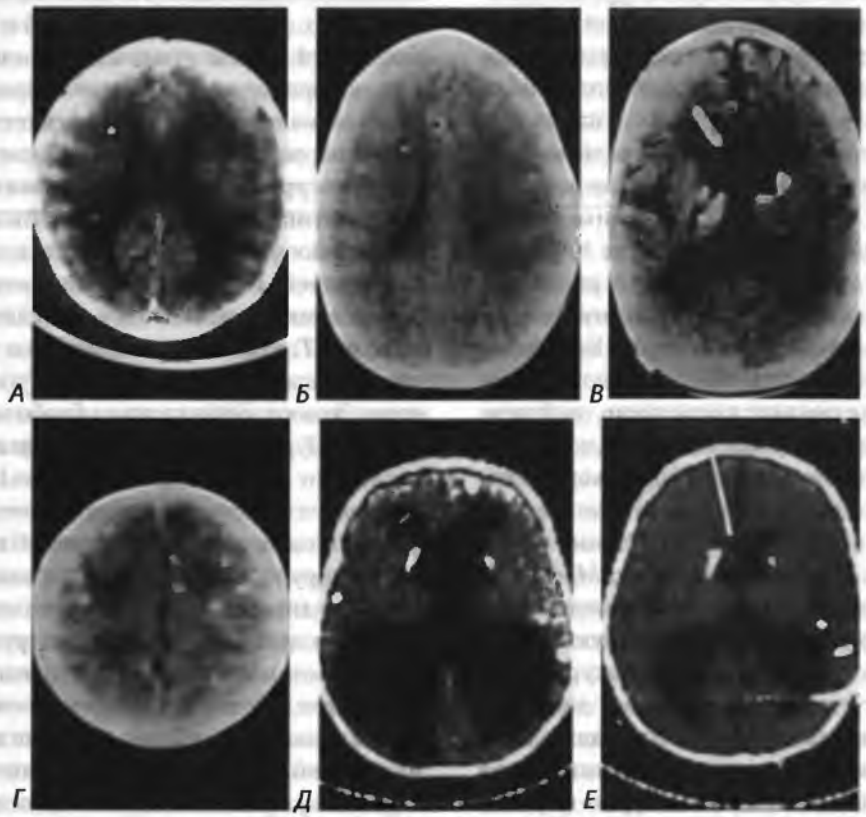


Рис. 334.3. Компьютерные томограммы головы у новорожденных с врожденным токсоплазмозом (*McAuley J., Boyer K., Patel D.* et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis 1994; 18: 38–72):

А — при рождении: области пониженной прозрачности, умеренно расширенные желудочки и мелкие кальцинаты; *Б* — тот же ребенок в возрасте 1 года (после 1 года антимикробной терапии). Патологии нет, за исключением двух мелких кальцинатов. Индекс умственного развития у данного ребенка в возрасте 1 год равнялся 140 по шкале развития грудного ребенка Бейли; *В* — годовалый ребенок, который при рождении был клинически здоров. Менингоэнцефалит проявился на первой неделе жизни, но не был распознан и оставался нелеченным до 3-го месяца жизни. В 3 мес. развилась гидроцефалия и двусторонний макулярный хориоретинит; был поставлен диагноз врожденный токсоплазмоз, начата антимикробная терапия. Выраженная резидуальная атрофия и кальцинаты. У ребенка имелись значительная моторная дисфункция, задержка развития и ухудшение зрения; *Г* — девочка с микроцефалией на первом месяце жизни: множественные кальцинаты. IQ (по шкале интеллекта Стэнфорда–Бине для детей в возрасте 3 лет, а также дошкольной и первичной шкале интеллекта Векслера в возрасте 5 лет) составил 100 и 102 соответственно. Она получала антимикробную терапию в течение первого года жизни; *Д* — девочка с гидроцефалией, обусловленной стенозом водопровода, до наложения шунта; *Е* — та же девочка, что и на фрагменте *Е*, после наложения шунта. IQ в возрасте 3 и 6 лет составлял (по шкале интеллекта Стэнфорда–Бине для детей) около 100

Поражение глаз. Почти у всех детей с нелеченным врожденным токсоплазмозом к моменту вступления во взрослую жизнь имеются очаги поражения сетчатки и хориокапиллярной пластинки, а примерно у 50% из них значительно снижается зрение. *T. gondii* при врожденном токсоплазмозе вызывает фокальный некротизирующий ретинит (см. рис. 334.2). В процесс может быть вовлечена любая часть сетчатки, включая желтое пятно, одного или обоих глаз, возможно отслоение сетчатки. Встречается поражение зрительного нерва, и очаги, которые поражают проекцию зрительных проводящих путей на зрительную кору, тоже могут приводить к ухудшению зрения. При поражениях сетчатки и изменениях в стекловидном теле передняя часть сосудистой оболочки может быть резко воспалена, что ведет к гиперемии наружных оболочек глаза. При осмотре глаз также можно обнаружить клетки и белок в передней камере, крупные преципитаты на эпителии роговицы, задние синехии, узелки на радужной оболочке и образование новых сосудов на поверхности радужной оболочки, что сопровождается ростом внутриглазного давления и развитием глаукомы. Возможно прямое поражение мышц глазного яблока. Прочие проявления включают косоглазие, нистагм, ухудшение зрения и микрофтальмию. Дифференциальная диагностика очагового поражения, напоминающего токсоплазмозное, включает врожденную колобому и другие воспалительные очаги, вызванные ЦМВ, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* или васкулитом. Токсоплазмоз глаз — рецидивирующее и прогрессирующее заболевание, требующее многократных курсов лечения. Существуют немногочисленные данные о том, что появление очагов на первых годах жизни можно предупредить с помощью антимикробной терапии (чередующиеся месячные курсы пириметамина с сульфаниламидами и спирамицина) на первом году жизни. Кроме того, по немногочисленным данным, внутриутробное лечение плода с последующим лечением на первом году жизни пириметамином, сульфадиазином и лейковорином способно снижать частоту и тяжесть поражения сетчатки.

Поражение слуха. Встречается нейросенсорная тугоухость, как легкая, так и тяжелая. Прогрессирует ли данное поражение или нет, неизвестно. Лечение на первом году жизни снижает частоту данного осложнения.

Сопутствующая инфекция. Врожденный токсоплазмоз у грудных детей с ВИЧ-инфекцией обычно представляет собой тяжелое и молниеносное заболевание с серьезным поражением ЦНС, но может развиваться и постепенно с очаговыми неврологическими нарушениями или системными проявлениями, такими как пневмонит.

Диагностика

Для постановки диагноза острого токсоплазмоза необходимо выделить *T. gondii* из крови или других биологических жидкостей либо выявить тахизоиты в секретах или препаратах тканей и биологических жидкостей, цисты — в плаценте или тканях плода или новорожденного, а также характерные гистологические изменения лимфатических узлов. Также информативны серологические исследования.

Культуральный и микроскопический методы диагностики. Биожидкости, лейкоциты или биоптаты вносят в культуры клеток либо заражают ими мышей. Биожидкости необходимо обрабатывать и вводить животному немедленно, несмотря на то что *T. gondii* была выделена из тканей и крови, которые хранились при температуре 4 °C в течение ночи. Замораживание или обработка формалином убивают *T. gondii*. Перитонеальную жидкость мыши исследуют на тахизоиты через 6–10 сут после заражения или ранее, если животное погибло. Если мышь остается живой в течение 6 нед. и в крови у нее обнаруживаются антитела, исследуют головной мозг мыши на цисты. Если цист не обнаружено, ткани данной мыши вводят другой мыши.

При микроскопическом исследовании культуры клеток, в которую была внесена *T. gondii*, обнаруживаются погибшие и живые клетки, а также множество внеклеточных тахизоитов. Выделение *T. gondii* из крови или других биожидкостей свидетельствует об острой инфекции. Выделение *T. gondii* из поперечнополосатых мышц, тканей легких, головного мозга или глаза (полученных прижизненно или при аутопсии) плода и новорожденного обычно не позволяет отличить острую инфекцию от перенесенной.

Диагноз острой инфекции можно поставить по наличию тахизоитов в биоптатах, аспиратах костного мозга или биологических жидкостях, таких как СМЖ или амниотическая жидкость. В обычных препаратах тахизоитов обычно трудно обнаружить, поэтому часто требуются иммунофлюоресцентное

или иммунопероксидазное окрашивание. Тканевые цисты подтверждают диагноз токсоплазмоза, однако не позволяют отличить острую инфекцию от хронической, тем не менее наличие множества цист свидетельствует о недавней острой инфекции. Цисты в тканях плаценты или новорожденного подтверждают диагноз врожденного токсоплазмоза. Характерная гистологическая картина высокоспецифична для токсоплазмозного лимфаденита.

Серологические методы диагностики. Для подтверждения диагноза врожденного или острого приобретенного токсоплазмоза может потребоваться целый ряд серологических методик. В каждой лаборатории, которая занимается серологическими исследованиями, должны иметься подтвержденные результаты ее исследований, которые ставят диагноз инфекции в определенных клинических условиях, и обеспечен адекватный контроль качества, прежде чем начнется лечение. Результаты серологических исследований, которые используются в качестве основы для лечения, должны быть подтверждены в специализированной лаборатории.

Реакция Сейбина–Фельдмана чувствительна и специфична; в ней преимущественно определяются антитела IgG. Результаты должны выражаться в международных единицах (МЕ/мл), основанных на международных стандартных препаратах, предоставляемых ВОЗ.

Метод *непрямой иммунофлюоресценции с IgG* выявляет те же антитела, что и реакция Сейбина–Фельдмана, титры в обеих реакциях параллельны. Данные антитела обычно появляются через 1–2 нед. после начала инфекции, через 6–8 нед. достигают высоких титров (>1:1000), а затем снижаются в течение месяцев или лет. Низкие титры (1:4–1:64) обычно сохраняются пожизненно. Титр антител не соответствует тяжести заболевания. Приблизительно 50% наборов для определения антител к *T. gondii* методом непрямой иммунофлюоресценции неправильно стандартизована и может давать значительное число ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

В наборе для *реакции агглютинации* (BioMérieux, Лион, Франция), продающемся в Европе, для обнаружения антител IgM используются цельные паразиты, консервированные формалином. Данный тест точен, прост в использовании и недорог.

Метод *непрямой иммунофлюоресценции с IgM* информативен в диагностике острого токсоплазмоза у детей старшего возраста, поскольку антитела IgM появляются раньше (часто к 5-му дню от начала инфекции) и исчезают быстрее, чем антитела IgG. В большинстве случаев титр антител, определенный данным методом, быстро нарастает (от 1:50 до 1:1000), а через несколько недель или месяцев падает (1:10 или 1:20) или реакция становится отрицательной. Однако у отдельных больных низкие титры сохраняются до нескольких лет. При врожденном токсоплазмозе метод непрямой иммунофлюоресценции выявляет антитела IgM на момент рождения лишь примерно у 25% детей. Антитела IgM часто отсутствуют в сыворотке крови при остром токсоплазмозе на фоне иммунодефицита, кроме того, данные антитела отсутствуют у большинства больных с активным токсоплазмозом, поразившим только глаза. Метод непрямой иммунофлюоресценции с IgM дает ложноположительные результаты при наличии ревматоидного фактора.

ELISA с методом «двойного сэндвича» — более чувствительный и специфичный метод обнаружения антител IgM, чем метод непрямой иммунофлюоресценции. У детей старшего возраста уровень антител против *T. gondii* 2 и более (показатель одной из специализированных лабораторий; каждая лаборатория должна выработать свои собственные нормы) с большой вероятностью указывает на недавнее заражение. ELISA на IgM выявляет примерно 75% грудных детей с врожденным токсоплазмозом. ELISA, в отличие от метода иммунофлюоресценции, не дает ложноположительных результатов при наличии ревматоидного фактора, а также ложноотрицательных результатов из-за высоких титров материнских антител IgG в сыворотке. Результаты, полученные с помощью имеющихся в продаже наборов, должны интерпретироваться с осторожностью из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов. Необходимо также убедиться, что данный набор стандартизован для применения в определенных клинических условиях (например, у новорожденных). При врожденном токсоплазмозе у плода и новорожденного, а также при остром токсоплазмозе у беременных *ELISA на IgA* более чувствителен, чем ELISA на IgM.

В методе *агглютинации иммуносорбента* фиксация IgM больного на твердой поверхности сочетается с использованием фиксированных формалином *T. gondii* или покрытых антигеном частиц латекса. Результат читается как в реакции агглю-

тинации. Агглютинация иммуносорбента не дает ложноположительных результатов при наличии ревматоидного фактора и антинуклеарных антител. Антитела к *T. gondii* класса IgM выявляются методом иммунофлюоресценции быстрее, чем ELISA. Метод агглютинации иммуносорбента превосходит по чувствительности ELISA на IgM и может обнаруживать антитела IgM раньше и в течение более длительного времени, чем ELISA. В настоящее время определение IgM методом агглютинации иммуносорбента — лучший способ диагностики врожденного токсоплазмоза у новорожденного. При врожденном токсоплазмозе и остром приобретенном токсоплазмозе также информативно определение антител IgE с помощью ELISA или метода агглютинации иммуносорбента.

В методе *дифференциальной агглютинации* титры антител против тахизоитов, фиксированных формалином (*антиген HS*), сравниваются с титрами антител против тахизоитов, фиксированных ацетоном или метанолом (*антиген AC*), — это позволяет различить недавнюю и давнишнюю инфекцию у взрослых и детей старшего возраста. Данный метод особенно подходит для подтверждения недавно перенесенного токсоплазмоза у беременных, поскольку титры антител IgM и IgA, определенные ELISA и методом агглютинации иммуносорбента, могут долго оставаться повышенными (у взрослых и детей старшего возраста — до нескольких месяцев или лет).

Чтобы доказать, что острая инфекция началась не более 12–16 нед. назад, используется *проба на авидность* (высокая авидность свидетельствует о вышеупомянутой давности).

В реакции *непрямой гемагглютинации* определяются антитела к *T. gondii*, отличающиеся от выявляемых методом иммунофлюоресценции и реакцией Сейбина–Фельдмана. Эти антитела могут сохраняться годами. Однако реакцию непрямой гемагглютинации не следует использовать у грудных детей с подозрением на врожденный токсоплазмоз и для массового обследования женщин на токсоплазмоз, приобретенный во время беременности, поскольку на ранних стадиях инфекции данная реакция может долго оставаться отрицательной.

Относительно более высокий титр антител к *T. gondii* в водянистой влаге или СМЖ указывает на местное образование антител во время активного токсоплазмоза глаза или ЦНС. Сравнение проводится следующим образом:

$$C = \frac{\text{Титр антител в биологической жидкости}}{\text{Титр антител в сыворотке крови}} \times \frac{\text{Концентрация IgG в сыворотке}}{\text{Концентрация IgG в биологической жидкости}}$$

При токсоплазмозе глаз значимым считается коэффициент корреляции C, равный или превышающий 8; при врожденном токсоплазмозе ЦНС — ≥ 4; при токсоплазмозе ЦНС на фоне СПИДа — > 1. Если титр антител в сыворотке крови, определенный реакцией Сейбина–Фельдмана, равен 300 МЕ/мл и более, с помощью данной формулы чаще всего не удается выявить значимое местное образование антител, опираясь на результаты реакции Сейбина–Фельдмана или метод иммунофлюоресценции с IgM. Антитела класса IgM могут присутствовать в ЦНС.

Антиген *T. gondii* обнаруживается только во время острого токсоплазмоза; в сыворотке крови здоровых и хронических больных его нет. Антиген присутствовал в сыворотке, амниотической жидкости и СМЖ незначительного числа грудных детей с врожденным токсоплазмозом.

Врожденную инфекцию можно диагностировать посредством сравнительного *вестерн-иммуноблоттинга* сывороток матери и ребенка. Если в сыворотке матери и сыворотке ребенка содержатся антитела, реагирующие с различными антигенами *T. gondii*, это позволяет предположить врожденный токсоплазмоз.

Иммунофильтрационый анализ, в котором используются мембраны с микропорами, позволяет одновременно изучить специфичность антител с помощью иммунопреципитации и охарактеризовать изотипы антител посредством иммунофильтрации с антителами, меченными ферментом. Данный метод может выявить 85% случаев врожденного токсоплазмоза в первые дни жизни. Изучение данного метода продолжается.

ПЦР используется, чтобы амплифицировать ДНК *T. gondii*, которую затем выявляют с помощью ДНК-зондов. Определение в амниотической жидкости повторяющегося гена *T. gondii — B1* служит наилучшим методом диагностики врожденного токсоплазмоза у плода. Чувствительность и специфичность данного метода при анализе амниотической жидкости, полученной на 18-й неделе беременности и позже, составляют около 95%. Ранее и позднее указанного срока чувствительность ПЦР ниже. Для диагностики токсоплазмоза глаз при-

менялась ПЦР с жидкостью стекловидного тела. ПЦР с лейкоцитами крови, СМЖ и мочой выявляла врожденный токсоплазмоз.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов в ответ на антигены *T. gondii* использовалась для диагностики врожденного токсоплазмоза в случаях, когда остальные методы исследования давали отрицательный результат, а подозрение на токсоплазмоз сохранялось. Тем не менее отрицательный результат не позволяет исключить токсоплазмоз, поскольку многие инфицированные новорожденные не реагируют на антигены *T. gondii*.

Приобретенный токсоплазмоз. Доказательствами недавней инфекции служат сероконверсия (появление антител IgG), если исключено введение антител при переливании; последовательное (в двух пробирках) повышение титра антител к *T. gondii* класса IgG, если сыворотки были взяты с интервалом в 3 нед. и исследовались параллельно; присутствие антител к *T. gondii* класса IgM.

Токсоплазмоз глаз. У детей старшего возраста с активным токсоплазмозным хориоретинитом титр антител IgG обычно составляет от 1:4 до 1:64. Правильная диагностика вероятна, если поражение сетчатки характерное, а результаты серологических исследований положительные. Для диагностики токсоплазмоза глаз применялась ПЦР с жидкостью стекловидного тела, однако этот метод использовался редко из-за опасностей, связанных с получением материала.

Токсоплазмоз на фоне нарушений иммунитета. У этих больных титр антител IgG может быть низким, а антитела IgM нередко отсутствуют. Диагностике диссеминированного токсоплазмоза помогает обнаружение антигенов *T. gondii* в сыворотке, крови и СМЖ.

У больных СПИДом диагностически значимым является разрешение очагов в ЦНС во время лечения ex juvantibus пириметамином и сульфадиазином. При отсутствии реакции на лечение ex juvantibus, а также для исключения других заболеваний применялась биопсия головного мозга.

Врожденный токсоплазмоз. Для пренатальной диагностики применяется УЗИ плода, которое повторяют каждые 2 нед., а также ПЦР с амниотической жидкостью. Кроме того, *T. gondii* можно выделить из плаценты.

При врожденном токсоплазмозе лучшие методы диагностики серологические. Для постановки диагноза необходимо сохранение или нарастание титров в реакции Сейбина–Фельдмана или методе иммунофлюоресценции либо обнаружение IgM с помощью ELISA или агглютинации иммуносорбента. Период полувыведения IgM составляет 3–5 сут, следовательно, если имело место проникновение этих антител через плаценту, их уровень в сыворотке крови ребенка существенно снизится в течение 1–2 нед. Пассивно приобретенные антитела IgG исчезают лишь через несколько месяцев или год в зависимости от величины первоначального титра. Синтез антител к *T. gondii* обычно становится показательным к 3-му месяцу жизни, если ребенок не получает лечения. У леченных детей синтез может задерживаться до 9-го месяца жизни или, изредка, его может и не быть. Когда у ребенка начинается синтез специфических антител, токсоплазмоз можно подтвердить серологически даже без выявления антител IgM. Диагноз ставят по росту отношения титра специфических антител к общему количеству IgG; если же данное отношение снижается, значит, специфические антитела были материнскими.

Если при рождении заподозрен врожденный токсоплазмоз, необходимо провести физикальное обследование; офтальмологическое и неврологическое исследования; КТ головы; попытаться выделить *T. gondii* из плаценты и лейкоцитов ребенка (используется пуповинная кровь и лейкоконцентрат); определить титр антител к *T. gondii* классов IgG, IgM, IgA и IgE в сыворотке крови; определить общее количество IgM и IgG в сыворотке; выполнить люмбальную пункцию с определением в СМЖ количества клеток, глюкозы, белка, антител к *T. gondii* классов IgG и IgM и общего количества IgG; исследовать СМЖ на геном *T. gondii* методом ПЦР и выполнить биологическую пробу с СМЖ на мышах. Наличие в СМЖ антител к *T. gondii* класса IgG (если СМЖ не загрязнена кровью) либо местное образование антител в СМЖ антител к *T. gondii* класса IgG подтверждают диагноз врожденного токсоплазмоза.

Симптомы, сходные с проявлениями врожденного токсоплазмоза, свойственны многим болезням перинатального периода, в особенности врожденной ЦМВ-инфекции. Ни внутричерепные кальцинаты, ни хориоретинит не являются патогномоничными. Серологические критерии врожденного токсоплазмоза имеются менее чем у 50% детей с хориоретинитом до 5 лет; причины большинства остальных случаев неизвестны. Клиническая кар-

тина у новорожденного также может соответствовать сепсису, серозному менингиту, сифилису или гемолитической болезни.

Лечение

Пириметамин и сульфадиазин проявляют синергизм в отношении *T. gondii*. При многих формах токсоплазмоза показано комбинированное лечение. Пириметамин противопоказан в I триместре беременности. Чтобы предотвратить передачу инфекции плоду от беременной с острым токсоплазмозом, применяется спирамицин. Спирамицин также используется для лечения врожденного токсоплазмоза. Пириметамин ингибирует дигидрофолатредуктазу, тем самым прерывая синтез фолиевой кислоты, поэтому пириметамин вызывает дозозависимое, обратимое и обычно постепенное угнетение костного мозга, которое проявляется тромбоцитопенией, лейкопенией и анемией. У грудных детей самым частым побочным явлением служит нейтропения. У всех больных, получающих пириметамин, необходимо 2 раза в неделю определять число тромбоцитов и лейкоцитов. Передозировка пириметамина может вызвать эпилептические припадки. Одновременно с пириметамином всегда назначают фолинат кальция (лейковорин), чтобы предупредить угнетение костного мозга. Необходимо также своевременно выявлять побочные эффекты сульфаниламидов (например, кристаллурия, гематурия, сыпь). Встречаются и аллергические реакции, особенно у больных СПИДом.

Приобретеиный токсоплазмоз. Изолированная лимфаденопатия лечения не требует. При наличии тяжелых и устойчивых расстройств или поражения жизненно важных органов назначают пириметамин, сульфадиазин и фолинат кальция. Больные с нормальным иммунитетом, у которых возникли тяжелые и устойчивые расстройства или поражение жизненно важных органов (например, хориоретинит, миокардит), нуждаются в специфической терапии, которая должна продолжаться 2 нед. после ликвидации имеющихся расстройств. Лечение обычно длится как минимум 4–6 нед., оптимальная продолжительность не определена. В первые 2 дня лечения дают нагрузочную дозу пириметамина, которая для детей старшего возраста составляет 2 мг/кг/сут (максимум 50 мг/сут); поддерживающая доза — 1 мг/кг/сут (максимум 50 мг/сут). Фолинат кальция назначают внутрь по 5–20 мг 3 раза в неделю или ежедневно (в зависимости от числа лейкоцитов). Сульфадиазин или трисульфапиримидин назначают детям старше 1 года в дозе 100 мг/кг/сут (максимум 4 г/сут).

Токсоплазмоз глаз. Как правило, назначают пириметамин, сульфадиазин и фолинат кальция. Обычно через 2–4 нед. очаги становятся неактивными (т. е. приобретают четкие края, а связанные с очагом клетки воспаления в стекловидном теле исчезают). После этого лечение продолжают еще примерно 1 нед. Границы очагов поражения сетчатки становятся более четким в течение 7–10 дней, а острота зрения обычно возвращается к уровню, который наблюдался до развития острого очага. Если очаги захватывают желтое пятно, диск зрительного нерва или макулярную зону, показано системное применение глюкокортикоидов. Большинство новых очагов прилегает к старым. Иногда для восстановления остроты зрения требуется витрэктомия или удаление хрусталика.

Лица с нарушениями иммунитета. При серологических признаках острого токсоплазмоза у больного с нарушением иммунитета, независимо от наличия симптомов инфекции и присутствия тахизоитов в тканях, показано лечение, сходное с тем, которое проводят детям с нормальным иммунитетом и симптомами поражения органов. Важно быстро поставить диагноз и как можно раньше начать лечение. Больных с нарушениями иммунитета (за исключением вызванных СПИДом) необходимо лечить по меньшей мере в течение 4–6 нед. от полного исчезновения всех проявлений острого токсоплазмоза.

За больными обязательно наблюдают, поскольку возможен рецидив, требующий быстрого начала лечения. Рецидивы часто возникают у больных СПИДом, поэтому поддерживающее лечение пириметамином и сульфаниламидами обычно продолжают пожизненно. По данным одного исследования, поддерживающее лечение можно отменить, когда число CD4-лимфоцитов превышает 200 /мкл и все очаги разрешились. Лечение обычно приводит к клиническому улучшению, но не способно уничтожить цисты. Лечение больных СПИДом, у которых имеются антитела к *T. gondii*, должно продолжаться, по меньшей мере, все время, пока число CD4-лимфоцитов меньше 200 /мкл. Химиопрофилактика пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом снизила частоту токсоплазмоза у больных СПИДом.

Врожденный токсоплазмоз. Лечение показано всем инфицированным новорожденным независимо от наличия проявлений инфекции. При врожденной инфекции лечение надежно купирует острую фазу с повреждением органов. Грудным детям показано пероральное лечение продолжительностью 1 год пириметамином, сульфадиазином и лейковорином. Схема приема следующая. Пириметамин в дозе 2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема в течение 2 дней, затем 1 мг/кг/сут внутрь 1 раз в день в течение первых 2 или первых 6 мес., далее 1 мг/кг внутрь по понедельникам, средам и пятницам до завершения первого года лечения. Сульфадиазин в дозе 100 мг/кг/сут внутрь в 2 приема; кальция лейковорин в дозе 5–10 мг внутрь по понедельникам, средам и пятницам. Дважды в неделю необходимо исследование крови с определением количества тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. При таком режиме приема препаратов у большинства детей общий уровень нейтрофилов обычно составляет около 1000/мм^3. В случае развития более выраженной нейтропении суточную дозу лейковорина можно увеличить до 10–20 мг, пока уровень нейтрофилов не будет более 1000/мм^3. При этом прием пириметамина и сульфадиазина можно временно приостановить. В национальном многоцентровом исследовании, проведенном в США, сравнивали относительную эффективность снижения последствий инфекции и безопасность лечения пириметамином в начальных ежедневных дозах в течение 2 и 6 мес. соответственно. Предварительный анализ не показал существенных различий между этими двумя режимами приема препарата. Пириметамин и сульфадиазин выпускаются только в таблетках, поэтому из них приготовляется суспензия. Если активный хориоретинит распространялся на желтое пятно или каким-либо другим образом угрожал зрению либо концентрация белка в СМЖ при рождении составляла 1000 мг/дл и более, к лечению добавляли преднизон (1 мг/кг/сут внутрь в 2 приема), однако его эффективность не исследовалась.

Токсоплазмоз у беременных. Беременным с нормальным иммунитетом, которые заразились *T. gondii* до зачатия, лечения в большинстве случаев не требуется. Если заражение произошло в течение 6 мес. перед зачатием, целесообразно обследовать плод и назначить лечение, чтобы предупредить врожденный токсоплазмоз (схему лечения см. в разделе про острый токсоплазмоз у беременных).

Лечение беременной, заразившейся токсоплазмозом на любом сроке беременности, снижает риск врожденного токсоплазмоза у ее ребенка. Профилактика проводится спирамицином, а лечение (если инфекция у плода подтверждена или высоковероятна) — комбинацией пириметамина и сульфадиазина. Поскольку пириметамин тератогенен, в I триместре назначают спирамицин. Спирамицин принимают по 1 г каждые 8 ч натощак; меньшие дозы менее эффективны. Побочные явления (парестезии, сыпь, тошнота, рвота, диарея) наблюдаются нечасто. Инфекцию плода лечат пириметамином (50 мг внутрь 1 раз в сутки) и сульфадиазином (по 2 г внутрь 2 раза в сутки). Пириметамин сочетают с фолинатом кальция (10 мг внутрь 1 раз в сутки). Лечение беременной с инфицированным плодом пириметамином и сульфадиазином ослабляет инфекцию плаценты и тяжесть токсоплазмоза у новорожденного. Задержка с лечением во время беременности повышает частоту поражения головного мозга и глаз у плода. Диагностический амниоцентез не должен ограничиваться 17–18 нед. беременности, если есть вероятность того, что плод инфицирован. Общая чувствительность ПЦР с амниотической жидкостью достигает 85%. Чувствительность ПЦР с амниотической жидкостью в начале и конце беременности ниже, чем в ее середине.

Во Франции всех женщин детородного возраста систематически подвергают исследованию на токсоплазмоз, во время родов исследование повторяют. Лечение острого токсоплазмоза у беременных спирамицином снизило частоту передачи инфекции с 60 до 23%. Для диагностики токсоплазмоза у плода используется УЗИ и амниоцентез в срок примерно 18 нед. с последующей ПЦР; чувствительность данных методов 97%, специфичность 100%. Инфекцию плода лечат пириметамином и сульфадиазином либо прерывают беременность. Данная стратегия дает отличный результат — нормальное развитие детей. Только у 19% детей остаются малозаметные проявления врожденного токсоплазмоза, в том числе внутричерепные кальцинаты (13%) и рубцы от хориоретинита (6%). Тем не менее при наблюдении в позднем детском возрасте частота рубцов достигает 39%.

Беременные с хроническим токсоплазмозом и иммуносупрессией, вызванной цитостатиками или глюкокортикоидами, передают *T. gondii* своим плодам. Таким женщинам назначают спирамицин на протяжении всей беременности. Лучший спо-

соб профилактики врожденного токсоплазмоза, а также инактивации инфекции в случае, когда беременная инфицирована ВИЧ, неизвестен. Женщине в первые 17 нед. беременности назначают спирамицин, а в оставшееся до родов время — пириметамин и сульфадиазин. В исследовании, в котором участвовали взрослые, больные СПИДом, пириметамин (75 мг/сут внутрь) в комбинации с высокими дозами клиндамицина (по 1200 мг внутривенно каждые 6 ч) был столь же эффективен, как и комбинация пириметамина с сульфадиазином. Экспериментальные схемы лечения включают макролиды рокситромицин и азитромицин.

Прогноз

Раннее начало специфического лечения врожденного токсоплазмоза обычно устраняет его проявления, включая активный хориоретинит, менингит, энцефалит, гепатит, спленомегалию и тромбоцитопению. В период лечения может возникнуть или прогрессировать гидроцефалия вследствие обструкции сильвиева водопровода. Лечение также уменьшает частоту некоторых последствий, таких как снижение когнитивных навыков или двигательные нарушения. Хориоретинит без лечения обычно рецидивирует. Дети с обширным поражением при рождении в дальнейшем могут развиваться нормально; также возможно ухудшение (от легкого до тяжелого) зрения, слуха, когнитивной функции и других неврологических функций. При несвоевременной диагностике и лечении, перинатальной гипогликемии, гипоксии, артериальной гипотонии, повторных инфекциях шунта и выраженном снижении зрения прогноз ухудшается. Прогноз для инфицированного ребенка необязательно плохой. Лечение пириметамином и сульфадиазином не уничтожает цист. Вакцина не разработана.

Профилактика

Беседа с беременной о способах прерывания передачи *T. gondii* (см. рис. 334.1) позволяет существенно снизить частоту заражения токсоплазмозом. Женщины, у которых до беременности антител к *T. gondii* не было, во время беременности должны употреблять только хорошо термически обработанное мясо, а также избегать контакта с экскрементами кошек (содержат ооцисты). Кошки, которых держат дома и кормят готовой пищей, а не свежим мясом, не должны контактировать с кошками, зараженными токсоплазмозом, а также с ооцистами. Снизить частоту и тяжесть врожденного токсоплазмоза также помогают массовые серологические исследования, повторные УЗИ и лечение беременных.

Литература

Bretagne S., Costa J. M., Vidaud M. et al. Detection of *Toxoplasma gondii* by competitive DNA amplification of bronchoalveolar lavage samples. J Infect Dis 1993; 168: 1585–8.

Brooks R. G., McCabe R. E., Remington J. S. Role of serology in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis 1987; 9: 1055–62.

Couvreur J., Desmonts G., Tournier G. et al. A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0 to 11-month-old infants detected prospectively. Ann Pediatr (Paris) 1984; 31: 815–9.

Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. N Engl J Med 1988; 318: 271–5.

Dannemann B. R., Vaughan W. C., Thulliez P. et al. The differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1990; 28: 1928–33.

Derouin F., Devergie A., Auber P. et al. Toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: Report of seven cases and review. Clin Infect Dis 1992; 15: 267–70.

Desmonts G., Couvreur J. Natural history of congenital toxoplasmosis. Ann Pediatr 1984; 31: 799–802.

Desmonts G., Daffos F., Forestier F. et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Lancet 1985; 1: 500–4.

Foulon W., Villena E., Stray-Pedersen B. et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynec 180: 410–5.

Foulon W., Naessens A., Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. J Perinat Med 2000; 28: 337–45.

Grover C. M., Thulliez P., Remington J. S. et al. Rapid prenatal diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. J Clin Microbiol 1990; 28: 2297–301.

Guerrina N. G., Hsu H. W., Meissner H. C. et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. N Engl J Med 1994; 330: 1858–63.

Haentjens M., Sacre L., Demeuter F. Congenital toxoplasmosis after maternal infection before or slightly after conception. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 343–5.

Hohlfeld P., Daffos F., Thulliez P. et al. Fetal toxoplasmosis: Outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. J Pediatr 1989; 115: 765–9.

Ives N. J., Gazzard B. G., Easterbrook P. J. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in a London clinic. J Infect 2001; 42: 134–9.

Jenum P. A., Stray-Pedersen B., Gundersen A. G. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of anti-*Toxoplasma* immunoglobulin G avidity. J Clin Microbiol 1997; 35: 1972–9.

Koppe J. G., Loewer-Sieger D. H., de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. Lancet 1986; 1: 254–6.

Luft B. J., Remington J. S. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 1992; 15: 211–22.

McAuley J., Boyer K., Patel D. et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis. The Chicago Collaborative Treatment Trial. Clin Infect Dis 1994; 18: 38–72.

McCabe R. E., Brooks R. G., Dorfman R. F. et al. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis 1987; 9: 754–74.

McCabe R., Remington J. S. Toxoplasmosis: The time has come. N Engl J Med 1988; 318: 313–5.

McGee T., Wolters C., Stein L. et al. Absence of sensorineural hearing loss in treated infants and children with congenital toxoplasmosis. Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 106: 75–80.

McLeod R., Boyer K., Roizen N. et al. The child with congenital toxoplasmosis. Curr Clin Top Infect Dis 2000; 20: 189–208.

Mets M. B., Holfels E., Boyer K. M. et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 1997; 123: 1–16.

Mitchell C. D., Erlich S S., Mastrucci M. T. et al. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr Infect Dis 1990; 9: 512–6.

Mitchell W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2001; 7: 211–6.

Minkoff H., Remington J. S., Holman S. et al. Vertical transmission of *Toxoplasma* by human immunodeficiency virus-infected women. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 555–9.

Montoya J. G., Jordan R., Lingamneni S. et al. Toxoplasmic myocarditis and polymyositis in patients with acute acquired toxoplasmosis diagnosed during life. Clin Infect Dis 1997; 24: 676–83.

Montoya J. G., Remington J. S. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis 1995; 20: 781–9.

Montoya J. G. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 1855: S73–82.

Montoya J. G., Remington J. S. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. Clin Infect Dis 1996; 23: 277–82.

Patel D. V., Holfels E. M., Vogel N. P. et al. Resolution of intracerebral calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. Radiology 1996; 199: 433–40.

Remington J. S., McLeod R., Thulliez P. et al. Toxoplasmosis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 5th ed. / J. Remington, J. Klein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.

Roberts F., McLeod R. Pathogenesis of toxoplasmosis retinochoroiditis. Parasitol Today 1999; 15: 51–7.

Roberts F., Mets M. B., Ferguson D. J. P. et al. Histopathological feature of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1–58.

Roizen N., Swisher C., Boyer K. et al. Developmental and neurologic outcome in congenital toxoplasmosis. Pediatrics 1995; 95: 11–20.

Romand S., Wallon J., Franck J. et al. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol 2001; 97: 296–300.

Saxon S. A., Knight W., Reynolds D. W. et al. Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis: A preliminary report. J Pediatr 1973; 82: 792–7.

Silveira C., Belfort R. Jr., Burnier M. Jr. et al. Acquired toxoplasmic infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. Am J Ophthalmol 1988; 106: 362–4.

Vogel N., Kirisits J., Michael E. et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. Clin Infect Dis 1996; 23: 1055–60.

Wilson C. B., Remington J S., Stagno S. et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. Pediatrics 1980; 66: 767–74.

Глава 335

Инфекции, вызываемые *Pneumocystis carinii*

Вальтер Т. Хьюз (Walter T. Hughes)

Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* (интерстициальная плазмоклеточная пневмония), у лиц с нарушениями иммунитета представляет собой угрожающую жизни инфекцию. Пневмоцистная пневмония возникает в результате активации латентной инфекции, приобретенной в раннем дет-

стве, или новой инфекции, заражение которой произошло в более позднем возрасте, или в результате обоих механизмов. Даже в наиболее тяжелых случаях (за редким исключением) заболевание и возбудитель не выходят за пределы легких.

Этиология. *P. carinii* — обычный внеклеточный паразит, который обнаруживается в легких млекопитающих по всему миру. Таксономическое положение данного микроорганизма окончательно не определено: его относят к грибам или простейшим. Хотя геном *P. carinii* гомологичен геномам грибов, по морфологии и чувствительности к антимикробным средствам данный микроорганизм сходен с простейшими.

Эпидемиология. Согласно серологическим исследованиям, большинство людей инфицируются *P. carinii* в возрасте до 4 лет. У здоровых лиц эта инфекция обычно бессимптомна. ДНК *P. carinii* часто обнаруживается в аспиратах из носоглотки здоровых грудных детей. Пневмония, вызванная *P. carinii*, развивается почти исключительно у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета — лиц с врожденными или приобретенными иммунодефицитами, злокачественными опухолями, а также реципиенты внутренних органов.

В отсутствие профилактики пневмоцистная пневмония развивается приблизительно у 40% детей и 70% взрослых со СПИДом, 12% детей с лейкозами и 10% больных, перенесших трансплантацию органов. Эпидемии, поражавшие грудных детей в Европе во время Второй мировой войны и после нее, были связаны с плохим питанием.

Естественная среда обитания и механизм передачи *P. carinii* людям неизвестны. Эксперименты на крысах доказали распространение инфекции от животного к животному, однако передача от животного к человеку маловероятна из-за видовой специфичности *P. carinii*. Передача от человека к человеку предполагалась в нескольких исследованиях, однако не была окончательно доказана.

Патогенез. В просвете альвеол обнаружены две формы *P. carinii*: цисты (диаметр 5–8 мкм, содержат до 8 полиморфных спорозоитов) и трофозоиты (клетки размером 2–5 мкм, в которые превращаются вышедшие из цист спорозоиты). *P. carinii* прикрепляется к альвеолоцитам типа I с помощью адгезивных белков, таких как фибронектин и зависящий от маннозы лиганд. Опсонизированные *P. carinii* поглощаются и уничтожаются альвеолярными макрофагами, которые выделяют ФНО. Воспаление сопровождается нарушением функции сурфактанта и дыхания. Гистологически пневмоцистная пневмония подразделяется на два типа. Первый тип — младенческая интерстициальная плазмоклеточная пневмония, которая встречается в виде вспышек среди ослабленных детей 3–6 мес. Наблюдаются выраженная инфильтрация с обилием плазматических клеток и утолщение межальвеолярных перегородок. Второй тип — диффузная десквамативная пневмония, которую обнаруживают у детей и взрослых с нарушениями иммунитета. Альвеолы заполнены пенистым экссудатом с большим количеством *P. carinii*. В экссудате также присутствуют макрофаги, активно фагоцитирующие данный микроорганизм. Инфильтрация межальвеолярных перегородок не столь выражена, как при первом типе заболевания, и плазматические клетки обычно отсутствуют.

Главная роль в защите организма против *P. carinii* принадлежит клеточному иммунитету. Это подтверждается высокой частотой пневмоцистной пневмонии при тяжелых комбинированных иммунодефицитах (заболеваемость превышает 40%) и редкостью данной болезни при Х-сцепленной агаммаглобулинемии. Изучение больных СПИДом показало, что при выраженном снижении числа CD4 Т-лимфоцитов заболеваемость пневмоцистной пневмонией возрастает. И у детей старшего возраста, и у взрослых число CD4 Т-лимфоцитов служит достоверным показателем необходимости в профилактике данного заболевания.

Клинические проявления. Эпидемическая интерстициальная плазмоклеточная пневмония, вызванная *P. carinii*, преимущественно наблюдается у детей 3–6 мес. Начало заболевания трудноуловимо: учащается дыхание при нормальной температуре тела. По мере прогрессирования появляется втяжение межкостных промежутков, яремной ямки, области мечевидного отростка, раздувание крыльев носа, цианоз. Спорадическая форма пневмоцистной пневмонии встречается у детей и взрослых с иммунодефицитами. Обычно внезапно возникает гипоксия, лихорадка, одышка, кашель, затем к ним присоединяется раздувание крыльев носа и цианоз, хотя выраженность клинических проявлений может быть различной. Хрипы при физикальном обследовании обычно не выслушиваются. Большинство случаев относится ко второму типу заболевания.

На рентгенограммах грудной клетки определяется двустороннее диффузное поражение альвеол

с зернистым рисунком. Затенения сначала возникают вблизи ворот легкого, затем распространяются латерально и, наконец, занимают верхушку легкого.

Диагностика. Для постановки окончательного диагноза больному с клиническими проявлениями пневмоцистной пневмонии необходимо доказать присутствие в легких *P. carinii*. Адекватные методы получения материала для исследования включают бронхоальвеолярный лаваж, взятие аспирата из трахеи, трансбронхиальную биопсию легкого, щеточную биопсию бронха, чрескожную аспирационную биопсию легкого и открытую биопсию легкого. Диагностике помогает исследование мокроты, полученной после стимуляции ее отхождения, однако отсутствие *P. carinii* не позволяет исключить пневмоцистную пневмонию. Наиболее надежный метод диагностики — открытая биопсия легкого, но в большинстве случаев более практичен бронхоальвеолярный лаваж. Используют четыре метода окраски: по Грокотту–Гомори и окраска толуидиновым синим — для цист; полихромная окраска, такая как окраска по Гимзе, — для трофозоитов и спорозоитов; окраска флюоресцирующими моноклональными антителами — для трофозоитов и цист. ПЦР с материалом из дыхательных путей обещает стать методом экспресс-диагностики, однако стандартизованная система для клинического применения все еще не разработана.

Лечение. Рекомендуется триметоприм/сульфаметоксазол (15–20 мг триметоприма и 75–100 мг сульфаметоксазола на 1 кг массы тела в сутки в 4 приема), который вводят внутривенно, а в легких случаях с отсутствием диареи и нарушений всасывания — внутрь. Лечение больных СПИДом продолжается 3 нед., в остальных случаях — 2 нед. К сожалению, триметоприм/сульфаметоксазол часто дает побочные реакции в виде сыпи и нейтропении, особенно у больных СПИДом. При непереносимости триметоприм/сульфаметоксазола или отсутствии ответа на него в течение 5–7 сут используют пентамидина изетионат (4 мг/кг внутривенно однократно в сутки). Препарат часто вызывает побочные реакции — нарушение функции почек и печени, гипер- или гипогликемию, сыпь, тромбоцитопению. В качестве альтернативы можно использовать атоваквон и триметрексата глюкуронат, которые преимущественно применялись у взрослых с легкой или среднетяжелой пневмонией. Фармакокинетические исследования показали, что у детей 30 мг/кг/сут атоваквона в 2 приема внутрь — адекватная и безопасная доза; детям до 2 лет назначают 45 мг/кг/сут в 2 приема внутрь. Эффективны также комбинации триметоприма с дапсоном и клиндамицина с примахином.

Согласно некоторым исследованиям, у взрослых добавка глюкокортикоидов к антимикробным средствам улучшает выживаемость при среднетяжелой и тяжелой пневмоцистной пневмонии. Подросткам старше 13 лет и взрослым рекомендуется назначать преднизон внутрь: с 1-х по 5-е сутки — 80 мг/сут в 2 приема; с 6-х по 10-е сутки — 40 мг/сут в 1 прием; с 11-х по 21-е сутки — 20 мг/сут в 1 прием. Детям тоже назначают преднизон внутрь: в первые 7–10 сут — по 2 мг/кг, затем в течение 10–14 сут препарат постепенно отменяют.

Осложнения. Большинство осложнений представляет собой побочные эффекты препаратов. Изредка *P. carinii* выходит за пределы легких, вовлекая сетчатку, селезенку, костный мозг и т. д., однако эти поражения обычно бессимптомны и поддаются лечению.

Прогноз. У больных с нарушенным иммунитетом нелеченная пневмония, вызванная *P. carinii*, почти всегда приводит к смерти через 3–4 нед. от начала заболевания. При своевременно начатом лечении пневмонии летальность составляет 10–30%. Риск пневмоцистной пневмонии сохраняется все время, пока существуют нарушения иммунитета. У больных СПИДом после окончания лечения переходят к непрерывной химиопрофилактике.

Профилактика. Больным с высоким риском пневмоцистной пневмонии показана химиопрофилактика. Решение о начале химиопрофилактики у грудных детей, матери которых инфицированы ВИЧ, а также у ВИЧ-инфицированных детей основывается на числе CD4-лимфоцитов (см. табл. 322.4). Кандидатами на проведение профилактики являются также больные с тяжелыми комбинированными иммунодефицитами, больные, перенесшие трансплантацию органов, а также получающие интенсивную иммуносупрессивную терапию по поводу злокачественных опухолей или других заболеваний. Препаратом выбора является триметоприм/сульфаметоксазол (5 мг триметоприма, 25 мг/сульфаметоксазола на 1 кг массы тела принимают внутрь 1 раз в сутки), который назначают 3 дня подряд каждую неделю или каждый день. Альтернативные схемы профилактики включают дапсон (2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки,

максимальная доза 100 мг или 4 мг/кг/сут внутрь 1 раз в неделю, максимальная доза 200 мг), атоваквон (у детей старше 24 мес. — 30 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 1–3 мес.; у детей от 4 до 24 мес. — 45 мг/кг/сут) и аэрозоль пентамидина (300 мг 1 раз в месяц с помощью распылителя Respirgard II). Профилактика должна продолжаться все время, пока сохраняется иммуносупрессия. У некоторых больных СПИДом, у которых на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии восстановился адекватный иммунный ответ, профилактику можно отменить.

Литература

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR 2002; 51(RR–8): 1–46.

Hughes W. T. Pneumocystis carinii pneumonia. Semin Pediatr Infect Dis 2001; 12: 309–14.

Hughes W. T., Leoung G., Kramer F. et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 1993; 328: 1521–7.

Ledergerber B., Mocroft A., Reiss P. et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. N Engl J Med 2001; 344: 168–74.

McIntosh K., Cooper E., Xu J. et al. Toxicity and efficacy of daily vs. weekly dapsone for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 432–9.

Poulsen A., Demeny A. K., Bang Plum C. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance treatment of childhood acute lymphocytic leukemia. Med Pediatr Oncol 2001; 37:.20–3.

Torres J., Goldman M., Wheat L. J. et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: A blinded comparison to standard methods. Clin Infect Dis 2000; 30: 141–5.

Vargas S. L., Hughes W. T., Santolaya M. E. et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. Clin Infect Dis 2001; 32: 855–61.

Wright T. W., Notter R. H., Wang Z. et al. Pulmonary inflammation disrupts surfactant function during *Pneumocystis carinii* pneumonia. Infect Immun 2001; 69: 758–64.

Раздел 13
Гельминтозы

Глава 336
Аскаридоз

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. Аскаридоз вызывается нематодой или круглым червем *Ascaris lumbricoides*. Взрослые аскариды обитают в тонкой кишке, продолжительность их жизни 10–24 мес. Репродуктивный потенциал аскарид очень велик: самка производит 200 000 яиц в сутки. Оплодотворенные яйца овальной формы с толстой оболочкой, усеянной бугорками; длина их 45–70 мкм, ширина 35–50 мкм (рис. 336.1). После выделения во внешнюю среду с калом яйца при благоприятных условиях через 5–10 дней созревают до инвазионной стадии.

Эпидемиология. Аскаридоз распространен по всему миру и является самым частым гельминтозом человека. Наиболее велика инфицированность аскаридозом в тропиках, где оптимальные условия для созревания яиц в почве. Согласно подсчетам, в мире аскаридозом заражено около 1 млрд человек, в США — 4 млн. К ключевым факторам высокой распространенности аскаридоза относятся плохие социально-экономические условия, использование человеческих испражнений в качестве удобрения и геофагия. Аскаридозом может заразиться в лю-

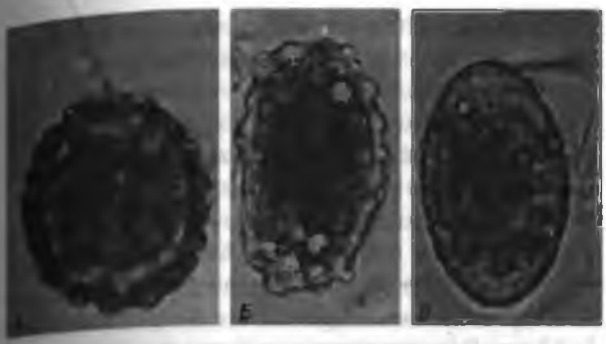


Рис. 336.1. Оплодотворенное (*А*) и неоплодотворенные (*Б, В*) яйца *Ascaris lumbricoides*. ×400. Яйцо на рис. *В* можно ошибочно принять за яйцо другой нематоды или трематоды

бом возрасте, однако заболеваемость им наиболее высока среди дошкольников и младших школьников. Яйца аскарид обычно попадают в рот с рук, однако заражение может произойти и при употреблении сырых овощей и фруктов. Распространению аскаридоза способствует высокая плодовитость самок аскарид и устойчивость яиц к внешней среде. Яйца аскарид остаются жизнеспособными при температуре 5–10 °С в течение 2 сут.

Патогенез. После проглатывания яйца попадают в тонкую кишку человека, где из них вылупляются личинки. Личинки проникают сквозь стенку кишки и по венам мигрируют в легкие. Паразиты проникают в альвеолы и двигаются по бронхам в трахею (*легочный аскаридоз*). Затем личинки проглатываются и возвращаются в кишечник, где превращаются в половозрелых гельминтов. Через 8–10 нед. самки аскарид начинают откладывать яйца.

Клинические проявления. Клинические симптомы зависят от массивности инвазии и от вовлечения определенных органов. В большинстве случаев количество аскарид небольшое или умеренное, а симптомы отсутствуют. Клинические проявления, как правило, обусловлены вовлечением легких либо обструкцией кишки или желчных путей. Миграция личинок сопровождается аллергическими реакциями, повышением температуры тела, крапивницей и гранулематозной болезнью. Признаки аскаридоза легких напоминают синдром Леффлера и включают преходящий кашель и одышку, инфильтраты в легких и эозинофилию крови. В мокроте могут обнаруживаться личинки аскарид. Невыраженные желудочно-кишечные расстройства связывают с присутствием взрослых гельминтов в тонкой кишке, однако точный вклад аскарид в эти расстройства оценить трудно. Серьезным осложнением служит острая обструкция кишки большой массой гельминтов. Дети с массивной инвазией аскарид могут обращаться к врачу по поводу рвоты, вздутия живота и схваткообразной боли в животе. В некоторых случаях аскарид находят в рвотных массах или кале. Изредка аскариды мигрируют в желчные пути или проток поджелудочной железы, что может привести к холециститу и панкреатиту соответственно. Погибшие гельминты могут стать центром образования конкремента. Влияет ли аскаридоз на рост и питательный статус, неясно. По некоторым исследованиям, число гельминтов и отставание в росте не связаны, согласно другим — рецидивирующий массивный гельминтоз служит фактором риска белково-энергетической недостаточности.

Диагностика. Благодаря большому количеству яиц, выделяемых зрелой аскаридой, для диагностики используется микроскопия мазков кала (см. рис. 336.1). Для диагностики миграции личинок через легкие и обструкции ЖКТ клубком аскарид требуется большой опыт и учет клинической ситуации.

Лечение. Существует нескольких эффективных препаратов, однако ни один из них не влияет на личинок, мигрирующих через легкие. При кишечном аскаридозе выбирают один препарат из следующих: альбендазол (400 мг внутрь однократно для больных любого возраста), мебендазол (по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 сут или 500 мг внутрь однократно для больных любого возраста) и пирантела памоат (11 мг/кг внутрь однократно, максимум 1 г). При обструкции кишки или желчных путей препаратом выбора служит пиперазина цитрат, который вызывает нервно-мышечный паралич аскарид и быстрое их изгнание. Препарат вводят через назогастральный зонд в виде сиропа; первая доза пиперазина цитрата составляет 150 мг/кг внутрь, затем с интервалом в 12 ч дают еще 6 доз по 65 мг/кг. Лечение тяжелой обструкции хирургическое.

Профилактика. Хотя аскаридоз — самая распространенная в мире глистная инвазия, мерам по борьбе с аскаридозом уделялось мало внимания из-за разногласий по поводу его значимости для общественного здравоохранения и вероятности повторных инвазий при высокой возможности заражения. Кратковременные профилактические меры

включают химиотерапию. Существует три варианта программ антигельминтной химиотерапии: 1) всем лицам в районе с высокой заболеваемостью предлагается универсальное лечение; 2) лечение направлено на группы с высокой заболеваемостью, например школьники начальных классов; 3) предлагается индивидуальное лечение в зависимости от массивности текущей или прошедшей инвазии. Из долгосрочных профилактических мер наиболее действенны улучшение санитарного состояния и работы очистных сооружений, запрет на использование человеческого кала в качестве удобрения, а также просветительная работа.

Литература

Crompton D. W. Ascaris and ascariasis. Adv Parasitol 2001; 48: 285–375.

Hall A., Holland C. Geographical variation in *Ascaris lumbricoides* fecundity and its implications for helminth control. Parasitol Today 2000; 16: 540–4.

O'Lorcain P., Holland C. V. The public health importance of *Ascaris lumbricoides*. Parasitology 2000; 121: S51–S71.

Глава 337
Анкилостомидозы

Питер Дж. Хотез (Peter J. Hotez)

Этиология. Анкилостомидозы (анкилостомоз и некатороз) вызываются представителями двух родов нематод. К роду *Ancylostoma* относятся главная антропофильная анкилостоматида *Ancylostoma duodenale*, вызывающая классический анкилостомоз, и более редкие зоонозные виды *A. ceylanicum*, *A. caninum* и *A. braziliense*. Зоонозная инвазия человека, вызванная собачьей анкилостомой, *A. caninum*, связана с синдромом эозинофильного энтерита. Личинки *A. braziliense*, окончательными хозяевами которой служат собаки и кошки, является основной причиной кожной формы синдрома larva migrans. *Necator americanus* — единственный представитель своего рода, тоже относится к антропофильным анкилостоматидам и вызывает некатороз.

Инвазионными являются личинки антропогенных анкилостоматид, которые обитают в теплой влажной почве (без попадания в организм человека их развитие останавливается на данной стадии). Инвазия происходит либо при проникновении личинок через кожу человека (*N. americanus* и *A. duodenale*), либо при их заглатывании (*A. duodenale*). Личинки, проникшие через кожу, сначала *мигрируют внекишечным путем* по венам в легкие, затем в ротоглотку, где проглатываются. Проглоченные личинки могут приступать к внекишечной миграции либо оставаться в ЖКТ. Личинки, вернувшиеся в тонкую кишку, дважды линяют, прежде чем станут половозрелыми гельминтами длиной 5–13 мм. Ротовая капсула взрослых анкилостоматид снабжена зубами (*A. duodenale*) или режущими пластинками (*N. americanus*), с помощью которых гельминты прикрепляются к слизистой оболочке и подслизистой основе тонкой кишки. Анкилостоматиды могут оставаться в тонкой кишке 1–5 лет, спариваясь и производя яйца. На внекишечную миграцию личинки и превращение во взрослую особь уходит около 2 мес., однако *A. duodenale* способна задерживаться на стадии личинки много месяцев, прежде чем возобновить развитие в кишечнике. Зрелые самки *A. duodenale* производят около 30 000 яиц/сут, самки *N. americanus* — менее 10 000 яиц/сут. Оболочка яйца тонкая, форма яйцеобразная, размер около 40×60 мкм. Если яйца попадают на затененную почву с адекватной влажностью, из них вылупляются личинки первой стадии. В последующие дни при благоприятных условиях личинки дважды линяют и вступают в инвазионную стадию. Инвазионные личинки не питаются, их развитие останавливается. Такие личинки мигрируют в почве вертикально, пока не внедрятся в нового хозяина или не исчерпают запасы липидов и не погибнут.

Эпидемиология. Анкилостомидозы являются одними из наиболее распространенных инвазий человека: ими поражено около 1 млрд людей во всем мире. Поскольку анкилостоматидам требуется определенная влажность почвы, тень и тепло, анкилостомидозы обычно встречаются лишь в сельской местности, особенно там, где в качестве удобрений используются фекалии человека или ассенизация не отвечает санитарным нормам. По этой причине анкилостомидозы — заболевания тропического и субтропического климата, связанные с недоразвитием экономики и бедностью. Высокая заболеваемость часто связана с выращиванием определенной сельскохозяйственной культуры: чай в Индии, бататы, кукурузы, хлопок и тутовое дерево в Китае, кофе в Центральной и Южной

Америке, каучуконосы в Африке. Наиболее высока распространенность анкилостомидозов в Китае и Индии. Нередко встречается смешанная инвазия *N. americanus* и *A. duodenale*. *N. americanus* преобладает в Центральной и Южной Америке, на юге Китая и в Юго-Восточной Азии, в то время как *A. duodenale* преимущественно распространен в Северной Африке, на юге Индии, в Китае севернее реки Янцзы, а также среди аборигенов Австралии. Способность *A. duodenale* выносить более суровые условия окружающей среды и суровый климат может объяснять остановку ее развития в тканях человека. Инвазия, вызываемая *A. ceylanicum*, встречается в Индии и Юго-Восточной Азии.

Эозинофильный энтерит, вызываемый *A. caninum*, впервые был описан в Квинсленде, Австралия. В США зарегистрировано два случая. Ожидается, что вследствие глобальной распространенности данного паразита среди собак, инвазия, вызванная *A. caninum*, будет диагностироваться у людей во многих странах.

Патогенез. Основные осложнения анкилостомидоза являются прямым результатом кровопотери в кишечнике. Взрослые гельминты прочно прикрепляются к слизистой оболочке и подслизистой основе проксимального участка тонкой кишки, используя зубы или режущие пластинки и мышцы пищевода, которые создают отрицательное давление в их ротовых капсулах. В месте прикрепления гельминт подавляет воспалительную реакцию, выделяя противовоспалительные полипептиды. Разрыв капилляров собственной пластинки приводит к кровотечению; некоторое количество крови непосредственно заглатывается анкилостоматидами. Свертыванию крови препятствуют выделяемые паразитами пептиды, которые блокируют факторы Xa и VIIa/тканевой фактор. Каждая взрослая *A. duodenale* вызывает потерю 0,2 мл крови в сутки, *N. americanus* — меньше. Кровопотеря при легкой инвазии очень мала, следовательно, у этих больных имеется *инвазия*, но отсутствует *заболевание*. Заболевание, вызванное анкилостоматидами, возникает только при умеренной и тяжелой инвазии с кровопотерей, достаточной, чтобы послужить причиной недостаточности железа и анемии. Возможна также гипоальбуминемия с последующими отеками и анасаркой, вызванными падением внутрисосудистого онкотического давления. Данные особенности сильно зависят от питательных резервов хозяина.

Клинические проявления. Дети с массивной инвазией страдают от потери крови в кишечнике, приводящей к дефициту железа, что, в свою очередь, может вызывать анемию и белковую недостаточность. Длительная нехватка железа в детском возрасте, вызванная анкилостоматидами, приводит к задержке роста, а также снижению интеллекта и когнитивных способностей.

Личинки антропофильных анкилостоматид, проникая через кожу, вызывают дерматит, который иногда называют *земляной чесоткой*. При повторной инвазии образование пузырей и отек, свойственные земляной чесотке, выражены сильнее. Инвазия зоонозных анкилостоматид, особенно *A. braziliense*, может сопровождаться латеральной миграцией личинок с образованием характерных ходов в коже — кожной формы синдрома larva migrans (см. далее). Когда личинки *A. duodenale* и *N. americanus* мигрируют через легкие и вызывают ларинготрахеобронхит, появляется кашель, обычно через 1 нед. после заражения. Может также возникнуть фарингит.

Кишечный анкилостомидоз может протекать бессимптомно, хотя с наличием данных паразитов связывают боль, снижение аппетита и диарею.

Первым симптомом инвазии без клинических проявлений часто становится эозинофилия. Основные клинические проявления связаны с потерей крови. У детей с массивной инвазией имеются все симптомы железодефицитной анемии и белковой недостаточности. В некоторых случаях кожа детей с хроническим анкилостомидозом приобретает зеленовато-желтый оттенок (*хлороз*).

Описана особая форма анкилостомидоза у грудных детей, вызванная массивной инвазией *A. duodenale*. У больных наблюдалась диарея, мелена, задержка развития и тяжелая анемия. Летальность при анкилостомидозе грудных детей была значительной.

Эозинофильный энтерит, вызванный *A. caninum*, проявляется схваткообразной болью в животе, которая возникает в эпигастрии, распространяется к периферии и обычно усиливается после еды. В тяжелых случаях клиническая картина может имитировать острый аппендицит.

Диагностика. Яйца анкилостоматид в кале можно выявить с помощью микроскопии нативных препаратов (рис. 337.1). Доступны методы оценки количества паразитов. Яйца *A. duodenale* и *N. americanus* визуально не различимы. Для определения

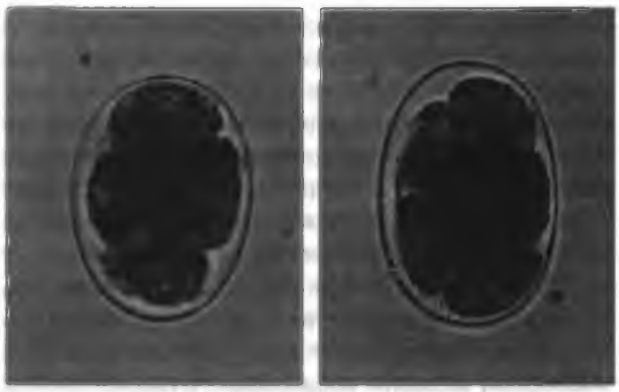


Рис. 337.1. Яйца *Necator americanus* на ранней стадии дробления. Так они выглядят в свежесобранном кале. ×400

вида обычно требуется вырастить из яйца инвазионную личинку; разрабатываются методы, в которых используется ПЦР.

При эозинофильном энтерите яйца *A. caninum* в кале обычно отсутствуют. Диагноз ставят по наличию язв в подвздошной и толстой кишке (данные колоноскопии) и выраженной эозинофилии крови. В отдельных случаях во время колоноскопии с биопсией удается извлечь взрослую собачью анкилостому. В сыворотке крови больных имеются антитела к возбудителю классов IgG и IgE.

Лечение. Лечение направлено на то, чтобы удалить взрослых анкилостоматид с помощью антигельминтных средств, а также восполнить недостаток железа и белков. Эффективными средствами для удаления анкилостоматид из кишечника служат производные бензимидазола — мебендазол и альбендазол. При назначении альбендазола (400 мг внутрь однократно для больного любого возраста) частота излечения достигает 95%, однако взрослые особи *N. americanus* могут оказаться довольно устойчивыми, что требует назначения нескольких доз. Мебендазол (по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней или 500 мг внутрь однократно для больного любого возраста) столь же эффективен. Мебендазол рекомендуется при эозинофильном энтерите, однако заболевание часто рецидивирует. Поскольку в экспериментах на животных было обнаружено эмбриотоксическое и тератогенное действие производных бензимидазола, возникла обеспокоенность относительно их применения у детей младшего возраста. Тем не менее лечение данными препаратами тысяч детей в развивающихся странах доказало их безопасность. Альтернативой производным бензимидазола служит пирантела памоат (11 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней; максимальная доза 1 г), который выпускается в жидкой форме. Для лечения железодефицитной анемии, вызванной анкилостоматидами, часто требуется заместительная терапия солями железа.

Профилактика. Антигельминтные средства надежно устраняют анкилостоматид из кишечника, однако высокая частота повторных инвазий у детей свидетельствует о том, что химиотерапия сама по себе — неэффективное средство борьбы с анкилостомидозом в районах с высокой заболеваемостью. Улучшение санитарных условий, просветительная работа, прекращение использования человеческих фекалий в качестве удобрения и развитие экономики остаются ключевыми методами снижения заболеваемости. Проводится работа по созданию генно-инженерной вакцины для людей, содержащей антигены анкилостоматид.

337.1. КОЖНАЯ ФОРМА СИНДРОМА LARVA MIGRANS

Этиология. Кожная форма синдрома larva migrans (извитые высыпания) вызывается личинками нескольких нематод, преимущественно анкилостоматид, которые обычно не паразитируют на человеке. Самый распространенный возбудитель — *A. braziliense*, анкилостома кошек и собак; реже встречаются другие анкилостоматиды животных (*A. caninum*, *Uncinaria stenocephala* и *Bunostomum phlebotomum*) и паразиты человека (*N. americanus*, *A. duodenale* и *Strongyloides stercoralis*).

Эпидемиология. Кожная форма синдрома larva migrans, которая обычно вызывается *A. braziliense*, широко распространена на юго-востоке США и в Пуэрто-Рико.

Клинические проявления. Личинки углубляются в кожу, достигая границы эпидермиса и дермы, а затем мигрируют вдоль данной границы со скоростью 1–2 см/сут. Образуются извитые высыпания, выступающие над поверхностью кожи и гиперемированные; иногда формируются буллы (рис. 337.2). Высыпания могут быть единичными или множественными и обычно локализуются на конечностях, хотя поражаться может любой участок кожи. По мере мигрирования личинки могут вовлекаться новые области кожи каждые несколь-



Рис. 337.2. Извитые высыпания при кожной форме синдрома larva migrans (*Korting G. W.* Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen. — Stuttgart: F. K. Schattauer Verlag, 1969). См. также цветную вкладку

ко дней. Высыпания сопровождаются сильным локальным зудом. Общих симптомов нет.

Диагностика. Кожную форму синдрома larva migrans диагностируют при осмотре кожи. Больные, как правило, могут вспомнить точное время и место заражения, поскольку личинки вызывают сильный зуд в месте своего внедрения в кожу. Эозинофилия встречается редко.

Лечение. Даже без лечения личинки погибают, и симптомы исчезают за несколько недель или месяцев. Тиабендазол (место поражения 4 раза в сутки смазывают 10% суспензией для приема внутрь), ивермектин (0,2 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 1–2 дней) и альбендазол (400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней для всех возрастов) ускоряют выздоровление и могут использоваться, если требуется лечение. Повторному приему тиабендазола внутрь часто препятствует тошнота и рвота.

ЛИТЕРАТУРА

Cowden J., Hotez P. J. Mebendazole and albendazole treatment of geohelminth infections in children and pregnant women. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 659–60.

Davies H. D., Sakuls S., Keystone J. S. Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. Arch Dermatol 1993; 129: 588–91.

Hotez P. J., Ghosh K., Hawdon J. M. et al. Experimental approaches to the development of a recombinant hookworm vaccine. Immunol Rev 1999; 171: 163–71.

Jelinek T., Maiwald H., Nothdurft H. D. et al. Cutaneous larva migrans in travelers: Synopsis of histories, symptoms, and treatment of 98 patients. Clin Infect Dis 1994; 19: 1062–6.

Глава 338

Трихоцефалез

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. Возбудителем трихоцефалеза является *власоглав — Trichuris trichiura* — нематода или круглый червь, который обитает в слепой и восходящей ободочной кишке человека. Основным хозяином *T. trichiura* является человек. Заражение происходит при проглатывании яиц паразита, имеющих бочковидную форму и содержащих зародыши (рис. 338.1). Личинки высвобождаются из оболочки в верхних отделах тонкой кишки и внедряются в кишечные ворсинки. Гельминты медленно передвигаются в направлении слепой кишки. Головной конец власоглава истончен (имеет вид волоса) и занимает $^3/_4$ длины гельминта. Головной конец погружается в верхние слои слизистой оболочки, а задний толстый конец свободно лежит в просвете кишки. Через 1–3 мес. самки паразита становятся половозрелыми и начинают откладывать по 5000–20 000 яиц в сутки. Яйца с калом попадают в почву,



Рис. 338.1. Яйцо *Trichuris trichiura*. Так оно выглядит в свежесобранном кале. ×1000

где при оптимальных условиях через 2–4 нед. в них развиваются инвазионные личинки.

Эпидемиология. Трихоцефалез встречается во всех странах; заболеваемость особенно высока в бедных сельских поселениях, где не соблюдаются санитарные нормы и почва загрязнена калом человека или животных. Трихоцефалез — один из наиболее распространенных гельминтозов человека: всего в мире им заражено около 1 млрд человек. Во многих районах, где часто встречается белковая недостаточность и анемия, распространенность трихоцефалеза достигает 95%. На юго-востоке США, в сельскохозяйственных районах трихоцефалезом заражено 2,2 млн человек. Самая высокая заболеваемость наблюдается у детей 5–15 лет. Инвазия развивается после заглатывания яиц, содержащих инвазионные личинки; яйца попадают в ЖКТ с загрязненных рук либо вместе с пищей (сырые фрукты и овощи, которые удобряли человеческими фекалиями) или напитками. Яйца также разносятся мухами и другими насекомыми.

Клинические проявления. У большинства больных количество паразитов невелико и симптомы отсутствуют. Некоторые больные жалуются на боль в правом нижнем квадранте живота или неотчетливую боль в околопупочной области. Взрослый власоглав высасывает в сутки приблизительно 0,005 мл крови. Часто страдают от трихоцефалеза дети, так как вероятность массивной инвазии у них велика. Клинические проявления включают хроническую диарею с примесью крови и слизи, выпадение прямой кишки, анемию, задержку роста и развития, когнитивные нарушения. Несмотря на то что паразит частично погружен в слизистую толстой кишки, значительная эозинофилия наблюдается редко.

Диагностика. Поскольку паразит откладывает очень большое количество яиц, они обычно легко обнаруживаются в мазках кала. Яйца *T. trichiura* имеют характерную форму бочонка.

Лечение. Мебендазол — эффективный и безопасный препарат, отчасти потому, что плохо всасывается из ЖКТ. Больным любого возраста назначают внутрь по 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней или 500 мг однократно. Мебендазол снижает количество выделяемых яиц на 90–99% и обеспечивает излечение в 70–90% случаев. Альтернативой мебендазолу служит альбендазол (400 мг внутрь однократно для больных любого возраста). При массивной инвазии указанную дозу альбендазола принимают 3 сут подряд.

Профилактика. Необходимо соблюдать личную гигиену, улучшать санитарные условия и избегать применения человеческих фекалий в качестве удобрения.

Литература

Bundy D. A., Cooper E. S., Thompson D. E. et al. Effect of age and initial infection intensity on the rate of reinfection with *Trichuris trichiura* after treatment. Parasitology 1988; 97: 469–76.

Bundy D. A., Cooper E. S. Trichuris and trichuriasis in humans. Adv Parasitol 1989; 28: 107–73.

Stephenson L. S., Holland C. V., Cooper E. S. The public health significance of *Trichuris trichiura*. Parasitology 2000; 121: S73–95.

Глава 339
Энтеробиоз

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. Возбудитель энтеробиоза — *острица Enterobius vermicularis*, представляет собой мелкого (длиной 1 см), белого, нитевидного круглого червя, который обычно обитает в слепой кишке, аппендиксе и соседних с ними участках подвздошной и толстой кишки. Оплодотворенные самки ночью мигрируют в заднепроходную область и промежность, где откладывают яйца. Одна сторона яйца выпуклая, а противоположная — уплощенная. Размеры яиц составляют около 30 × 60 мкм. Инвазионные личинки созревают в яйцах примерно за 6 ч и остаются жизнеспособными 20 дней. Человек заражается при проглатывании яиц, которые могут заноситься в рот с ногтей, одежды, постельного белья или из домашней пыли. Попав в организм человека, личинки через 36–53 дня превращаются в половозрелых остриц.

Эпидемиология. Энтеробиоз встречается у людей любого возраста и с любым социально-экономическим статусом. Энтеробиоз распространен в регионах с умеренным климатом и является самым частым гельминтозом в США. Преимущественно энтеробиоз поражает лиц, находящихся в одном учреждении, или членов семьи, включая детей. Наиболее высока заболеваемость среди де-

тей 5–15 лет. Энтеробиоз широко распространен там, где дети живут, играют и спят вместе, что способствует распространению яиц. Поскольку продолжительность жизни взрослой острицы невелика, в основе хронического энтеробиоза лежат повторные инвазии. Привычка брать пальцы в рот приводит к аутосуперинвазии.

Патогенез. Симптомы энтеробиоза обусловлены механической стимуляцией и раздражением, аллергическими реакциями, а также миграцией острицы в те анатомические области, где они могут вызвать расстройства.

Клинические проявления. Энтеробиоз редко сопровождается серьезными нарушениями. Самые частые жалобы — зуд и беспокойный сон вследствие ночного зуда в перианальной области и промежности. Точная причина зуда и его частота неизвестны; они могут быть связаны с массивностью инвазии, психологическим профилем больного и его семьи или аллергическими реакциями на паразитов. Эозинофилия в большинстве случаев отсутствует, поскольку нет инвазии паразита в ткани. Изредка вокруг заднего прохода возникают гранулемы, содержащие живых или погибших острицы и их яйца; лечение гранулем хирургическое. Миграция острицы в необычные места может приводить к аппендициту, хроническом сальпингиту, перитониту, гепатиту, а также язвам тонкой или толстой кишки.

Диагностика. Перианальный зуд в ночное время у ребенка с большой вероятностью указывает на энтеробиоз. Окончательный диагноз ставят после обнаружения паразита или его яиц. Яйца часто удается обнаружить с помощью липкой целлофановой ленты, которую в ранние утренние часы прикладывают к перианальной области (рис. 339.1). Повторные исследования повышают вероятность обнаружения яиц: при однократном исследовании выявляются 50% больных энтеробиозом, при 3-кратном — 90%, а при 5-кратном — 99%. Обнаруженных в перианальной области гельминтов удаляют и до микроскопического исследования помещают в 75% этиловый спирт. Для приготовления нативных препаратов также можно использовать материал, полученный при пальцевом ректальном исследовании. В кале, собранном обычным способом, яйца острицы обнаруживаются редко.

Лечение. Антигельминтные средства назначают как больному, так и членам его семьи. Прием внутрь двух доз метронидазола (100 мг независимо от возраста) с интервалом в 2 нед. излечивает

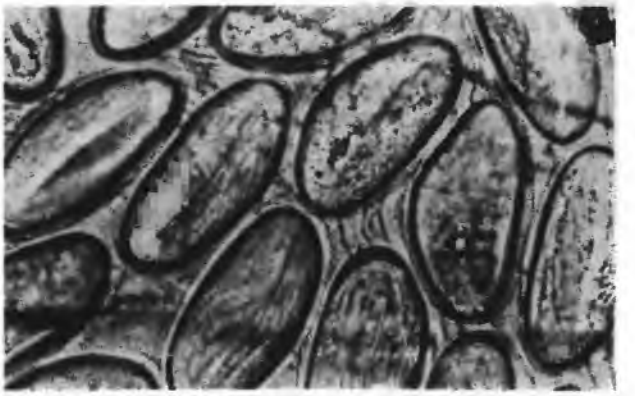


Рис. 339.1. Яйца *Enterobius vermicularis*, приклеившиеся к липкой ленте из ацетата целлюлозы (*Guerrant* et al. Tropical Infectious Diseases. — Churchill Livingstone, 1999. — P. 949)

90–100% больных. Также применяется 2-кратный прием альбендазола (400 мг независимо от возраста с интервалом 2 нед.) и однократный прием пирантела памоата (11 мг/кг, максимум 1 г).

Профилактика. В обстоятельствах, благоприятствующих повторным инвазиям (например, у детей, проживающих в специализированных учреждениях), лечение проводят каждые 3–4 мес. Личная гигиена, разумеется, полезна, однако нет доказательств, что она препятствует распространению энтеробиоза или предупреждает инвазию.

Литература

Avolio L., Avoltini V., Ceffa F. et al. Perianal granuloma caused by *Enterobius vermicularis:* Report of a new observation and review of the literature. J Pediatr 1998; 132: 1055–6.

Jones J. E. Pinworms. Am Fam Physician 1988; 38: 159–64.

Tandan T., Pollard A. J., Money D. M. et al. Pelvic inflammatory disease associated with *Enterobius vermicularis.* Arch Dis Child 2002; 86: 439–40.

Tanowitz H. B., Weiss L. M., Wittner M. Diagnosis and treatment of common intestinal helminths II: Common intestinal nematodes. Gastroenterologist 1994; 2: 39–49.

Weller T. H., Sorensen C. W. Enterobiasis: Its incidence and symptomatology in a group of 505 children. N Engl J Med 1941; 224: 143–6.

Глава 340

Стронгилоидоз

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. Стронгилоидоз вызывается нематодой или круглым червем *Strongyloides stercoralis*. В тонком кишечнике человека обитают лишь половозрелые самки; они размножаются путем партеногенеза и выделяют яйца, содержащие зрелые личинки, в просвет кишечника. Рабдитовидные личинки немедленно покидают яйца и выходят наружу с калом, при осмотре которого личинок можно обнаружить. Рабдитовидные личинки превращаются либо в свободноживущих взрослых самцов и самок, либо в инвазионных филяриевидных личинок. Человек обычно заражается при контакте с землей, в которой находятся инвазионные личинки. Личинки внедряются в кожу, с током венозной крови заносятся в легкие, проникают в просвет альвеол и мигрируют вверх по дыхательным путям в глотку. Здесь личинки проглатываются, проходят через желудок и попадают в тонкую кишку, где самки становятся взрослыми. Откладка яиц начинается через 28 дней от внедрения личинок в кожу.

Если большое количество личинок превращается в инвазионную форму, передвигаясь с кишечным содержимым, а затем внедряется в стенку нижних отделов ЖКТ или кожу перианальной области (аутоинвазия), возникает *гиперинвазия*. У лиц с нарушениями иммунитета, особенно с угнетением функции Т-лимфоцитов, указанный цикл протекает ускоренно.

Эпидемиология. Стронгилоидоз распространен главным образом в тропиках и субтропиках; высокая заболеваемость также отмечается в некоторых регионах Европы, на юго-востоке США и в Пуэрто-Рико. Для передачи паразита требуются определенные условия, особенно теплая влажная почва. Высокой частоте заражения способствует несоблюдение санитарных норм и скученное проживание. Наивысшая распространенность стронгилоидоза (4% всего населения) в США отмечается в бедных сельских районах Кентукки и Теннесси. Особенно высока распространенность стронгилоидоза среди обитателей интернатов для умственно отсталых, военнопленных (если они находились на территории с высокой заболеваемостью), беженцев и иммигрантов. Группу риска гиперинвазии составляют больные гемобластозами, аутоиммунными болезнями, лица с истощением или медикаментозной иммуносупрессией. У больных СПИДом развивается быстропрогрессирующий диссеминированный стронгилоидоз с летальным исходом.

Патогенез. Начальная иммунная реакция на инвазию заключается в образовании IgE, а также эозинофилии крови и тканей, которые, как предполагают, препятствуют диссеминации стронгилоидоза и гиперинвазии у лиц с нормальным иммунитетом. У внешне здоровых людей взрослые самки *S. stercoralis* могут населять ЖКТ годами. Ослабление клеточного и гуморального иммунитета может привести к внезапному и бурному росту числа паразитов с системной диссеминацией.

Клинические проявления. Приблизительно в $^1/_3$ случаев стронгилоидоз протекает бессимптомно. В остальных случаях симптомы соотносятся с тремя стадиями инвазии: внедрение в кожу, миграция личинок через легкие и паразитирование взрослых гельминтов в тонкой кишке. *Larva currens* — это аллергическая реакция, сопровождающая миграцию филяриеформных личинок через кожу (зудящие, извилистые ходы и высыпания, напоминающие крапивницу). Высыпания обычно локализуются на нижней половине живота, ягодицах или бедрах. Larva currens может рецидивировать. Миграция личинок через легкие изредка сопровождается проявлениями, напоминающими синдром Леффлера (кашель, свистящее дыхание, одышка и летучие легочные инфильтраты, сопровождаемые эозинофилией). Желудочно-кишечный стронгилоидоз проявляется диспепсией, схваткообразной болью в животе, рвотой, диареей, стеатореей, экссудативной энтеропатией и похуданием. При рентгенографии могут обнаруживаться отек (неравномерность складок слизистой оболочки), язвы и стриктуры двенадцатиперстной кишки.

У лиц с нарушенным иммунитетом стронгилоидоз может оказаться смертельным заболеванием из-за способности вызывать бурную гиперинвазию. *Гиперинвазия* характеризуется нарастанием клинических проявлений. Начало обычно внезапное: диффузная боль в животе, вздутие живота, подъем температуры тела. Возможно поражение множества органов, поскольку огромное количество личинок распространяется по организму, разнося кишечную микрофлору (последнее может приве-

сти к бактериемии и сепсису). Кожные проявления могут включать петехии и пурпуру. Кашель, свистящее дыхание и кровохарканье указывают на вовлечение легких. У лиц с нормальным иммунитетом стронгилоидоз проявляется высокой эозинофилией, однако при нарушениях иммунитета эозинофилия отсутствует.

Диагностика. Кишечный стронгилоидоз диагностируют по наличию характерных личинок в кале или содержимом двенадцатиперстной кишки (рис. 340.1). Кал необходимо исследовать неоднократно; приготовляют обычные мазки кала, а также используют методы концентрации, такие как формальдегидно-эфирный или метод Берманна. Содержимое двенадцатиперстной кишки можно исследовать с помощью *энтеротеста* или аспирации. Тест заключается в том, что больной глотает желатиновую капсулу на нити, которая остается в двенадцатиперстной кишке несколько часов или всю ночь. У детей с гипериневазией личинки могут обнаруживаться в мокроте, аспиратах из желудка, изредка — в биоптатах тонкой кишки. ELISA на антитела к *S. stercoralis* класса IgE превосходит паразитологические методы по чувствительности в диагностике кишечного стронгилоидоза у лиц с нормальным иммунитетом. Применим ли данный метод для диагностики стронгилоидоза у больных с нарушенным иммунитетом и гипериневазией, неизвестно.



Рис. 340.1. Личинка *Strongyloides stercoralis*. См. также цветную вкладку

Лечение. Цель лечения — устранение инвазии. Недавнее исследование показало, что ивермектин (0,2 мкг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 1–2 дней), который считается препаратом выбора для лечения неосложненного стронгилоидоза, столь же эффективен и дает меньше побочных явлений, чем традиционно используемый тиабендазол (по 50 мг/кг внутрь 2 раза в сутки в течение 2 дней; максимальная суточная доза 3 г). При гипериневазии ивермектин принимают 7–10 сут, могут потребоваться повторные курсы лечения. При гипериневазии крайне важны снижение дозы иммуносупрессивной терапии и борьба с сопутствующей бактериальной инфекцией. После курса лечения требуется внимательное наблюдение с повторными исследованиями кала, чтобы удостовериться в элиминации паразита.

Профилактика. Наиболее эффективны санитарные мероприятия, направленные на предупреждение загрязнения почвы и прерывание передачи инфекции. Важная мера профилактики — ношение ботинок. Заболеваемость в закрытых учреждениях можно снизить, уменьшив загрязнение обстановки калом, например, с помощью использования чистого постельного белья. Поскольку в большинстве обстоятельств стронгилоидоз — необычное заболевание, рекомендуется установить его источник, контактирующих лиц и провести лечение. Перед назначением противоопухолевой химиотерапии или иммуносупрессивной терапии по поводу трансплантации органов у больных следует исключить стронгилоидоз. Если *S. stercoralis* обнаружен, необходима антигельминтная терапия до начала иммуносупрессивной.

Литература

Burke J. A. Strongyloidiasis in childhood. Am J Dis Child 1978; 132: 1130–8.

Mahmoud A. A. Strongyloidiasis. Clin Infect Dis 1996; 23: 949–53.

Sarangarajan R., Ranganathan A., Belmonte A. H. et al. *Strongyloides stercoralis* infection in AIDS. AIDS Patient Care STDs 1997; 11: 407–14.

Zaha O., Hirata T., Kinjo F. Strongyloidiasis — Progress in diagnosis and treatment. Intern Med 2000; 39: 695–700.

Глава 341
Лимфатический филяриатоз

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. Филярии *Brugia malayi*, *Brugia timori* (возбудители *бругиоза*) и *Wuchereria bancrofti* (возбудитель *вухереріоза*) — нитевидные нематоды, которые вызывают схожие инвазии. Инвазионные личинки попадают в организм человека при укусах комара-переносчика. Через 4–6 мес. личинки превращаются во взрослых гельминтов, которые паразитируют в лимфатических сосудах. Половозрелые самки выделяют большое количество микрофилярий, которые циркулируют в кровотоке. Жизненный цикл паразита завершается, когда комар вместе с кровью заглатывает микрофилярии; в течение 10–14 дней микрофилярии линяют и становятся инвазионными личинками.

Эпидемиология. Филяриями заражено более 120 млн людей, проживающих в тропической Африке, Азии и Латинской Америке, приблизительно у 10–20% из них имеются клинически значимые последствия филяриатоза. *W. bancrofti* встречается в Африке, Азии и Латинской Америке. Распространение *B. malayi* ограничено южной частью Тихого Океана и Юго-Восточной Азией, а *B. timori* — несколькими индонезийскими островами. Путешественники, проводящие немного времени в эндемичных районах, заражаются редко.

Клинические проявления инвазий, вызванных *B. malayi*, *B. timori* и *W. bancrofti*, сходны. Симптомы острой инвазии включают кратковременный рецидивирующий лимфаденит и лимфангит. Хронический филяриатоз проявляется обструкцией лимфатических сосудов, гидроцеле и слоновостью. Ранние симптомы включают эпизодические подъемы температуры тела, лимфангит конечностей, лимфаденит (в первую очередь, паховых и подмышечных лимфатических узлов), головную боль и миалгию, которые длятся от нескольких дней до нескольких недель. Перечисленные симптомы чаще всего наблюдаются у людей 10–20 лет. Проявления хронического лимфатического филяриатоза, например гидроцеле и слоновость, встречаются главным образом у лиц 30 лет и старше; причиной данных проявлений служит анатомическая и функциональная обструкция лимфооттока. Слоновость может поражать одну или несколько конечностей, мошонку, молочные железы и вульву. Явные признаки хронического филяриатоза для детей нехарактерны.

Тропическая легочная эозинофилия. Присутствие в организме микрофилярий обычно проходит бесследно, однако у некоторых людей развивается тропическая легочная эозинофилия — синдром, при котором микрофилярии обнаруживаются в легких и лимфатических узлах, но не в кровотоке. Тропическая легочная эозинофилия поражает лишь людей, много лет проживающих в эндемичном районе. В основном болеют мужчины 20–30 лет, хотя изредка данное заболевание встречается и у детей. Симптомы включают ночные приступы кашля с одышкой, лихорадку, похудение и утомляемость. При аускультации выслушиваются хрипы. На рентгенограммах грудной клетки обычно видны усиление легочного рисунка, отдельные затенения в средних и нижних отделах легких или диффузные милиарные тени; изредка патологии на рентгенограммах не обнаруживается. Рецидивы у нелеченных больных могут приводить к интерстициальному фиброзу и хронической дыхательной недостаточности. У детей часто выявляется гепатоспленомегалия и генерализованная лимфаденопатия. Предположить тропическую легочную эозинофилию можно на основе пребывания в эндемичном по филяриатозу районе, наличию эозинофилии (>2000/мкл), соответствующей клинической картине, повышенному содержанию IgE (>1000 МЕ/мл), а также высоким титрам антител к микрофиляриям и отсутствию микрофилярий в крови. Хотя микрофилярий можно обнаружить в биоптатах легких и лимфатических узлов, биопсия данных органов в большинстве ситуаций неоправданна. Окончательным критерием правильности диагноза служит улучшение при лечении диэтилкарбамазином (5 мг/кг/сут внутрь в течение 10 сут). При возобновлении симптомов проводят повторный курс антигельминтной терапии. У длительно болеющих улучшение менее вероятно, чем у заболевших недавно.

Диагностика. Обнаружение микрофилярий в крови — основной способ подтверждения диагноза лимфатического филяриатоза. Поскольку в большинстве случаев микрофилярии появляются в кровотоке ночью, пробы крови берут с 22 часов

вечера до 2 часов ночи. Кровь с добавкой антикоагулянта пропускают через фильтр Nuclepore, который затем окрашивают и исследуют под микроскопом. Вухереріоз при отсутствии микрофилярий в крови можно диагностировать по наличию антигена паразита в сыворотке крови.

Лечение. Вопрос о целесообразности лечения острого лимфаденита и лимфангита до сих пор не решен. Нет ни одного контролируемого испытания, которое доказывало бы, что такие препараты, как диэтилкарбамазин, изменяют течение острого лимфангита. Диэтилкарбамазин можно назначать при филяриатозе без клинических проявлений, чтобы снизить количество микрофилярий в крови. Данный препарат также уничтожает часть взрослых филярий. Поскольку лечение может осложниться зудом, лихорадкой, миалгией, артериальной гипертонией и даже закончиться летально, дозу диэтилкарбамазина следует повышать постепенно. Так, детям в 1-й день назначают 1 мг/кг внутрь в один прием, во 2-й — по 1 мг/кг 3 раза, в 3-й — по 1–2 мг/кг 3 раза, с 4-го по 14-й день — 6 мг/кг/сут в 3 приема. Взрослые в 1-й день получают 50 мг, во 2-й — по 50 мг 3 раза, в 3-й — по 100 мг 3 раза, с 4-го по 14-й день — 6 мг/кг/сут в 3 приема. Если микрофилярии в крови отсутствуют, полную дозу диэтилкарбамазина (6 мг/кг/сут в 3 приема) можно давать с 1-го дня. Чтобы активно снизить микрофиляриемию и уничтожить живущих в лимфатических сосудах взрослых паразитов, может потребоваться дополнительный прием диэтилкарбамазина. *W. bancrofti* более чувствительна к диэтилкарбамазину, чем *B. malayi*.

Литература

Addiss D. G., Beach M. J., Streit T. G. et al. Randomised placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia in Haitian children. Lancet 1997; 350: 480–4.

Bockarie M. H., Alexander N. D., Hyun P. et al. Randomised community-based trial of annual single-dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against *Wuchereria bancrofti* infection in human beings and mosquitoes. Lancet 1998; 351: 162–8.

Brown K. R., Ricci F. M., Ottesen E. A. Ivermectin: Effectiveness in lymphatic filariasis. Parasitology 2000; 121: S133–46.

Dreyer G., Noroes J., Figueredo-Silva J. New insights into the natural history and pathology of bancroftian filariasis: Implications for clinical management and filariasis control programmes. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 594–6.

Horton J., Witt C., Ottesen E. A. et al. An analysis of the safety of the single dose, two drug regimens used in programmes to eliminate lymphatic filariasis. Parasitology 2000; 121: S147–S160.

Molyneux D. H., Neira M., Liese B. Lymphatic filariasis: Setting the scene for elimination. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 589–91.

Ottesen E. A. Filarial infections. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 619–33.

Глава 342
Прочие тканевые нематодозы

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Онхоцеркоз

Инвазия, вызываемая *Onchocerca volvulus*, называется онхоцеркозом. Онхоцеркоз преимущественно распространен в Западной Африке, но встречается и в Центральной, и в Восточной Африке. Существуют также отдельные очаги инфекции в Центральной и Южной Америке. Личинки *O. volvulus* проникают в организм человека при укусе мошек рода *Simulium*. Личинки внедряются в кожу, мигрируют через соединительную ткань и, в конце концов, превращаются во взрослых гельминтов, которых обнаруживают среди фиброзных волокон. Самки онхоцерка производят большое число микрофилярий, которые мигрируют через соединительную ткань и кожу. В большинстве случаев онхоцеркоз протекает бессимптомно. Клинические проявления массивной инвазии обусловлены локальными воспалительными реакциями на мертвых или умирающих микрофилярий. Упомянутые реакции приводят к зудящему дерматиту, точечному кератиту, образованию паннуса на роговице и хориоретиниту. Подкожные узлы, содержащие взрослых онхоцерков, безболезненны и обычно локализуются над костными выступами бедра. Для диагностики берут тонкие срезы кожи, покрывающей лопатки, подвздошные гребни, ягодицы или икры. Тонкие срезы кожи на несколько часов по-

гружают в физиологический раствор и с помощью микроскопии отыскивают микрофилярий, переместившихся в жидкость. Диагноз также подтверждается обнаружением микрофилярий в роговице или передней камере глаза с помощью щелевой лампы либо обнаружением взрослых гельминтов в биоптате подкожного узла. Если поражены глаза, перед тем как приступить к лечению, необходимо проконсультироваться с офтальмологом. Препаратом выбора служит ивермектин (150 мг/кг внутрь), который на несколько месяцев устраняет микрофилярий из кожи, но не действует на взрослых гельминтов. Если симптомы сохраняются либо имеется поражение глаз, прием ивермектина повторяют с интервалом 3–6 мес. Побочные эффекты ивермектина включают лихорадку, крапивницу и зуд; они чаще встречаются у людей, родившихся вне эндемичных районов, инвазия у которых была массивной (например, у добровольцев «корпуса мира»). У больных с сопутствующим лоаозом на фоне лечения ивермектином может развиться энцефалопатия. Личная профилактика заключается в избегании мест, где в изобилии водятся мошки, ношении защитной одежды, использовании репеллентов. В Африке в качестве попытки искоренения онхоцеркоза была проведена борьба с переносчиками и массовое распространение ивермектина.

Лоаоз

Лоаоз вызывается тканевой нематодой *Loa loa*. Паразит передается человеку при укусах активных в дневное время слепней-златоглазиков (*Chrysops spp.*), которые обитают во влажных джунглях Западной и Центральной Африки. Миграция взрослых гельминтов через кожу, подкожную клетчатку и под конъюнктивой вызывает появление преходящего зуда, гиперемии, местного отека или боли в глазу. Отек подкожной клетчатки диаметром 10–20 см без гиперемии известен как *калабарская опухоль* и обычно локализуется вблизи суставов, например, лучезапястного (рис. 342.1) или коленного. Калабарская опухоль проходит через несколько дней или недель, но может появляться вновь, в том же самом или другом месте. У коренных жителей, всю жизнь проживших в эндемичном районе, микрофиляриемия и эозинофилия обычно бессимптомны. У приезжих в эндемичных районах, напротив, может возникнуть гиперреактивный ответ на *L. loa*, который проявляется частым рецидивированием отеков, высокой эозинофилией, слабостью. Серьезными осложнениями гиперреактивности служат гломерулонефрит и энцефалит. Диагноз обычно ставят по клинической картине. Микрофилярий можно обнаружить в мазках крови, взятых с 22 часов вечера до 2 часов ночи. Взрослых гельминтов по возможности удаляют хирургически. Препарат выбора для борьбы с микрофиляриемией — диэтилкарбамазин, однако он не уничтожает взрослых гельминтов. Поскольку лечение может осложниться зудом, лихорадкой, генерализованной болью, артериальной гипертонией и даже закончиться летально, дозу диэтилкарбамазина следует повышать постепенно. Так, детям в 1-й день назначают 1 мг/кг внутрь в 1 прием, во 2-й — по 1 мг/кг 3 раза, в 3-й — по 1–2 мг/кг 3 раза, с 4-го по 21-й день — 9 мг/кг/сут в 3 приема. Взрослые в 1-й день получают 50 мг, во 2-й — по 50 мг 3 раза, в 3-й — по 100 мг 3 раза, с 4-го по 21-й день — 9 мг/кг/сут в 3 приема. Если микрофиляриемии нет, полную дозу можно давать с 1-го дня. У больных с сопутствующим онхоцеркозом повышен риск энцефалопатии на фоне лечения ивермектином. Чтобы снизить высокую микрофиляриемию, однократно назначают ивермектин в дозе 0,2 мг/кг. Для медленного снижения микрофиляриемии можно также применить 3-недельный прием альбендазола, который оказывает эмбриотоксическое действие на взрослых гельминтов. Чтобы ослабить аллергические реакции, связанные с гибелью микрофилярий, используют блокаторы H_1-рецепторов или глюкокортикоиды. Меры личной профилактики включают избегание мест, где обитают слепни-златоглазики, ношение защитной одежды, использование репеллентов. Путешественникам, которые должны длительное время оставаться в эндемичном районе, следует с профилактической целью принимать диэтилкарбамазин, 300 мг внутрь 1 раз в неделю.

Зоонозные филяриатозы

Зоонозные филяриатозы в основном вызываются филяриями из рода *Dirofilaria*. Человек заражается при укусах комаров, переносящих личинки третьей стадии. Самый частый зоонозный филяриатоз в США вызывается *Dirofilaria tenuis*, паразитом енотов. В Европе, Африке и Юго-Восточной Азии наиболее распространенный возбудитель данной подгруппы заболеваний — *Dirofilaria repens*, пара-



Рис. 342.1. Калабарская опухоль правой кисти (*Guerrant et al. Tropical Infectious Diseases.* — Churchill Livingstone, 1999. — P. 863)

зит собак. Паразитирующая на собаках *Dirofilaria immitis* вызывает второй по распространенности в мире зоонозный филяриатоз. Изредка причиной зоонозных филяриатозов становятся представители родов *Dipetalonema*, *Onchocerca* и *Brugia*.

Филярии животных не могут развиваться нормально в организме человека. Клинические проявления и морфологические изменения соответствуют локализации инвазии, поэтому зоонозные филяриатозы можно разделить на 4 основные группы: поражающие подкожную клетчатку, легкие, глаза и лимфатическую систему. При гистологическом исследовании в пораженных тканях выявляется локализованная реакция на инородное тело вокруг мертвого или умирающего паразита: гранулемы, содержащие эозинофилы и нейтрофилы, а также некроз. *D. tenuis* остается в подкожных тканях, а *B. beaveri* в конце концов оседает в поверхностных лимфатических узлах. Инвазия длится до нескольких месяцев. Личинки *D. immitis* несколько месяцев мигрируют в подкожных тканях, затем поражают легкие; в типичном случае образуется монетовидный очаг с четкими границами. На рентгенограмме грудной клетки обычно обнаруживается единичный узел диаметром 1–3 см. Узел удаляют; для постановки окончательного диагноза необходимо выявить нематод в гранулемах. *D. tenuis* и *B. beaveri* вызывают образование болезненных эластичных узлов диаметром 1–5 см в коже туловища, конечностей и около глазниц. В анамнезе часто имеются указания на деятельность, предрасполагающую к укусам зараженных комаров, например работа или охота в болотистой местности. Лечение хирургическое (удаление патологического очага также необходимо для диагностики).

Церебральный ангиостронгилез

Angiostrongylus cantonensis — гельминт, поражающий легкие крыс, служит самым частым возбудителем эозинофильного менингита в мире. Крысы являются окончательным хозяином паразита. Человек заболевает после употребления в пищу сырых или недостаточно термически обработанных промежуточных (улитки, слизни) или транспортных хозяев (пресноводных креветок, лягушек, рыб и т. п.), содержащих личинки паразита третьей стадии. Как правило, ангилостронгилез — спорадическое заболевание, но описаны и групповые случаи, связанные с употреблением салата-латука, загрязненного промежуточными или транспортными хозяевами. Бóльшая часть случаев ангилостронгилеза регистрируется в Юго-Восточной Азии, южной части Тихого океана и на Тайване, однако зараженные крысы, проникшие на борт судов, занесли паразита на Мадагаскар, в Африку, страны Карибского бассейна и, совсем недавно, в Австралию и Северную Америку. Личинки проникают в сосуды кишечника и мигрируют в мозговые оболочки, где обычно погибают, но вызывают эозинофильный асептический менингит. Больные поступают через 2–35 дней от заражения с сильной головной болью, болью в шее или ригидностью затылочных мышц, гиперестезией и парестезиями, утомляемостью, лихорадкой, сыпью, зудом, тошнотой и рвотой. В одних случаях неврологические расстройства клинически не проявляются, в других — имеются парестезии, резкая боль, слабость и очаговые симптомы, такие как паралич черепных нервов. При тяжелых инвазиях возможна кома и смерть вследствие гидроцефалии, однако это встречается нечасто. Эозинофилия крови при первичном обследовании может отсутствовать, однако достигает максимума примерно через 5 нед. после заражения, когда другие симптомы идут на убыль. В СМЖ у 50% больных имеется плеоцитоз, причем более 10% клеток составляют эозинофилы; концентрация белка слегка повышена, глюкозы — в норме. Диагноз ставят по клинической картине, сведениям о путешествии

и пищевому анамнезу. Центром по контролю заболеваемости ограниченно проводится ELISA СМЖ и сыворотки крови — чувствительное и специфическое исследование. Лечение преимущественно симптоматическое, поскольку большинство случаев протекает нетяжело и основная часть больных выздоравливает в течение 2 мес. без неврологических осложнений. При головной боли назначают анальгетики. Для борьбы с гидроцефалией осторожно проводят повторные люмбальные пункции. Антигельминтные средства не влияют на исход и могут усугублять неврологические расстройства. При резкой и упорной головной боли могут помочь глюкокортикоиды. Частота стойких неврологических последствий и летальность у детей выше, чем у взрослых. Чтобы избежать заболевания, не следует употреблять в пищу сырых или недостаточно термически обработанных крабов, креветок и улиток.

Кишечный ангиостронгилез

Кишечный ангиостронгилез преимущественно регистрируется в Латинской Америке и странах Карибского бассейна. Возбудителем служит *Angiostrongylus costaricensis* — нематода, паразитирующая на определенных видах грызунов. Человек заражается случайно, механизм заражения неизвестен. По одной гипотезе, инвазионные личинки со слизью промежуточного хозяина-моллюска, такого как слизень *Vaginulus plebeius*, попадают в воду или на овощи, которые употребляют в пищу (например, в салатах). Хотя упомянутый слизень не обитает на континентальной части США, его обнаруживают на импортированных цветах и продуктах. Исследование 116 коста-риканских детей с кишечным ангиостронгилезом показало, что данное заболевание вдвое чаще поражает мальчиков, чем девочек, и преимущественно встречается в сезон дождей у детей 6–13 лет со сравнительно высоким социально-экономическим статусом. Инкубационный период при кишечном ангиостронгилезе неизвестен, однако немногочисленные данные позволяют предположить, что он колеблется от 2 нед. до нескольких месяцев. Личинки третьей стадии мигрируют из ЖКТ в брыжеечные артерии, где они созревают во взрослых гельминтов. Их яйца гибнут, вызывая эозинофильную гранулематозную реакцию. Клиническая картина кишечного ангиостронгилеза напоминает аппендицит, однако в отличие от последнего развивается более постепенно. Температура тела повышается, появляется боль в правом нижнем квадранте живота, где пальпируется опухолевидное образование, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность при ректальном исследовании. У большинства больных имеется лейкоцитоз с эозинофилией. При ирригоскопии могут отмечаться отек кишечной стенки, спастичность или дефекты наполнения в илеоцекальной области и восходящей ободочной кишке. Паразитологическое исследование кала не позволяет обнаружить *A. costaricensis*, но можно исключить присутствие иных кишечных паразитов. В Центре по контролю заболеваемости иногда выполняется ELISA, однако чувствительность его низкая, кроме того, он дает перекрестные реакции с представителями родов *Toxocara*, *Strongyloides* и *Paragonimus*. Многие больные в связи с подозрением на аппендицит подвергаются лапаротомии, на которой обнаруживается объемное образование в области терминального отрезка подвздошной кишки, переходящее на восходящую ободочную кишку. Специфическое лечение не разработано. Антигельминтная терапия систематически не изучалась, однако предлагается использовать тиабендазол или диэтилкарбамазин. Прогноз в целом благоприятный. В большинстве случаев наступает самостоятельное излечение; иногда требуется хирургическое вмешательство. Профилактика основана на избегании слизней, а также сырой пищи и воды, в которые незаметно могли попасть слизни или которые могли быть загрязнены их слизью. Важное место в профилактике занимает борьба с крысами.

Дранкулез

Возбудителем дранкулеза служит ришта *Dracunculus medinensis*. Распространение дранкулеза ограничено 13 странами Африки, причем примерно 61% из 79 000 случаев в год регистрируется в Судане. Человек заражается при питье стоячей воды, в которой обитают крошечные веслоногие рачки; в кишечнике данных рачков находятся незрелые личинки ришты. В желудке личинки высвобождаются, внедряются в слизистую оболочку, созревают и спариваются. Примерно год спустя взрослая самка ришты (диаметром 1–2 мм и длиной до 1 м) мигрирует под кожу, обычно ног, и частично выходит наружу. При погружении пораженной конечно-

сти в воду выделяются тысячи незрелых личинок. Когда личинки поглощаются веслоногими рачками, жизненный цикл ришты замыкается. Какие-либо симптомы отсутствуют, пока гельминт не достигнет подкожных тканей. В этом месте появляется жжение и возникает папула. Одновременно может наблюдаться крапивница, тошнота, рвота, диарея и затруднение дыхания. Папула превращается в пузырь, который лопается и образуется болезненная язва, в которой виден конец червя. Диагноз ставят по клинической картине. В выделениях из язвы можно обнаружить микроскопических личинок. Местное воспаление уменьшает метронидазол (по 25 мг/кг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней; максимальная доза 750 мг). Метронидазол не убивает гельминта, но облегчает его извлечение (ришту наматывают на тонкую палочку в течение недели). Местное применение глюкокортикоидов ускоряет заживление, а антибиотиков — уменьшает риск вторичной бактериальной инфекции. Для профилактики дракулеза питьевую воду необходимо кипятить, хлорировать или пропускать через тканое сито.

Гнатостомоз

Gnathostoma spinigerum — это нематода собак и кошек, эндемическая для Юго-Восточной Азии, Японии, Китая, Бангладеш и Индии. Человек заражается, употребляя в пищу промежуточных хозяев (сырую или недостаточно термически обработанную рыбу, кур, свиней, улиток или лягушек), содержащих личинки паразита. Кроме того, описана инвазия личинок в кожу и трансплацентарное заражение. Через 24–48 ч от проглатывания *G. spinigerum* появляются неспецифические симптомы: общее недомогание, повышение температуры тела, крапивница, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея и боль в эпигастрии. Инвазия личинок в стенку желудка или кишки, а также миграция через ткани сопровождаются умеренной или высокой эозинофилией. Кожный гнатостомоз проявляется периодически возникающим локализованным мигрирующим плотным (при надавливании ямки не остается) отеком, сопровождающимся болью, зудом и гиперемией. О поражении ЦНС при гнатостомозе свидетельствуют очаговые неврологические симптомы, обычно невралгия, вслед за которой через несколько дней развивается паралич или изменяется психический статус. Могут поражаться многие черепные нервы. Типичен эозинофильный плеоцитоз СМЖ. Диагноз ставят по клинической картине и эпидемиологическим данным. Серологические исследования не всегда доступны, кроме того, их чувствительность и специфичность различны. Эффективность химиотерапии не подтверждена, тем не менее рекомендуется альбендазол по 400 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня. Хирургическое удаление паразита — метод выбора. Вслепую иссекать подкожные ткани с диффузным отеком не рекомендуется, поскольку установить точное местонахождение гельминта удается редко. Профилактика заключается в разъяснении местным жителям и приезжим в эндемичный район опасности употребления недостаточно термически обработанной или сырой рыбы, домашней птицы и свинины.

Литература

Онхоцеркоз (Onchocerca volvulus)

Burnham G. Onchocerciasis. Lancet 1998; 351: 1341–6.

Van Laethem Y., Lopes C. Treatment of onchocerciasis. Drugs 1996; 52: 861–9.

Лоаоз (Loa loa)

Hayden M. K., Trenholme G. M. Photo quiz. Loiasis. Clin Infect Dis 1998; 27: 429, 634–5.

Boussinesq M., Gardon J. Prevalence of *Loa loa* microfilaremia throughout the area endemic for the infection. Ann Trop Med Parasitol 1997; 91: 573–89.

Зоонозные филяриатозы

Baird J. K., Alpert L. I., Friedman R. et al. North American brugian filariasis: Report of nine infections of humans. Am J Trop Med Hyg 1986; 35: 1205–9.

Orihel T. C., Eberhard M. L. Zoonotic filariasis. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 366–77.

Pampiglione S., Rivasi F., Angeli G. et al. Dirofilariasis due to Dirofilaria repens initaly, an emergent zoonosis: Report of 60 new cases. Histopathology 2001; 38: 344–54.

Vakalis N. C., Himonas C. A. Human and canine dirofilariasis in Greece. Parasitology 1997; 39: 389–91.

Церебральный ангиостронгилез (Angiostrongylus cantonensis)

Chotmongkol V., Sawanyawisuth K., Thavornpitak Y. Corticosteroid treatment of eosinophilic meningitis. Int J Parasitol 2000; 30: 1295–303.

Pien F. D., Pien B. C. Angiostrongylus cantonensis eosinophilic meningitis. Int J Infect Dis 1999; 3: 161–3.

Slom T J., Crotese M. M., Gerber S. I. et al. An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. N Engl J Med 2002; 346: 668–75.

Tsai H. C., Liu Y. C., Kunin C. M. et al. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*: Report of 17 cases. Am J Med 2001; 111: 109–14.

Кишечный ангиостронгилез (Angiostrongylus costaricensis)

Hulbert T. V., Larsen R. A., Chandrasoma P. T. Abdominal angiostrongyliasis mimicking acute appendicitis and Meckel's diverticulum: Report of a case in the United States and review. Clin Infect Dis 1992; 14: 836–40.

Kramer M. H., Greer G. J., Quinonez J. F. et al. First reported outbreak of abdominal angiostrongyliasis. Clin Infect Dis 1998; 26: 365–72.

Loria-Cortes R., Lobo-Sanahuja J. F. Clinical abdominal angiostrongyliasis. A study of 116 children with intestinal granulomas caused by Angiostrongylus costaricensis. Am J Trop Med Hyg 1980; 29: 538–44.

Дранкулез (Dracunculus medinensis)

Hopkins D. R., Ruiz-Tiben E., Ruebush T. K. et al. Dracunculiasis eradication: Delayed, not denied. Am J Trop Med Hyg 2000; 62: 163–8.

Sing A., Wienert P., Sabisch P. et al. Photo quiz. Infection due to *Dracunculus medinensis*. Clin Infect Dis 1998; 27: 1361, 1508–9.

Гнастомоз (Gnathostoma spinigerum)

Rusnak J. M., Lucey D. R. Clinical gnathostomiasis: Case report and review of the English-language literature. Clin Infect Dis 1993; 16: 33–50.

Глава 343

Токсокароз (синдром larva migrans, висцеральная и глазная формы)

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. Большинство случаев токсокароза у человека вызывается *собачьей нематодой Toxocara canis*. Взрослые самки *T. canis* обитают в кишечнике молодых щенков и кормящих их матерей. С фекалиями собак в окружающую среду попадает множество яиц, из которых при благоприятных условиях развиваются личинки. Яйца *T. canis* способны сохранять жизнеспособность при относительно суровых условиях, они устойчивы к замораживанию, очень низкой и очень высокой влажности, а также широкому диапазону pH. Люди заглатывают яйца с личинками, загрязняющими почву, руки или предметы. Вылупившиеся личинки внедряются в стенку кишки и с током крови заносятся в печень, легкие и другие ткани. Люди не выделяют яиц *T. canis*, поскольку в организме человека личинки не способны завершить свое развитие и превратиться во взрослых гельминтов, обитающих в кишечнике. *Кошачья нематода T. cati* служит возбудителем висцеральной формы синдрома larva migrans гораздо реже, чем *T. canis*. Изредка висцеральная форма синдрома larva migrans вызывается инвазионными личинками аскарид енотов и опоссумов — *Baylisascaris procyonis* и *Lagochilascaris minor*.

Эпидемиология. Инвазия у человека, вызванная *T. canis*, регистрируется почти во всех частях мира, преимущественно в областях с умеренным и тропическим климатом, где среди домашних животных преобладают собаки. Наиболее велик риск токсокароза у детей младшего возраста из-за негигиеничных игровых привычек и склонности брать пальцы в рот. Другие поведенческие факторы риска включают извращенный аппетит (поедание земли и т. п.), контакт с туалетами для щенков и проживание в интернатах. В Северной Америке токсокароз наиболее распространен в юго-восточных штатах и Пуэрто-Рико, особенно среди малообеспеченных чернокожих и латиноамериканцев. Самая высокая заболеваемость в мире зафиксирована в деревне в Сент-Лусия, где антитела к гельминту обнаружили у 86% детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет. Преобладание токсокароза в данной группе населения объясняется высокой распространенностью этой инфекции у собак, повсеместным загрязнением почвы вокруг жилищ инвазионными личинками, а также извращенным аппетитом. Поскольку популяция собак велика, токсокароз преобладает в условиях, где широко распространены другие геогельминтозы, такие как аскаридоз, трихоцефалез и анкилостомидозы.

Патогенез. Личинки *T. canis* секретируют большое количество иммуногенных гликозилированных белков. Эти антигены индуцируют иммунный ответ, который ведет к эозинофилии, а также поликлональному и антигенспецифическому образованию IgE. Характерным морфологическим признаком служат гранулемы, в которых содержатся эозинофилы, многоядерные гигантские клетки (гистиоциты) и коллаген. Гранулемы обычно обнаруживают в печени, но они могут находиться и в легких, ЦНС и тканях глаза. Клиническая картина определяется инвазионной дозой, продолжительностью инвазии, анатомической локализацией личинок и выраженностью гранулематозного воспаления.

Клинические проявления. Выделяют три основные формы токсокароза человека: висцеральную форму синдрома larva migrans, глазную форму синдрома larva migrans и скрытый токсокароз (табл. 343.1). Типичные проявления висцеральной формы синдрома larva migrans включают эозинофилию, лихорадку и гепатомегалию. Эта форма встречается в основном у детей 1–2 лет, в анамнезе которых имеются поедание земли и контакт со щенками. При обследовании обнаруживают повышение температуры тела, кашель, сухие хрипы, бронхопневмонию, анемию, гепатомегалию, лейкоцитоз, эозинофилию и положительные серологические реакции на *T. canis*. Глазная форма синдрома larva migrans свойственна более старшим детям, при этом проявления отсутствуют. Больные обращаются по поводу одностороннего снижения зрения, боли в глазу, беловатой окраски зрачка или косоглазия, которые появились в течение нескольких недель. Гранулемы обычно возникают в области желтого пятна; их можно ошибочно принять за ретинобластому. Серологические исследования позволяют выявить больных с малосимптомным или скрытым течением инвазии. Жалобы в этих случаях неспецифичны и не соответствуют какому-либо синдрому. К частым проявлениям относятся гепатомегалия, боль в животе, кашель, нарушения сна, задержка развития, головная боль и повышенный титр антител к *T. canis*. Эозинофилия обнаруживается только у 50–75% больных. Поскольку среди населения в целом антитела к *Toxocara spp.* обнаруживаются часто, это свидетельствует о том, что у большинства детей токсокароз протекает бессимптомно и не оставляет явных клинических последствий с течением времени. Кроме того, отмечена корреляция между наличием антител к *T. canis* и аллергической бронхиальной астмой.

Диагностика. Предположительный диагноз ставят у ребенка младшего возраста с эозинофилией, лейкоцитозом, гепатомегалией, подъемами температуры тела, сухими хрипами, в анамнезе которого есть сведения о поедании земли или контакте со щенками или бродячими собаками. Диагноз подтверждается выявлением гипергаммаглобулинемии и повышенными титрами изогемагглютенинов (антитела к антигенам групп крови А и В). У большинства больных висцеральной формой синдрома larva migrans абсолютное число эозинофилов составляет 500/мкл и более. При глазной форме эозинофилия встречается реже. Стандартным серологическим тестом для подтверждения токсокароза служит ELISA с использованием экскреторных-секреторных белков, которые получают от искусственно выращенных личинок *T. canis*. Если за пороговое разведение принимают 1:32, чувствительность ИФА составляет более 75%, а специфичность более 90%. Диагноз глазной формы синдрома larva migrans ставят по сочетанию типичных гранулем сетчатки или эндофтальмита с повышенным титром антител. Титры антител к *T. canis* в жидкости стекловидного тела и водянистой влаге обычно выше, чем в сыворотке крови. Предположительный диагноз скрытого токсокароза ставят больным с длительной слабостью, болью

Таблица 343.1

Особенности различных форм токсокароза

Синдром	Клиническая картина	Средний возраст	Инвазионная доза	Инкубационный период	Лабораторные исследования	ELISA
Висцеральная форма синдрома larva migrans	Лихорадка, гепатомегалия, бронхиальная астма	5 лет	От умеренной до высокой	Недели — месяцы	Эозинофилия, лейкоцитоз, повышенный уровень IgE	Высокий (> 1:16)
Глазная форма синдрома larva migrans	Снижение зрения, гранулемы сетчатки, эндофтальмит, периферические гранулемы	12 лет	Низкая	Месяцы — годы	Обычно в норме	Низкий (< 1:512)
Скрытый токсокароз	Боль в животе, желудочно-кишечные расстройства, слабость, гепатомегалия, зуд, сыпь	От школьного до взрослого	От низкой до умеренной	Недели— годы	± эозинофилия, ± повышенный уровень IgE	От низкого до умеренного

± Непостоянный признак.

Liu L. X. Toxocariasis and larva migrans syndrome. In:Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice / R. L. Guerrant, D. H. Walker, P. F. Weller (eds.). — Philadelphia: Churchill-Livingstone, 1999. — P. 908.

в животе или аллергическими проявлениями с эозинофилией и повышенным уровнем IgE. В странах с умеренных климатом необходимо исключить непаразитарные причины эозинофилии: аллергия, в том числе к лекарственным средствам, лимфома, васкулит, а также идиопатический гиперэозинофильный синдром (см. гл. 187).

Лечение. В большинстве случаев лечения не требуется, поскольку проявления токсокароза не выражены и угасают за несколько недель или месяцев. При выраженных клинических проявлениях назначают ряд антигельминтных средств, часто вместе с глюкокортикоидами, чтобы ослабить воспалительную реакцию в ответ на выброс антигенов из гибнущих гельминтов. Альбендазол (400 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 5 дней для больных любого возраста) — препарат, эффективность которого доказана и у детей, и у взрослых. Также применим метронидазол (по 100–200 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней для больных любого возраста). Клинических исследований у больных с глазной формой синдрома larva migrans не проводилось, однако рекомендуется назначить внутрь глюкокортикоид, такой как преднизон (1 мг/кг/сут в течение 2–4 нед.), чтобы подавить местное воспаление во время лечения антигельминтными средствами.

Профилактика. Чтобы минимизировать риск заражения, необходимо предотвратить загрязнение окружающей среды испражнениями собак: содержать собак на привязи и не допускать их на игровые площадки и в песочницы, в которых играют дети до 2 лет. Детям запрещают брать грязные пальцы в рот и есть землю. Снизить передачу токсокар людям помогает повсеместное применение ветеринарами антигельминтных средств, действующих на *Toxocara spp.*

Литература

Gillespie S. H. Human toxocariasis. Communicable Disease Report CDR Rev 1993; 3: R140–3.

Glickman L. T, Magnaval J. F. Zoonotic roundworm infections. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 717–32.

Mok C. H. Visceral larva migrans: A discussion based on review of the literature. Clin Pediatr 1968; 7: 565–73.

Molk R. Ocular toxocariasis: A review of the literature. Ann Ophthalmol 1983; 15: 216–31.

Schantz P. M., Glickman L. T. Toxocaral visceral larva migrans. N Engl J Med 1978; 298: 436–9.

Глава 344

Трихинеллез

Шерал С. Пател (Sheral S. Patel), Джеймс В. Казура (James W. Kazura)

Этиология. *Trichinella spiralis* — нематода, паразитирующая в тканях, встречается во всех странах мира. Человек заражается трихинеллезом после употребления в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса, содержащего инкапсулированных личинок. В желудке стенка капсулы под действием кислоты и пепсина разрушается, и из нее выходят личинки. В тонкой кишке личинки внедряются в призматический эпителий у основания ворсинок и превращаются во взрослых гельминтов. Взрослая самка трихинеллы производит около 500 личинок за 2 нед., а затем выходит наружу с калом. С током крови личинки заносятся в поперечнополосатые мышцы и внедряются в отдельные мышечные волокна. За 3 нед. длина личинок возрастает примерно в 10 раз, в результате чего они сворачиваются в спираль; такие личинки способны вызывать инвазию у нового хозяина. После этого личинки инкапсулируются и сохраняют жизнеспособность годами.

Эпидемиология. В последние 10–20 лет во многих регионах мира наблюдаются вспышки трихинеллеза, несмотря на все усилия ветеринарных служб и общественного здравоохранения по борьбе с паразитом. Этот подъем заболеваемости может быть связан с перемещениями популяций животных, путешествиями людей, экспортом продуктов питания, а также с употреблением в пищу животных, добытых на охоте. Большинство вспышек трихинеллеза связано с употреблением в пищу свинины (или конины в некоторых регионах мира), полученной из единого источника. Свиньи заражаются трихинеллезом, питаясь отбросами. Это происходит, когда им скармливают остатки недостаточно термически обработанной еды с личинками трихинелл, обычно свинины, либо когда свиньи поедают трупы больных трихинеллезом диких животных, таких как крысы. Распространенность трихинеллеза среди домашних свиней колеблется от 0,001% в США до 25% и более в Китае. Среди людей распространенность трихинеллеза наиболее высока в Азии, Латинской Америке и Центральной Европе.

Патогенез. В первые 2–3 нед. от момента заражения патологические реакции на паразита ограничиваются ЖКТ и включают легкую парциальную атрофию ворсин и образование в слизистой оболочке и подслизистой основе воспалительного инфильтрата, состоящего из нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов. В течение следующих нескольких недель взрослые самки выделяют личинки, которые разносятся по организму. Наиболее резкие изменения (отек, базофильная дегенерация) обнаруживаются в поперечнополосатых мышцах. Внутри мышечного волокна находится свернутая в спираль личинка, вокруг нее — капсула из клеток хозяина и инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и эозинофилов.

Клинические проявления. Проявления трихинеллеза определяются количеством жизнеспособных личинок, попавших в ЖКТ. Большинство случаев бессимптомно или протекает нетяжело. Самый частый симптом — диарея, которая совпадает с созреванием взрослых гельминтов в ЖКТ (первые 1–2 нед. от заражения). Больные могут также жаловаться на неприятные ощущения в животе и рвоту. Попадание в ЖКТ очень большого количества личинок может привести к молниеносному энтериту. Классические симптомы трихинеллеза (периорбитальный отек, лихорадка и миалгия) достигают наибольшей выраженности через 2–3 нед. после употребления зараженного мяса — в то время, когда личинки инкапсулируются в мышцах. Отмечаются головная боль, кашель, одышка, дисфагия, субконъюнктивальные и подногтевые кровоизлияния. Массивная инвазия может закончиться летально; причиной смерти служит миокардит, энцефалит или пневмония.

Диагностика. Согласно критериям, разработанным Центром по контролю заболеваемости, для постановки диагноза необходим положительный результат серологического или гистологического исследования и наличие как минимум одного симптома из следующих: эозинофилия, лихорадка, миалгия, периорбитальный отек. При отдельной вспышке инфекции результаты серологического или гистологического исследования должны быть положительными по меньше мере у одного больного. Антитела к трихинеллам начинают определяться примерно через 3 нед. после заражения. Обширное поражение мышц приводит к повышению активности в сыворотке крови креатинфосфокиназы и ЛДГ. В биопсии мышцы обычно нет нужды, однако, если она необходима, материал следует брать из болезненной и отечной мышцы. Анамнестические сведения об употреблении недостаточно термически обработанного мяса подкрепляют диагноз.

Лечение. Если больной употреблял зараженное мясо не позднее, чем неделю назад, показан мебендазол или альбендазол, чтобы уничтожить взрослых гельминтов. Мебендазол больным любого возраста назначают внутрь по 200–400 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400–500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Альбендазол больным любого возраста назначают внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 8–14 дней. Единого взгляда на лечение в стадию инкапсуляции личинок нет. Системное применение глюкокортикоидов и мебендазола эффективно в единичных случаях. Недавнее исследование показало, что на личинки, находящиеся в мышцах, действует как тиабендазол (внутрь по 25 мг/кг 2 раза в сутки в течение 10 дней), так и мебендазол (внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней). Мебендазол был менее активен, однако тиабендазол плохо переносился.

Профилактика. Личинки трихинелл в мясе погибают при нагревании до 55 °С и более (мясо нагревают, пока из него не перестанет выделяться розовый сок) и при хранении при −15 °С в течение 3 нед. и более. Копчение, засаливание и высушивание — ненадежные методы уничтожения трихинелл. Заболеваемость трихинеллезом может снизить строгое выполнение санитарно-гигиенических мероприятий. К ним относятся следование инструкциям по применению пищевых отходов в качестве корма для животных, строгий контроль за грызунами, предотвращение контактов свиней и другого домашнего скота с трупами животных, отделение диких от домашних животных с помощью заграждений, правильное обращение с трупами диких животных, убитых на охоте.

Литература

Ko R. C. A brief update on the diagnosis of trichinellosis. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1997; 28: 91–8.

Moorhead A., Grunenwald P. E., Dietz V. J. et al. Trichinellosis in the United States, 1991–1996: Declining but not gone. Am J Trop Med Hyg 1999; 60: 66–9.

Murrell K. D., Pozio E. Trichinellosis: The zoonosis that won't go quietly. Int J Parasitol 2000; 30: 1339–49.

Watt G., Saisorn S., Jongsakul K. et al. Blinded, placebo-controlled trial of anti-parasitic drugs for trichinosis myositis. J Infect Dis 2000; 182: 371–4.

Глава 345
Шистосомоз

Чарльз Х. Кинг (Charles H. King)

Этиология. Шистосомы относятся к трематодам или сосальщикам, которые паразитируют в кровеносных сосудах. Паразитами человека служат пять видов шистосом: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* и *S. mekongi*. Заражение происходит при контакте человека с водой, в которой находятся *церкарии* — свободноживущие инвазионные личинки шистосом (в воду они попадают из зараженных моллюсков). Эти подвижные с раздвоенным хвостом личинки способны проникать сквозь неповрежденную кожу человека. Церкарии, проникшие в подкожные ткани, вступают в следующую стадию развития: они становятся *шистосомулами*, которые мигрируют в легкие, а затем в печень. Гельминты, достигшие половой зрелости, мигрируют в сосуды определенной локализации, которая зависит от вида шистосом: *S. haematobium* — в околопузырное и околомочеточниковое венозные сплетения, *S. mansoni* — в нижние брыжеечные вены, *S. japonicum* — в верхние брыжеечные вены, *S. intercalatum* и *S. mekongi* — в брыжеечные сосуды. Взрослые шистосомы (длиной 1–2 см) хорошо приспособлены к обитанию в кровеносных сосудах. В отличие от прочих трематод шистосомы раздельнополы, причем самцы и самки не похожи друг на друга. Самец сопровождает самку, находясь в борозде, образованной латеральными краями ее туловища. После оплодотворения самки начинают откладывать яйца в мелкие вены. Яйца трех основных видов шистосом имеют характерные внешние особенности: у яиц *S. haematobium* имеется терминальный шип, у *S. mansoni* — латеральный шип, яйца *S. japonicum* более мелкие и снабжены коротким изогнутым шипом (рис. 345.1). Яйца достигают просвета мочевых путей или кишечника и выносятся наружу, где при попадании в пресную воду из них выходят *мирацидии*. Мирацидии подвижны; они внедряются в промежуточного хозяина — пресноводного моллюска определенного вида — и делятся бесполым путем. Через 4–6 нед. инвазионные церкарии покидают организм моллюска, возвращаясь в воду.

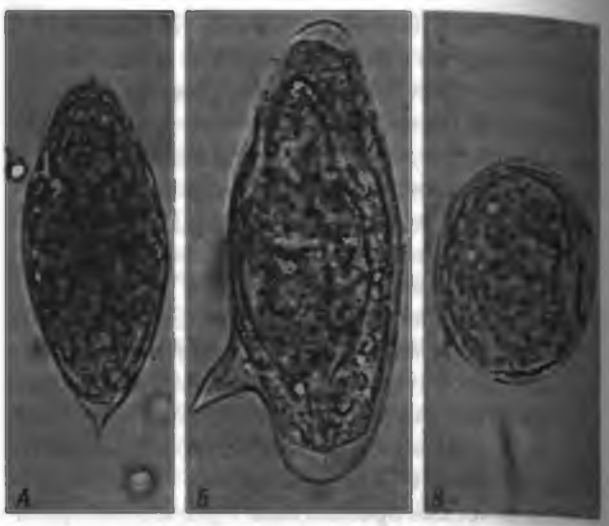


Рис. 345.1. Яйца *Schistosoma haematobium* (*А*), *Schistosoma mansoni* (*Б*) и *Schistosoma japonicum* (*В*). ×320

Эпидемиология. Во всем мире шистосомозом заражено более 200 млн людей, преимущественно дети и молодежь. Распространенность шистосомоза увеличивается по мере того, как растет плотность населения, расширяется среда обитания моллюсков — промежуточных хозяев. Люди служат окончательными хозяевами для пяти клинически значимых видов шистосом, хотя *S. japonicum* может поражать и некоторых животных, таких как собаки и крупный рогатый скот. *S. haematobium* широко распространена в Африке и на Среднем Востоке; *S. mansoni* — в Африке, на Среднем Востоке, в Карибском бассейне и в Южной Америке; *S. japonicum* — в Китае, на Филиппинах и в Индонезии, существуют также спорадические очаги в некоторых частях Юго-Восточной Азии. *S. intercalatum* встречается в Западной и Центральной Африке, а *S. mekongi* — на Дальнем Востоке.

Передача шистосом зависит от контроля за выделениями, присутствия определенного моллюска — промежуточного хозяина, а также характера контактов с водой и социальных привычек населения. В эндемичных районах распространенность шистосомоза увеличивается с возрастом и достигает максимума у лиц 10–20 лет. Количественная оценка инвазии (посредством подсчета яиц в моче или кале) показывает, что наибольшее число гельминтов выявляется в более молодых возрастных группах. Таким образом, шистосомоз наиболее распространен и тяжелее всего протекает у детей

и молодежи; в данных возрастных группах риск острых и хронических осложнений шистосомоза самый высокий.

Патогенез. Ранние проявления шистосомоза обусловлены иммунным ответом. Острый токсемический шистосомоз (лихорадка Катаямы) — это острое лихорадочное заболевание, которое представляет собой иммуннокомплексную болезнь, вызванную ранней стадией инвазии и откладкой яиц. Основные патологические изменения наблюдаются при хроническом шистосомозе — пребывание яиц в тканях хозяина ведет к хроническому гранулематозному воспалению. Яйца могут задерживаться в местах откладки (мочевой пузырь, мочеточники, кишка) или заноситься током крови в другие органы, обычно в печень, реже в легкие и ЦНС. Яйца шистосом вызывают как местную, так и общую реакцию хозяина. Клеточный иммунный ответ ведет к образованию гранулем, состоящих из лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов; эти гранулемы формируются вокруг задержавшихся в тканях яиц и приводят к значительному разрушению тканей. Образование гранулем в стенке мочевого пузыря и в области соединения мочеточника с мочевым пузырем обусловливает основные проявления шистосомоза, вызванного *S. haematobium*: гематурия, дизурия и обструкция мочевых путей. В основе осложнений других разновидностей шистосомоза лежит образование гранулем в кишечнике и печени; упомянутые осложнения включают изъязвление и фиброз стенки кишки, гепатоспленомегалию и портальную гипертензию, обусловленную пресинусоидальным блоком портального кровотока. Существование протективного иммунитета против шистосом было доказано у некоторых животных; он возможен и у человека.

Клинические проявления. В большинстве случаев шистосомоз протекает без явных клинических проявлений; симптомы шистосомоза наблюдаются в основном при массивной инвазии. Инвазия церкарий сопровождается папулезной зудящей сыпью, известной как *шистосомный дерматит*, или *зуд купальщиков*. Проявления ярче выражены при повторном контакте с церкариями. Гистологически зуд купальщиков характеризуется отеком и массивными клеточными инфильтратами в дерме и эпидермисе. Острый токсемический шистосомоз (*лихорадка Катаямы*) возникает главным образом при массивной инвазии. По клинической картине лихорадка Катаямы напоминает сывороточную болезнь: внезапный подъем температуры тела с ознобами, потливость, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и эозинофилия. Острый шистосомоз преимущественно диагностируется у лиц, впервые приехавших в эндемичный район, т. е. у тех, кто перенес первичную инвазию в более позднем возрасте.

Дети, больные шистосомозом, вызванным *S. haematobium*, обычно жалуются на учащенное и болезненное мочеиспускание и на присутствие в моче крови. При исследовании мочи обнаруживаются эритроциты, яйца шистосомы, иногда — лейкоциты. В эндемичных районах тяжелые морфологические изменения мочевых путей были зарегистрированы более чем у 50% больных детей. Тяжесть заболевания пропорциональна количеству гельминтов, однако тяжелые осложнения у детей могут возникать даже при легкой инвазии. В терминальной стадии шистосомоза, вызванного *S. haematobium*, наблюдаются хроническая почечная недостаточность, вторичные инфекции и рак мочевого пузыря.

Шистосомоз, вызванный *S. mansoni*, *S. japonica*, *S. intercalatum* и *S. mekongi*, проявляется симптомами поражения кишечника — чаще всего схваткообразной болью в животе и диареей с примесью крови. Тем не менее кишечная фаза инвазии может остаться незамеченной, тогда начальными проявлениями становятся гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, асцит и рвота с примесью крови. Поражение печени обусловлено образованием гранулем с последующим фиброзом; заметного повреждения печеночных клеток при этом не происходит, поэтому функция органа длительно сохраняется. Яйца шистосом, попавшие в легкие, могут вызывать легочную гипертензию и формирование легочного сердца. Гельминты *S. japonica* могут мигрировать в сосуды головного мозга и вызывать местные очаги повреждения, которые могут приводить к эпилептическим припадкам. При хроническом шистосомозе, вызванном *S. haematobium* или *S. mansoni*, у детей и взрослых изредка развивается поперечный миелит.

Диагностика. Выявляют яйца шистосом в выделениях больного; чтобы выяснить интенсивность инвазии, используют методы количественной оценки. Для постановки диагноза шистосомоза, вызванного *S. haematobium*, отбирают 10 мл мочи из порции, выделенной около полудня (время мак-

симальной экскреции яиц), фильтруют и подвергают микроскопическому исследованию. Наилучшим методом диагностики прочих шистосомозов и оценки интенсивности инвазии считается исследование толстых мазков кала по Като.

Лечение. Перед началом лечения оценивают интенсивность инвазии и распространенность шистосомоза у ребенка. Рекомендуемый препарат для лечения — празиквантел. При шистосомозе, вызванном *S. haematobium*, *S. mansoni* или *S. intercalatum*, назначают 40 мг/кг празиквантела внутрь в 2 приема. При шистосомозе, вызванном *S. japonica* или *S. mekongi*, доза составляет 60 мг/кг в 3 приема.

Профилактика. Чтобы снизить вероятность заражения, необходимо уменьшить число больных среди населения эндемичных районов. Достичь данной цели помогает однократный прием эффективных антигельминтных средств. Другие меры профилактики включают улучшение санитарных условий и фокальное применение моллюскоцидов. Борьба с шистосомозом тесно связана с экономическим и социальным развитием.

Литература

Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 31–2000. A 32-year-old man with a lesion of the urinary bladder. N Engl J Med 2000; 343: 1105–11.

Centers for Disease Control and Prevention. Schistosomiasis. Health Topics A to Z (available at http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/schistosomiasis/default.htm).

Hatz C. F. The use of ultrasound in schistosomiasis. Adv Parasitol 2001; 48: 225–84.

King C. H., Mahmoud A. A. Schistosomiasis. In: Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice. / R. L. Guerrant, D. H. Walker, P. F. Weller (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 1999. — P. 1031–8.

Mahmoud A. A. (ed.) *Schistosomiasis.* — London: Imperial College Press, 2001.

Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Therapeut April 2000 (available at http://www.medletter.com/freedocs/parasitic.pdf).

Saconato H., Atallah A. Interventions for treating schistosomiasis mansoni. Cochrane Database Syst Rev 2000: CD000528.

Squires N. Interventions for treating schistosomiasis haematobium. Cochrane Database Syst Rev 2000: CD000053.

Глава 346

Трематодозы (поражение легких, печени и тонкой кишки)

Чарльз Х. Кинг (Charles H. King)

Возбудителями заболеваний человека служат несколько видов *трематод*, или *сосальщиков*. Трематодозы распространены по всему миру, однако чаще встречаются в менее развитых странах. К трематодам относят шистосом (возбудители кровяных трематодозов, описанные в гл. 345), а также трематод, паразитирующих в желчных путях, ткани легких и кишечнике человека. Последние трематоды характеризуются сложным жизненным циклом. В основном хозяине взрослые гельминты размножаются половым путем, откладывая яйца, которые с калом попадают в окружающую среду. Личинки, которых называют *мирацидиями*, развиваются в пресной воде. Мирацидии заглатываются моллюсками определенных видов (улитками и др.), в которых они размножаются бесполым путем и превращаются в *церкариев*. Затем церкарии ищут второго промежуточного хозяина, такого как насекомое, ракообразное или рыба, и превращаются в *метацеркарии*. Человек заражается печеночными, легочными и кишечными трематодозами при употреблении плохо термически обработанных, соленых или копченых продуктов, в которых содержатся инвазионные цисты паразитов. Трематодам требуется смена поколений, т. е. чтобы завершить жизненный цикл, они должны паразитировать более чем на одном хозяине (обычно на трех). Вследствие того, что трематодам требуются хозяева, отличные от человека, распространение трематодозов совпадает с ареалом обитания промежуточных хозяев.

Печеночные трематодозы

Фасциолез. *Fasciola hepatica*, **печеночная двуустка**, поражает крупный рогатый скот, прочих копытных, иногда — человека. Фасциолез встречается в самых разных частях мира, особенно в Южной Америке, Европе, Африке, Китае, Австралии и на Кубе. Хотя *F. hepatica* циркулирует среди живот-

ных Северной Америки, фасциолез у человека регистрируется крайне редко. Люди заражаются при употреблении в пищу водных растений (особенно дикорастущего водяного кресса), к которым прикрепились метацеркарии. В двенадцатиперстной кишке паразит освобождается от капсулы, проникает сквозь стенку кишки, капсулу печени и, наконец, внедряется в паренхиму печени. Личинки мигрируют в паренхиме несколько недель, прежде чем попадают в желчные протоки, где они достигают зрелости. Взрослая *F. hepatica* (1 × 2,5 см) приступает к откладыванию яиц приблизительно через 12 нед. после заражения человека; яйца крупные (75 × 140 мкм) и снабжены крышечкой (рис. 346.1). Яйца перемещаются по желчным протокам вместе с желчью, достигают кишечника и выводятся наружу с калом. Если яйца попадают в пресную воду, в них созревают мирацидии, которые выходят наружу и заражают моллюска определенного вида (промежуточного хозяина), в котором размножаются, давая начало множеству церкарий. Затем церкарии покидают моллюска и, прикрепляясь к водным растениям, покрываются капсулой, превращаясь в адолескарий.

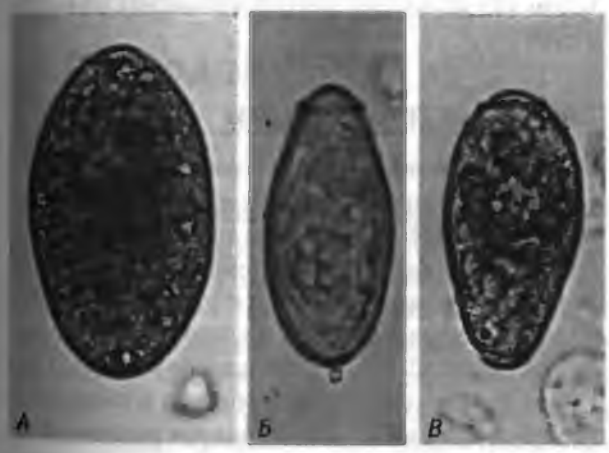


Рис. 346.1. *А* и *Б* — яйца печеночных сосальщиков, соответственно *Fasciola hepatica* (×400) и *Clonorchis sinensis* (×1000). *В* — яйцо легочного сосальщика *Paragonimus westermani* (×400)

Клинические проявления обычно наблюдаются в фазу миграции в печени или после попадания паразита к постоянному месту обитания — в желчные капилляры. Симптомы первой фазы: повышение температуры тела, боль в правом верхнем квадранте живота и гепатоспленомегалия. В крови, как правило, обнаруживается высокая эозинофилия. После того как паразиты проникнут в желчные пути, большинство острых симптомов стихает. Изредка возникает механическая желтуха или билиарный цирроз. Диагноз ставят, обнаружив яйца *F. hepatica* в кале или аспиратах из двенадцатиперстной кишки.

Рекомендуемый препарат — битионол, который принимают внутрь по 30–50 мг/кг 1 раз в сутки через день; общее число принятых доз 10–15. Для лечения также можно использовать триклабендазол, испытания которого сейчас проводятся.

Клонорхоз. Инвазия, вызванная *китайским сосальщиком* (*Clonorchis sinensis*), эндемична для Китая и других стран Восточной Азии, а также Японии. Человек заражается клонорхозом, употребляя сырую или недостаточно термически обработанную пресноводную рыбу, под чешуей или кожей которой находятся метацеркарии. В двенадцатиперстной кишке метацеркарии сбрасывают оболочку и проникают через фатерову ампулу в общий желчный проток, а затем в желчные капилляры, где превращаются во взрослых червей-гермафродитов (3 × 15 мм). *C. sinensis* откладывает мелкие яйца (14 × 30 мкм) с крышечкой, которые по желчным путям достигают кишечника и выводятся с калом (см. рис. 346.1). Яйца созревают вне организма хозяина. В пресноводных ручьях, реках и прудах из них выходят подвижные мирацидии. Если мирацидии заглатываются моллюском подходящего вида, они превращаются в церкарии, которые покидают моллюска, проникают под чешую или кожу рыб и покрываются капсулой.

В большинстве случаев клонорхоз протекает бессимптомно, особенно если число паразитов невелико. Массивная инвазия, которая чаще наблюдается у лиц старше 30 лет, приводит к локальной обструкции желчных путей вследствие повторяющейся местной травматизации и воспаления. В таких случаях развиваются холангит и холангиогепатит, который сопровождаются увеличением печени и желтухой. В Гонконге, Корее и других частях Азии прослежена связь хронического клонорхоза с холангиокарциномой.

Диагноз клонорхоза ставят по наличию яиц паразита в кале или аспиратах из двенадцатиперстной кишки. Рекомендуемый препарат — празиквантел (общая доза 75 мг/кг внутрь в 3 приема). У взрослых также может применяться альбендазол (10 мг/кг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней).

Описторхоз. По клинической картине описторхоз сходен с клонорхозом. *Opisthorchis felineus* и *O. viverrini* — печеночные паразиты кошек и собак. Человек заражается при употреблении пресноводной рыбы, содержащей метацеркарии. Кошачья двуустка (*O. felineus*) эндемична для Восточной Европы и Юго-Восточной Азии, беличья двуустка (*O. viverrini*) встречается главным образом в Таиланде. Большинство случаев описторхоза протекает бессимптомно. Массивная инвазия может сопровождаться рецидивирующим холангитом, увеличением печени и желтухой. Диагноз ставят, выявив яйца паразита в кале или аспиратах из двенадцатиперстной кишки. Лечить описторхоз рекомендуется празиквантелом (общая доза 75 мг/кг внутрь в 3 приема).

Легочные трематодозы

Парагонимоз. Заболевание вызывает *легочная трематода Paragonimus westermani*, реже другие представители рода *Paragonimus*. Парагонимоз распространен по всему Дальнему Востоку, в отдельных местностях Западной Африки и в некоторых частях Центральной и Южной Америки. Заболеваемость парагонимозом максимальна у детей старшего возраста и подростков 11–15 лет. Хотя *P. westermani* обнаружен у многих плотоядных, у людей он встречается относительно редко, что, по-видимому, связано с определенными особенностями питания — употреблением сырых пресноводных раков или крабов. В тканях упомянутых ракообразных содержатся инвазионные метацеркарии. В двенадцатиперстной кишке метацеркарии выходят из капсулы, внедряются в стенку кишки и мигрируют к постоянному месту обитания — легким. Взрослые гельминты (5 × 10 мм) инкапсулированы в паренхиме легкого; они откладывают коричневые яйца (60 × 100 мкм) с крышечками (см. рис. 346.1), которые перемещаются по бронхиолам и выделяются наружу при кашле. Яйца выявляются в мокроте и кале. Если яйца попадают в пресную воду, из них выходят личинки, которые размножаются бесполым путем в моллюсках определенного вида. Церкарии инкапсулируются в мышцах и внутренних органах пресноводных раков и крабов.

У большинства больных число *P. westermani* невелико или умеренное, и симптомы отсутствуют. *Клинические проявления* парагонимоза включают кровохарканье (основной симптом, имеется у 98% детей с клиническими проявлениями), кашель и отхождение «ржавой» мокроты. Специфичных физикальных проявлений парагонимоза нет. При лабораторном исследовании часто обнаруживается выраженная эозинофилия. При рентгенографии грудной клетки часто выявляются мелкие инфильтраты или участки просветления в средних отделах легких; однако примерно у 20% больных патология на рентгенограммах отсутствует. Изредка парагонимоз осложняется абсцессом легкого, плевральным выпотом или бронхоэктазами. В отдельных случаях *P. westermani* локализуется вне легких — в головном мозге, брюшине, кишечнике или плевре. Церебральный парагонимоз наблюдается, главным образом, при массивной инвазии у людей, проживающих на Дальнем Востоке в эндемичных очагах с высокой заболеваемостью. Клинически церебральный парагонимоз проявляется джексоновскими припадками или симптомами объемного образования головного мозга.

Окончательный диагноз парагонимоза ставят по наличию яиц паразита в мазках кала или мокроты. Лечение рекомендуется проводить празиквантелом (75 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 2 дней).

Кишечные трематодозы

Изредка заболевания у людей вызывают некоторые трематоды диких и домашних животных, такие как *Fasciolopsis buski*, *Nanophyetus salmincola* и *Heterophyes heterophyes*. *F. buski* эндемична для Дальнего Востока. Человек заражается при употреблении в пищу водных растений, на которых находятся адолескарии. Личинки превращаются в крупных трематод (1 × 5 см), которые обитают в двенадцатиперстной и тощей кишке. Взрослые гельминты откладывают яйца с крышечкой, которые выводятся с фекалиями. Для завершения жизненного цикла необходимы улитки определенного вида. Инвазия, вызванная *F. buski*, обычно бессимптомна. Больные с большим количеством паразитов жалуются на боль в животе и диарею; у них могут определяться признаки мальабсорбции. Диагноз кишечных трематодозов ставят по наличию яиц в кале. Препаратом выбора, как и при других трематодозах, служит празиквантел (общая доза 75 мг/кг внутрь в 3 приема).

Литература

King C. H. Pulmonary flukes. In: Parasitic Lung Diseases / A. A. Mahmoud (ed.). — New York: Marcel Dekker, 1997.

Liu L. X., Harinasuta K. T. Liver and intestinal flukes. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 627–36.

MacLean J. D., Cross J., Mahanty S. Liver, lung and intestinal fluke infections. In: Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice / R. L. Guerrant, D. H. Walker, P. F. Weller (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 1999.

Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther, April 2000. (www.medletter.com/freedocs/parasitic.pdf)

Millan J. C., Mull R., Freise S. et al. The efficacy and tolerability of triclabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection. Am J Trop Med Hyg 2000; 63: 264–9.

Price T. A., Tuazon C. U., Simon G. L. Fascioliasis: Case reports and review. Clin Infect Dis 1993; 17: 426–30.

World Health Organization. Triclabendazole and fascioliasis — A new drug to combat an age-old disease. WHO Fact Sheet No. 191, April 1998. (http://www.who.int/inf-fs/en/fact191.html)

Глава 347
Цестодоз

Рональд Блэнтон (Ronald Blanton)

Цестодозы (инвазии, вызванные *ленточными червями*) встречаются на всех континентах, кроме Антарктики. В отличие от многих паразитов, у которых стадии развития строго разделены по разным видам хозяев, некоторые цестоды могут вызывать инвазию у человека на стадии взрослого гельминта, инвазионной промежуточной стадии или на обоих. Промежуточные стадии некоторых цестод, таких как цистицерк (см. гл. 348) и эхинококк (см. гл. 349), инвазионны; они формируют цисты, которые повреждают ткани за счет сдавления или воспалительной реакции. Патогномоничных симптомов цестодозов не существует, за исключением дифиллоботриоза. Диагностика инвазии, вызванной взрослым ленточным червем, довольна проста — исследование кала на яйца или сегменты взрослого гельминта. Инвазионную стадию паразита, напротив, нельзя выявить, исследуя легкодоступные для анализа биологические жидкости; поэтому диагностика такой инвазии основана на серологических исследованиях, методах визуализации и инвазивных методах.

Тениаринхоз и тениоз

Этиология. *Бычий цепень* (*Taenia saginata*) и *свиной цепень* (*Taenia solium*) — это крупные паразиты (4–10 м), названные по своим промежуточным хозяевам. Взрослые гельминты обнаруживаются исключительно в кишечнике человека. Тело (стробила) взрослого гельминта представляет собой цепочку из сотен и тысяч связанных друг с другом плоских члеников, называемых *проглоттидами*. Головка паразита, *сколекс*, служит для прикрепления к стенке кишки. Новые членики возникают на каудальном конце сколекса; чем ближе к концу гельминта, тем членики становятся все более зрелыми. Каждый из терминальных члеников содержит 50 000–100 000 яиц. Яйца или интактные терминальные проглоттиды выводятся с калом. Основным отличием двух рассматриваемых гельминтов служит то, что промежуточная стадия свиного цепня (цистицерк) тоже может вызывать инвазию у человека с высокой частотой осложнений (см. гл. 348).

Эпидемиология. Оба цепня распространены по всему миру. Наиболее высока заболеваемость в Центральной Америке, Африке, Индии, Юго-Восточной Азии и Китае. Распространенность тениоза и тениаринхоза среди взрослых может не соответствовать таковой среди детей младшего возраста. Причина этого кроется в национальных особенностях: насколько сильно термически обрабатывают мясо и сколько его дают детям.

Патогенез. Неосложненные тениоз или тениаринхоз редко сопровождаются клиническими проявлениями. Ребенок заражается, употребляя сырое или недостаточно термически обработанное зараженное мясо. Соляная кислота желудка и желчь способствуют высвобождению незрелого сколекса, который прикрепляется к стенке тонкой кишки. Начинается образование новых члеников, и через 2–3 мес. терминальные членики становятся зрелыми (полными яиц).

Клинические проявления. Как правило, тениаринхоз и тениоз проявляются лишь неспецифическими желудочно-кишечными расстройствами. Дети старшего возраста и их родители нередко бывают напуганы, увидев проглоттиды. Проглоттиды, особенно бычьего цепня, подвижны и могут вызы-

вать анальный зуд. Больные нередко ощущают, как проглоттиды выползают наружу из анального отверстия, что вызывает неприятные эмоции. Изредка взрослый бычий или свиной цепень служит причиной кишечной непроходимости, холангита или аппендицита.

Диагностика. Важно установить вид цепня. При тениозе существует опасность инвазии и аутоинвазии яйцами паразита, которая приводит к развитию цистицеркоза. Дети с тениаринхозом представляют эпидемиологическую опасность лишь для домашнего скота. Поскольку проглоттиды обычно выводятся неизмененными, осмотр кала на проглоттиды — чувствительный метод диагностики; по проглоттидам можно определить вид паразита. Яйца, напротив, в кале часто отсутствуют. Кроме того, яйца *T. saginata* и *T. solium* трудно различить (рис. 347.1). Информативен осмотр сколекса изгнанного цепня. Сколекс бычьего цепня имеет лишь четыре направленные вперед присоски, в то время как сколекс свиного цепня помимо присосок снабжен двойным рядом крючьев. Центральная маточная структура в проглоттиде бычьего цепня имеет более 20 ветвей, а аналогичная структура свиного цепня — 10 и менее. Если сомнения относительно вида цепня остаются, необходимо получить еще несколько проглоттид для исследования или направить материал в специализированную паразитологическую лабораторию.

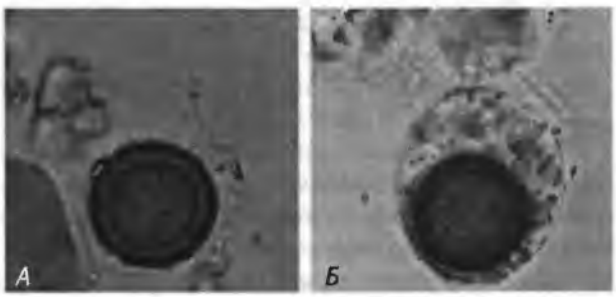


Рис. 347.1. Яйца *Taenia saginata*, выделенные из кала (×400). Яйца обычно окрашены желчью, темные, призматической формы. Иногда яйца окружены клетками проглоттиды, что лучше видно на рис. *Б*. Находящиеся в яйцах личинки имеют три пары крючьев (*А*), изредка удается увидеть движения личинки

Дифференциальная диагностика. Анальный зуд может ошибочно расцениваться как симптом энтеробиоза (возбудитель — *Enterobius vermicularis*). За *T. saginata* и *T. solium* в кале порой ошибочно принимают *Diphyllobothrium latum* или даже *Ascaris lumbricoides*.

Лечение. Оба цепня чувствительны к празиквантелу (5–10 мг/кг внутрь однократно). Празиквантел вызывает гибель цепня; после него назначают слабительное, чтобы не допустить всасывания продуктов распада паразита. Для лечения также используют никлозамид (его назначают внутрь однократно: детям — 50 мг/кг, взрослым — 2 г). Паразит обычно выводится с калом в день приема препарата.

Профилактика. Паразитов убивает длительное замораживание, а также тщательное проваривание или прожаривание свинины и говядины. Адекватные санитарные меры прерывают передачу инвазии от человека домашнему скоту.

Дифиллоботриоз

Этиология. *Широкий лентец Diphyllobotrium latum* — это самый длинный из плоских червей человека (10–20 м). Строение широкого лентеца такое же, как у других взрослых плоских червей. Сколекс продолговатый, лишен присосок и крючьев, но на каждой его стороне имеются присасывательные щели (*ботрии*). За сколексом следует тело гельминта из тысяч члеников, которое сворачивается кольцами в тонкой кишке. Терминальный членик, набитый яйцами, периодически отрывается. До выделения наружу он обычно разрушается, таким образом яйца попадают в кал. Жизненный цикл *D. latum*, в отличие от цепней, включает двух промежуточных хозяев. В пресной воде из яиц выходят личинки, которых проглатывают мелкие ракообразные (веслоногие рачки). Паразит передвигается по пищевой цепочке по мере того, как мелкие рыбы поедают рачков и, в свою очередь, становятся пищей для более крупных рыб. Таким образом, личинки паразита накапливаются в щуках, окунях, лососях и т. п. Употребление сырой или недостаточно термически обработанной рыбы ведет к заболеванию человека.

Эпидемиология. Широкий лентец более распространен странах Европы, Северной Америки и Азии с умеренным климатом, но встречается и в высокогорных холодных озерах Южной Америки и Африки. В Северной Америке распространенность дифиллоботриоза наивысшая на Аляске, в Канаде и северных штатах США. *D. latum* обнаруживается в рыбе из данных областей, продаваемой

на рынке континентальной части США. Наибольшему риску подвергаются те, кто готовит блюда из сырой рыбы для собственного употребления или на продажу, а также те, кто пробует рыбу перед термической обработкой.

Патогенез. Взрослый гельминт захватывает витамин B_{12} для постоянной продукции большого количества новых члеников и яиц (число последних достигает 1 млн в сутки). Широкий лентец также подавляет всасывание витамина B_{12}, разрушая комплекс данного витамина с внутренним фактором. В результате у 2–9% больных развивается мегалобластная анемия. Вероятность клинических проявлений инвазии выше у детей с недостаточностью витамина B_{12} или фолиевой кислоты, обусловленной другими причинами: хронической инфекционной диареей, целиакией или врожденной мальабсорбцией.

Клинические проявления. Дифиллоботриоз в большинстве случаев протекает бессимптомно, в остальных — развивается дефицит витамина B_{12} или фолиевой кислоты. Выраженная недостаточность проявляется мегалобластной анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией и симптомами дегенерации задних столбов спинного мозга (снижение вибрационной чувствительности, проприорецепции и нарушение координации). Гематологические и неврологические нарушения могут присутствовать изолированно или вместе.

Диагностика. Информативно паразитологическое исследование кала, потому что яйца *D. latum* в больших количествах выделяются с калом и морфологически они отличаются от яиц всех прочих цестод: овальной формы и снабжены пробкообразной крышечкой, которая открывается, чтобы выпустить личинку (рис. 347.2). Морфология сколекса и проглоттид тоже специфична, однако вероятность их самопроизвольного отхождения с калом очень мала.

Дифференциальная диагностика. Членик или целая часть гельминта могут быть ошибочно отнесены к цепню или аскариде. Гематологические расстройства бывают вызваны нарушением всасывания витамина B_{12}, токсическим угнетением костного мозга или пищевыми ограничениями.

Лечение. Рекомендуется использовать празиквантел в дозе 5–10 мг/кг внутрь однократно.

Профилактика. Личинки гибнут при непродолжительном нагревании или длительном замораживании. Поскольку люди — основной резервуар взрослых гельминтов, важной частью профилактики служит санитарное просвещение, а также улучшение санитарных условий.

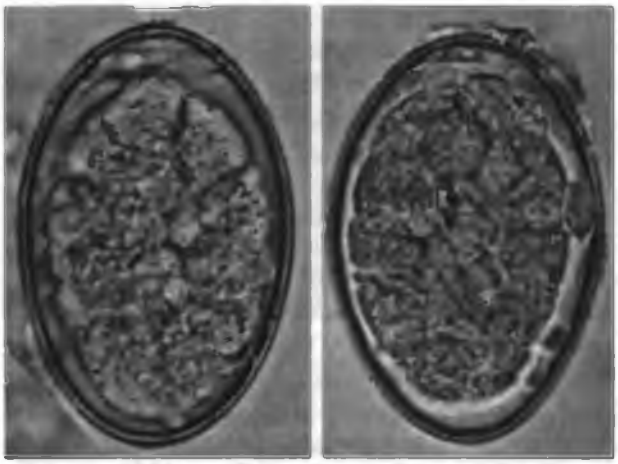


Рис. 347.2. Яйца *Diphyllobothrium latum* в кале (×400). На верхнем полюсе яиц заметна пробкообразная крышечка

Гименолепидоз

Инвазия, вызываемая карликовым цепнем (*Hymenolepis nana*), очень часто встречается в развивающихся странах. Гименолепидоз — основная причина эозинофилии, и хотя *H. nana* редко вызывает инвазию с отчетливыми клиническими проявлениями, присутствие в кале яиц данного паразита может служить показателем плохой гигиены. Промежуточные стадии развития протекают в различных хозяевах (грызунах, клещах и блохах), полный жизненный цикл может быть завершен в человеке. В результате возможна гиперинвазия ребенка, вызванная тысячами карликовых цепней. Реже причиной гименолепидоза становится *H. diminuta*, крысиный цепень. В кале могут обнаруживаться яйца, но не членики. *H. nana* чувствителен к празиквантелу (25 мг/кг внутрь однократно) и никлозамиду (детям с массой тела 5–15,4 кг назначают 1 г, с массой более 15,9 кг — 1,5 г препарата внутрь в течение 6 дней).

Дипилидиоз

Dipylidium caninum, или кошачий цепень, — распространенный ленточный червь домашних собак и кошек, но инвазию у человека он вызывает редко. Прямая передача паразита от домашних животных

человеку невозможна; человек должен проглотить промежуточного хозяина *D. caninum* — кошачью или собачью блоху. Особенно подвержены дипилидиозу дети младшего возраста из-за недостатка гигиенических навыков, более тесного контакта с животными, а также частого пребывания в местах, где встречаются блохи. Специфичных для дипилидиоза симптомов нет, он может сопровождаться анальным зудом, неотчетливой болью в животе, диареей и эозинофилией. Дипилидиоз можно ошибочно принять за энтеробиоз (возбудитель — *Enterobius vermicularis*). Эффективны препараты для лечения дипилидиоза — празиквантел (5–10 мг/кг внутрь однократно) и никлозамид (для детей с массой тела 5–15,4 кг — 1 г, с массой более 15,9 кг — 1,5 г препарата внутрь однократно). Лучшие меры профилактики — дегельминтизация домашних животных и борьба с блохами.

Литература

Schantz P. M. Tapeworms (cestodiasis). Gastroenterol Clin North Am 1996; 25: 637–53.

Weisse M. E., Raszka W. V. Jr. Cestode infection in children. Adv Pediatr Infect Dis 1996; 12: 109–53.

Глава 348
Цистицеркоз

Рональд Блэнтон (Ronald Blanton)

Этиология. Цистицеркоз — это инвазия, вызванная личинками *свиного цепня* (*Taenia solium*). Цистицеркоз является одним из самых частых и серьезных паразитарных заболеваний ЦНС. В отличие от личинок бычьего цепня (см. гл. 347) личинки свиного цепня контагиозны для человека; они мигрируют преимущественно в ЦНС, вызывая *нейроцистицеркоз*. В то время как тениоз (кишечная инвазия, вызванная взрослым гельминтом) развивается после употребления зараженной, недостаточно термически обработанной свинины, инфицирование личинками происходит при употреблении воды или пищи, загрязненных яйцами *T. solium*. Таким образом, цистицеркоз может поражать лиц, не употребляющих свинины. У больных тениозом возможна аутоинвазия (проникновение яиц паразита фекально-оральным путем). В развитии аутоинвазии также участвует обратная перистальтика тонкой кишки.

В тонкой кишке из яиц выходят *онкосферы*, которые проникают сквозь кишечную стенку и током крови заносятся во многие органы, в первую очередь в головной мозг и мышцы. Где бы ни осела онкосфера, из нее образуется мелкий (0,2–0,5 см), наполненный жидкостью пузырь, в котором находится единственный *протосколекс* — зародыш паразита.

Эпидемиология. Свиной цепень распространен везде, где выращивают свиней. Высокая частота заражения отмечается в Центральной и Южной Америке, Индии, Индонезии, Корее, Китае и некоторых регионах Африки. В упомянутых странах 20–50% случаев эпилепсии обусловлены цистицеркозом. В США большинство случаев цистицеркоза — привозные.

Патогенез. Кистозные стадии развития большинства цестод не вызывают сильного иммунного ответа, при этом паразит остается живым и неповрежденным. Интактные жизнеспособные кисты вызывают клинические проявления, если начальная инвазия паразитов в мозг массивна или если они нарушают отток СМЖ. Большинство кист остается живыми в течение 5–10 лет, а затем дегенерирует, вызывая сильный иммунный ответ. При естественном течении заболевания киста в конце концов полностью рассасывается или обызвествляется.

Клинические проявления. Более чем в 70% случаев начальным проявлением становятся эпилептические припадки, хотя при цистицеркозе могут наблюдаться любые когнитивные или неврологические расстройства — от психоза до инсульта. Нейроцистицеркоз разделяют на паренхиматозный, внутрижелудочковый, менингеальный, спинальный и глазной на основе анатомической локализации, клинических проявлений и рентгенологических признаков.

Паренхиматозный нейроцистицеркоз вызывает эпилептические припадки, а также очаговые неврологические расстройства. Припадки в 80% случаев генерализованные, но часто начинаются с простых или сложных парциальных припадков. Изредка встречается инфаркт мозга вследствие обструкции мелкой терминальной артерии или васкулита. Обширное поражение лобной доли приводит к деменции или паркинсонизму, которые затушевывают клиническую картину, диагноз иногда ставят

лишь после возникновения очаговых симптомов. Возможно также молниеносное течение, напоминающее энцефалит; чаще всего оно встречается у детей с массивной начальной инвазией. *Внутрижелудочковый нейроцистицеркоз* (5–10% всех случаев) сопровождается гидроцефалией и симптомами острой, подострой или периодической внутричерепной гипертензии без очаговых симптомов. Обструкция чаще всего возникает в IV желудочке. Кисты в боковых желудочках вызывают обструкцию реже. *Менингеальный нейроцистицеркоз* проявляется симптомами раздражения мозговых оболочек и внутричерепной гипертензии. Причинами данных симптомов служат отек, воспаление и присутствие кисты, нарушающей отток СМЖ. Многие формы нейроцистицеркоза сопровождаются базальным менингитом, однако наиболее типичен он для менингеальной формы. *Кистевидный цистицеркоз* — разновидность менингеальной формы заболевания, при которой в цистернах основания мозга появляются крупные, сгруппированные кисты. *Спинальный нейроцистицеркоз* проявляется признаками сдавления спинного мозга, корешковой болью, поперечным миелитом или менингитом. При *глазном нейроцистицеркозе* снижается острота зрения из-за цистицерков, плавающих в стекловидном теле, отслоения сетчатки или иридоциклита. За пределами ЦНС кисты иногда удается пропальпировать под кожей. Массивная инвазия в поперечнополосатые мышцы или миокард может привести к миозиту или кардиту.

Диагностика. Нейроцистицеркоз следует предполагать у любого ребенка с неврологическими, когнитивными или личностными расстройствами независимо от возраста больного, когда они возникли, если в анамнезе имеется пребывание в эндемичном районе. Особенно характерны эпилептические припадки, одностороннее ухудшение зрения или симптомы энцефалита. Проглоттиды или яйца свиного цепня обнаруживаются в кале лишь у 25% больных нейроцистицеркозом, поэтому для подтверждения диагноза требуются лучевые и серологические исследования.

При паренхиматозном нейроцистицеркозе наиболее информативна КТ. Для детей наиболее характерно присутствие в паренхиме единичной кисты, в которой может накапливаться контраст, и множественных кальцинатов (рис. 348.1). Внутрижелудочковые кисты обнаруживаются у 11–17% больных нейроцистицеркозом. Внутрижелудочковые

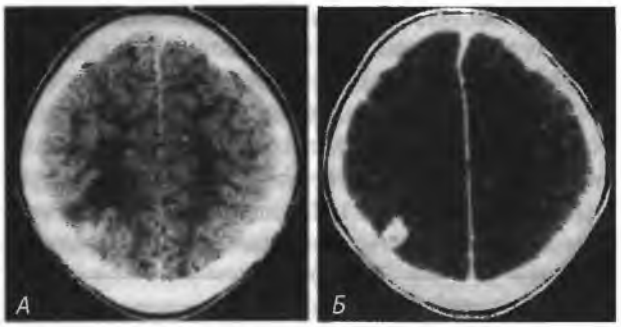


Рис. 348.1. Компьютерная томограмма единичного очага нейроцистициркоза (Фото любезно предоставлены Wendy G. Mitchell и Marvin D. Nelson, Children's Hospital, Лос-Анджелес.):

А — с контрастированием (контраст накапливается в очаге); *Б* — без контрастирования

кисты, а также кисты спинного мозга лучше видны при МРТ, которая позволяет обрисовать мембраны паразита и выявить разницу в интенсивности сигнала от жидкостей и тканей цистицерка. При МРТ внутри кисты можно даже увидеть протосколекс — патогномоничный признак цистицеркоза. Это также более чувствительный метод выявления воспаления в окружающих кисту тканях. Кальцинаты в мышцах и головном мозге видны на обычных рентгенограммах, однако у детей данные рентгенографии обычно диагностически незначимы.

В США в продаже имеются наборы для ферментного иммуноблоттинга, которые можно получить в центрах по контролю заболеваемости. Чувствительность исследования сыворотки крови на антитела превышает 90%, исследования СМЖ не требуется. При множественных паренхиматозных кистах результаты ферментного иммуноблоттинга почти всегда положительны. Если кисты единичные или старые, обызвествленные, уровень антител может оказаться ниже определяемого. Нейроцистицеркоз служит самой важной и наиболее частой причиной эозинофилии СМЖ, однако этот признак ненадежен, поэтому его отсутствие не позволяет отвергнуть диагноз.

Дифференциальная диагностика. По клинической картине нейроцистицеркоз можно ошибочно принять за энцефалит, инсульт, менингит и многие другие заболевания. Клинически нейроцистицеркоз можно заподозрить по наличию в анамнезе сведений о пребывании в эндемичном районе или контакте с человеком, предположительно больным тениозом. По результатам лучевых методов иссле-

дования цистицеркоз бывает трудно отличить от туберкулем, гистоплазмоза, бластомикоза, токсоплазмоза, саркоидоза, васкулита и опухоли.

Лечение. Лечение нейроцистицеркоза зависит от его проявлений. Многие вопросы о том, стоит ли лечить, когда и как лечить, до сих пор не разрешены. Используются наблюдение, симптоматическое лечение, антигельминтные средства и хирургическое лечение. Если имеются эпилептические припадки, гидроцефалии нет, все очаги обызвествленные, неактивные (по данным КТ), показаны лишь противосудорожные средства. Если больной не принимал антигельминтных средств, необходимо исключить наличие у него взрослого свиного цепня, который представляет угрозу для здоровья окружающих. Для уничтожения взрослого свиного цепня используется никлозамид, который не всасывается и не провоцирует воспалительного ответа на цистицерки. Большинство эпилептических припадков, которые вызваны воспалением (по результатам КТ или МРТ), удается устранить обычными противосудорожными средствами. Если припадки возобновляются или вызываются неактивными очагами, лечение следует продолжать 2–3 года, прежде чем будет сделана попытка отменить противосудорожные средства.

Активные паренхиматозные очаги обычно рассасываются самостоятельно, и некоторые специалисты в таких случаях воздерживаются от антигельминтных средств. Однако, по данным некоторых исследований, применение антигельминтных средств урежает частоту остаточных припадков при длительном наблюдении. Доступны два эффективных препарата: альбендазол и празиквантел. Альбендазол принимают вместе с жирной пищей в дозе 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 28 дней. Празиквантел принимают внутрь в дозе 50–100 мг/кг/сут в 3 приема в течение 30 дней. Согласно некоторым данным, альбендазол дает несколько лучший конечный результат, чем празиквантел. Использование любого из данных препаратов может сопровождаться утяжелением симптоматики вследствие усиления иммунного ответа на гибнущих паразитов и нарастания воспаления. Чтобы ослабить данное явление, за 2–3 дня до начала и во время лечения назначают глюкокортикоиды, однако они могут снизить концентрацию празиквантела на 50%. Поэтому при совместном использовании глюкокортикоидов и празиквантела дозу последнего повышают (до 100 мг/кг/сут в 3 приема) либо назначают циметидин — ингибитор цитохрома P450. Концентрация альбендазола на фоне приема глюкокортикоидов, наоборот, возрастает.

Антигельминтная терапия может превратить покоящиеся паренхиматозные очаги в активные или ухудшить течение внутрижелудочковой, спинальной и глазной форм нейроцистицеркоза. Поэтому, если имеются признаки гидроцефалии, а также внутрижелудочкового или спинального нейроцистицеркоза, перед началом медикаментозной терапии необходимо шунтирование желудочка. Хирургическое лечение должно быть ограничено установкой шунтов, удалением крупных одиночных кист для декомпрессии, удалением подвижных кист, вызывающих обструкцию желудочков, и некоторыми случаями безуспешного медикаментозного лечения. Для удаления некоторых внутрижелудочковых кист применяют нейроэндоскопию. Разрыв кисты во время операции не приводит к диссеминации паразита, в отличие от эхинококкоза. Глазной цистицеркоз — по сути заболевание, требующее хирургического вмешательства, хотя имеются случаи выздоровления после исключительно медикаментозного лечения. В большинстве случаев исход неблагоприятный, часто требуется энуклеация глаза. Мнение о большинстве способов лечения остается противоречивым, поэтому рекомендуется консультация специалиста.

Профилактика. Всех членов семьи больного цистицеркозом, а также лиц, которые готовят им пищу, обследуют на цистицеркоз и тениоз. Попаданию в организм яиц *T. solium* препятствует тщательное соблюдение личной гигиены, мытье рук перед приготовлением пищи, а также отказ от свежих фруктов и овощей, выращенных в эндемичных районах. Свинину необходимо всегда проваривать или прожаривать до полной готовности.

Литература

Carpio A., Escobar A., Hauser W. A. Cysticercosis and epilepsy: A critical review. Epilepsia 1998; 39: 1025–40.

Garcia H. H., Del Brutto O. H. Taenia solium cysticercosis. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 97–119.

Monteiro L., Nunes B., Mendonca D. et al. Spectrum of epilepsy in neurocysticercosis: A long-term follow-up of 143 patients. Acta Neurol Scand 1995; 92: 33–40.

Singhi P., Ray M., Singhi S. et al. Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. J Child Neurol 2000; 15: 207–13.

Глава 349
Эхинококкоз

Рональд Блэнтон (Ronald Blanton)

Этиология. Эхинококкоз представляет собой самый распространенный в мире тяжелый цестодоз человека. Эхинококкоз относится к зоонозам, источниками инвазии служат домашние и дикие представители семейства собачьих. Возбудителями двух разновидностей эхинококкоза, отличающихся клинически, служат *Echinococcus granulosus* (вызывает *гидатидный эхинококкоз*) и *E. multilocularis* (вызывает менее доброкачественно протекающий *альвеолярный эхинококкоз*). Хозяевами мелких (2–7 мм) взрослых гельминтов служат собаки, волки, динго, шакалы, койоты и лисы, которые заражаются, поедая зараженные внутренности. Взрослые гельминты состоят из 2–6 проглоттид, продолжительность их жизни около 5 мес. Яйца взрослых гельминтов выделяются с калом и загрязняют почву, воду, а также шкуру животных.

Домашние животные, такие как овцы, козы, крупный рогатый скот и верблюды, заглатывают яйца *E. granulosus* с травой на пастбищах. Люди заражаются личиночной стадией паразита при употреблении пищи или воды, загрязненной яйцами, или при непосредственном контакте с собаками. Личинки проходят сквозь стенку кишки и с током крови или лимфы заносятся в печень, легкие, реже в другие органы. *E. granulosus* также может циркулировать среди североамериканских волков или мышей, однако для человека этот цикл имеет меньшее эпидемиологическое значение. Жизненный цикл *E. multilocularis* подобен только что описанному, однако данный паразит встречается в основном у лесных животных и использует в качестве природного промежуточного хозяина мелких грызунов. Грызунов поедают лисы, природные хищники, иногда собаки и кошки.

Эпидемиология. *E. granulosus* обитает в столь различной окружающей среде, как арктическая тундра и пустыни Северной Америки. Передача данного паразита человеку возможна, когда человек с собаками пасет скот. В городской местности собаки заражаются, поедая внутренности после домашнего забоя животных. На севере Кении и на западе Китая кисты обнаруживаются у 10% населения. В Южной Америке эхинококкоз распространен в районах Анд, где пасут овец, в бразильских и аргентинских пампасах и Уругвае, где разводят коров. Среди развитых стран эхинококкоз регистрируется в Италии, Греции, Португалии, Испании и в Австралии. В Северной Америке заражение происходит там, где возбудитель циркулирует среди лесных (на Аляске, в Канаде, национальном парке «Айл-Ройял» на озере Верхнее) и домашних животных в скотоводческих районах западных штатов.

Заражение *E. multilocularis* происходит преимущественно в зонах с умеренным климатом в Северной Европе, Сибири, Турции и Китае. Обширные зоны передачи возбудителя существуют также на Аляске, в Канаде, в центральных штатах вплоть до Небраски на юге. К счастью, альвеолярный эхинококкоз встречается редко. В Южной Америке болезнь, сходную с альвеолярным эхинококкозом, вызывает отдельный вид — *E. vogeli*.

Патогенез. В эндемичных районах *E. granulosus* нередко заражаются в детстве, однако проходит много лет, прежде чем кисты печени станут достаточно большими, чтобы вызвать клинические проявления. У детей чаще всего поражаются легкие, в то время как у 70% взрослых кисты локализуются в правой доле печени. Кисты могут возникать также в костях, мочеполовой системе, кишечнике, подкожных тканях и головном мозге. Организм окружает первичную цисту прочной фиброзной капсулой. Внутри капсулы паразит образует толстый ламеллярный слой, который служит опорой для тонкого герминативного слоя. Клетки герминативного слоя производят тысячи зародышей паразита (протосколексы), которые остаются прикрепленными к стенке или свободно плавают в жидкости кисты. При гидатидном эхинококкозе подросшие цисты тоже могут производить более мелкие дочерние цисты, которые остаются заключенными внутри первичной цисты. Жидкость внутри жизнеспособной кисты прозрачная и водянистая. После медикаментозного лечения она может стать густой и окрашенной желчью.

Активный альвеолярный эхинококкоз напоминает злокачественную опухоль. Вторичные репродуктивные единицы растут наружу, а не заключены внутри единственной структуры с четкими границами. Более того, ткани кисты плохо отграничены от тканей хозяина, что затрудняет хирургическое удаление цист. Вторичные цисты способны к дис-

танционному метастатическому распространению паразита. Растущая кистозная масса в конце концов замещает значительную часть печени и нарушает функционирование окружающих тканей и структур.

Клинические проявления. Большинство цист локализуется в печени. Многие кисты никогда не вызывают каких-либо проявлений и регрессируют самостоятельно. Остальные кисты поначалу вызывают неспецифические симптомы. Позднее отмечается увеличение живота, гепатомегалия, пальпируемое образование, рвота или боль в животе. Более серьезные осложнения возникают вследствие сдавления окружающих структур, вытекания содержимого кисты и локализации кисты в таких чувствительных местах, как половые органы, головной мозг и кости. Разрыв кисты или утечка из нее жидкости во время операции может завершиться анафилактическим шоком. Последствия вытекания могут быть катастрофическими: каждый протосколекс превращается в новую кисту. Гидатидный эхинококкоз редко становится причиной желтухи. Вторая по частоте локализация кист — легкие. Кисты легких вызывают боль в груди, кашель и кровохарканье. Кисты костей могут служить причиной патологических переломов, кисты мочеполовых органов — гематурии или бесплодия.

При альвеолярном эхинококкозе кистозная ткань продолжает разрастаться, может разделяться и давать отдаленные метастазы. Растущее объемное образование нарушает функцию печени или желчных путей и вызывает нарастающую механическую желтуху и печеночную недостаточность. Внепеченочные очаги тоже вызывают клинические проявления.

Диагностика. При физикальном обследовании можно обнаружить подкожные узлы, гепатомегалию или пропальпировать объемное образование в животе. Паразита невозможно обнаружить ни в одной из легкодоступных биологических жидкостей, за исключением разрыва кисты легкого, после которого протосколексы кратковременно появляются в мокроте. Очень ценные результаты дает УЗИ. Портативные аппараты и генераторы сделали возможной амбулаторную диагностику и обследование отдельных групп населения. Доброкачественные единичные кисты печени встречаются относительно часто, однако наличие в кисте внутренней мембраны и плавающего эхогенного материала (гидатичный песок) с высокой вероятностью указывает на эхинококкоз. Альвеолярный эхинококк выглядит менее кистозным и напоминает диффузную солидную опухоль. Данные КТ (рис. 349.1) сходны с признаками УЗИ и порой помогают отличить альвеолярный эхинококкоз от гидатидного в тех регионах, где встречаются оба заболевания.



Рис. 349.1. КТ при гидатидном эхинококкозе печени: внутри одной из цист просматриваются мембраны множественных дочерних цист (Фото любезно предоставлено John R. Haaga, University Hospitals, Кливленд, Огайо.)

Для подтверждения диагноза могут использоваться серологические исследования, однако при гидатидном эхинококкозе легких, а также при очень молодых, интактных кистах печени частота ложноотрицательных результатов достигает 50%. При альвеолярном эхинококкозе, однако, у большинства больных антитела достигают определяемого уровня. В существующих тестах используются неочищенные или частично очищенные антигены, которые могут давать перекрестные реакции при других инвазиях, таких как цистицеркоз или шистосомоз.

Дифференциальная диагностика. Гидатидные эхинококковые кисты обычно можно отличить от доброкачественных кист печени при УЗИ по наличию либо внутренних структур, либо гидатидного песка. Бактериальные абсцессы печени отличаются по плотности от водянистой кистозной жидкости, характерной для эхинококковых кист, однако эхинококкоз может осложняться вторичной бактериальной инфекцией. Альвеолярный эхинококкоз нередко принимают за печеночноклеточный рак или

цирроз. Проявления альвеолярного эхинококкоза порой заставляют предполагать рак поджелудочной железы, метастазы в печень или холангит.

Лечение. Эхинококкоз — по-прежнему преимущественно хирургическое заболевание. Открытые операции по поводу гидатидного эхинококкоза были быстро вытеснены методом PAIR — чрескожной аспирацией под контролем УЗИ или КТ, введением гипертонического солевого раствора или другого вещества, убивающего сколексы, и повторной аспирацией через 15 мин. Частота диссеминации сколексов при описанном вмешательстве оказалась неожиданно низкой, тем не менее по-прежнему рекомендуется профилактический прием альбендазола. Метод PAIR подходит для удаления небольших простых кист печени, однако с его помощью удавалось устранять и более крупные и сложные кисты, кисты легких и почек. Если содержимое кисты окрашено желчью, раствор, убивающий сколексы, вводить нельзя из-за высокого риска интоксикации.

При традиционном способе операции внутренняя стенка кисты (ламеллярный и герминативный слои) легко отделяется от фиброзного слоя; необходимо удалить только данные внутренние слои. Затем полость стерилизуется и либо закрывается, либо заполняется сальником. Манипуляции необходимо выполнять очень осторожно, чтобы не допустить утечки содержимого кисты, поскольку в этой жидкости содержатся жизнеспособные протосколексы, каждый из которых способен образовывать вторичные кисты в любом месте, в котором осядет. Утечка жидкости из кисты вследствие операции, спонтанного разрыва или травмы также чревата анафилактическим шоком.

Если возбудитель — *E. granulosus* и кисты невозможно удалить с помощью операции или метода PAIR, рекомендуется назначить альбендазол (15 мг/кг/сут внутрь в 2 приема в течение 1–6 мес.; максимальная суточная доза 800 мг). Положительных результатов удается добиться у 40–60% больных. Побочные эффекты альбендазола незначительны: в основном, это легкие желудочно-кишечные расстройства и увеличение активности трансаминаз при длительном приеме. Выраженная воспалительная реакция на медикаментозное лечение встречается не так часто, как при цистицеркозе, поэтому глюкокортикоиды показаны только больным с аллергическими реакциями. УЗ-признаки успешного лечения следующие: форма кисты меняется с шаровидной на эллиптическую или уплощенную, эхогенность кисты постепенно растет, а мембрана отделяется от капсулы (симптом «плавающей лилии»). Дополнительные КТ-критерии: сокращение диаметра и увеличение плотности жидкости кисты до плотности окружающих тканей.

Альвеолярный эхинококкоз часто оказывается неизлечимым, однако на ранних стадиях излечения можно добиться радикальной операцией, такой как резекция печени или лобэктомия. Альбендазол замедляет прогрессирование альвеолярного эхинококкоза, однако при любой возможности показано удаление инвазионной ткани.

Прогноз. На результативность медикаментозного лечения можно надеяться при непродолжительном существовании кисты (менее 2 лет), малом количестве зародышей внутри и небольшом ее размере. Локализация кисты обычно неважна, хотя кисты, находящиеся в костях, слабо поддаются медикаментозному лечению. Даже при успешном хирургическом удалении *E. granulosus* смертность за 10 лет с момента постановки диагноза в среднем составляет 92%.

Профилактика. Меры по прерыванию передачи возбудителя включают, прежде всего, тщательное мытье рук, избегание контактов с собаками в эндемичных районах, кипячение или фильтрование воды во время отдыха на природе, надлежащее захоронение трупов животных и адекватный санитарный контроль за мясом. Необходим строгий контроль за надлежащим захоронением отходов скотобоен, чтобы собаки и дикие плотоядные не имели доступа к внутренностям. Оправданы также борьба с дикими собаками или их лечение, а также регулярное назначение празиквантеля домашним и рабочим собакам в эндемичных районах.

Литература

Akhan O., Ozmen M. N. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts. Eur J Radiol 1999; 32: 76–85.

Kammerer W. S., Schantz P. M. Echinococcal disease. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 605–18.

Khuroo M. S., Wani N. A., Javid G. et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. N Engl J Med 1997; 337: 881–7.

Venkatesan P. Albendazole. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 145–7.

WHO Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bull World Health Org 1996; 74: 231–42.

Раздел 14
Профилактические мероприятия

Глава 350
Иммунизация

Джордже Питер (Georges Peter)

Иммунизация — в высшей степени успешный и очень экономически оправданный способ предупреждения инфекционных болезней, а также одно из выдающихся достижений общественного здравоохранения и педиатрии. Во второй половине XX в. в США и других странах благодаря всеобщей иммунизации детей заболеваемость некогда широко распространенными инфекционными болезнями значительно снизилась. Программы здравоохранения, основанные на вакцинации, привели к эрадикации оспы, элиминации диких штаммов вируса полиомиелита на американском континенте (вероятно, и во всем мире в ближайшем будущем) и сокращению в США более чем на 95% системных инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b. В США почти элиминированы врожденная краснуха, столбняк и дифтерия, а заболеваемость краснухой и корью уменьшилась до рекордно низкого уровня.

В календарь прививок США входят вакцины против 11 болезней: дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь, эпидемический паротит, краснуха, инфекция, вызываемая *Haemophilus influenzae* типа b, пневмококковая инфекция, гепатит B и инфекции, вызываемые вирусом varicella-zoster. Некоторые группы детей также рекомендуется вакцинировать против гепатита A и гриппа.

Определения и основные принципы

Вакцинация представляет собой введение вакцины или *анатоксина* (обезвреженного токсина) для предупреждения инфекции. *Иммунизация* — это процесс искусственного формирования иммунитета с помощью либо вакцинации (*активная иммунизация*), либо введения антител (*пассивная иммунизация*). Активная иммунизация подразумевает стимуляцию иммунной системы для образования антител и клеточного иммунного ответа, которые защищают против возбудителя инфекции. Пассивная иммунизация обеспечивает временную защиту путем введения экзогенно образованных антител, таких как иммуноглобулин. Пассивная иммунизация встречается и в природе — трансплацентарная передача антител плоду, которые предохраняют от многих инфекционных болезней в течение первых месяцев жизни.

К иммунобиологическим препаратам относятся вакцины, анатоксины, антитоксины и иммуноглобулины, полученные от людей или животных (табл. 350.1). В США лицензировано более 50 иммунобиологических препаратов. В наши дни иммуноглобулины для пассивной иммунизации могут изготавливаться из моноклональных антител. Большинство иммунобиологических препаратов содержит консерванты, стабилизаторы, антибиотики, адъюванты и жидкость для разведения (табл. 350.2).

Современные подходы к активной иммунизации следующие: 1) использование живых аттенуированных возбудителей и 2) использование инактивированных возбудителей, их антигенов, обезвреженных экзотоксинов или специфических рекомбинантных белков (пример — вакцина против гепатита B). При многих инфекциях, например полиомиелите и брюшном тифе, используются оба подхода. Аттенуированные вакцины с большей вероятностью, чем убитые вакцины, индуцируют иммунный ответ, подобный таковому на естественную инфекцию. Инактивированные или убитые вакцины содержат: цельные микроорганизмы (вакцины против коклюша и гепатита A); экзотоксины, лишенные токсических свойств (столбнячный и дифтерийный анатоксины); очищенные белковые антигены (субъединичная коклюшная вакцина и вакцина против гепатита B); полисахариды (менингококковая вакцина, содержащая капсуль-

Таблица 350.1

Препараты для иммунизации

Препарат	Определение
Вакцина	Препарат, содержащий инактивированный возбудитель, компоненты возбудителя, отдельные антигены или живой аттенуированный возбудитель, чтобы вызвать специфический ответ, направленный на инактивацию, разрушение или подавление возбудителя
Анатоксин	Измененный бактериальный экзотоксин, который утратил токсичность, но сохранил способность стимулировать образование антител
Иммуноглобулин	Раствор, содержащий антитела, который получают посредством холодного этанольного фракционирования плазмы множества доноров. Иммуноглобулин преимущественно используется для поддержания иммунитета при иммунодефицитах и для пассивной иммунизации. Выпускается в виде препаратов для внутримышечного и внутривенного введения
Антитоксин	Антитела, полученные из сыворотки человека или животных после стимуляции специфическими антигенами, используются для создания пассивного иммунитета

Таблица 350.2

Компоненты вакцин

Компонент	Назначение и примеры
Консерванты, стабилизаторы, антибиотики	Подавляют или предотвращают рост бактерий или стабилизируют антиген. Используются такие вещества, как ртутные препараты или антибиотики. Возможные аллергические реакции на любой из данных компонентов
Адъюванты	Соли алюминия усиливают иммунный ответ. Их добавляют в анатоксины и некоторые вакцины (например, против гепатита В)
Жидкость для разведения	Стерильная вода, физиологический раствор или более сложные жидкости, полученные из питательной среды или биологической системы, в которой производился иммунный препарат (например, антигены яйца, ингредиенты среды для выращивания клеток, сывороточные белки)

ные полисахариды); капсульные полисахариды, соединенные с белковым носителем (конъюгированная пневмококковая вакцина и конъюгированная вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b); компоненты возбудителя (субъединичная вакцина против гриппа).

Микробы живых вакцин размножаются в организме вакцинированного до тех пор, пока не будет достигнут желаемый иммунный ответ, сходный с тем, который развивается при природной инфекции. Таким образом, аттенуированные вирусные вакцины (например, против кори, краснухи и эпидемического паротита) после однократного введения, скорее всего, обеспечат пожизненную защиту. Инактивированные и убитые вакцины менее антигенны, поэтому для поддержания протективного иммунитета необходима ревакцинация.

Детерминанты иммунного ответа. Ответы индивидуумов на одну и ту же вакцину неодинаковы, поскольку иммунный ответ на определенные антигены детерминирован генетически. Чрезвычайный полиморфизм HLA у людей приводит к тому, что у разных индивидуумов распознаются различные эпитопы комплексного белкового антигена. Чтобы вакцинация населения была результативной, вакцина должна содержать эпитопы, которые подвергаются переработке и связываются с продуктом, по меньшей мере, одного аллеля HLA у большинства людей.

Природа и величина ответа на вакцины и анатоксины определяется многими факторами, включая химическое и физическое состояние антигена, путь введения, скорость катаболизма антигена, факторы макроорганизма (например, возраст, питательный статус, пол, наличие антител к вводимому антигену), а также генетические детерминанты макроорганизма. Возрастные различия в иммунном ответе имеют крайне важное значение в календаре прививок детей младшего возраста. Высокая концентрация материнских антител в первые месяцы жизни и относительная незрелость иммунной системы ухудшают первичный иммунный ответ на некоторые вакцины.

Другой важный фактор иммунного ответа — путь введения. Вакцины, которые вводятся парентерально, могут не вызвать образования секреторного IgA, в то время как перорально вводимые вакцины вызывают его. Иммуногенность некоторых

вакцин при неправильном введении снижается. Например, при подкожном введении вакцины против гепатита В в жировую ткань ягодиц взрослых, а не в дельтовидную мышцу частота сероконверсии существенно ниже.

Иммунный ответ на антигены вакцин. Антитела, образующиеся в ответ на компоненты вакцин, могут принадлежать к любому классу иммуноглобулинов. К важным протективным антителам относятся такие, которые инактивируют растворимые токсичные продукты бактерий (антитоксины), облегчают фагоцитоз и внутриклеточное переваривание бактерий (опсонины), взаимодействуют с компонентами комплемента, повреждающими мембрану бактерий с последующим лизисом бактерий (лизины), препятствуют размножению вируса (нейтрализующие антитела) и взаимодействуют с поверхностными компонентами бактерий, чтобы нарушить адгезию к слизистым оболочкам (антиадгезины). Антитела действуют как сами по себе, так и в сочетании с другими компонентами иммунной системы. Антитела принимают участие в непосредственной нейтрализации токсина (например, дифтерийного), опсонизации вируса (например, вируса полиомиелита); запускают систему комплемента или действуют комбинированно с ней и способствуют фагоцитозу (например, пневмококков), реагируют с неактивированными лимфоцитами, чтобы стимулировать фагоцитоз, активируют макрофаги, чтобы стимулировать фагоцитоз.

Многие структурные компоненты микроорганизмов и экзотоксинов антигенны. Для развития иммунного ответа на большинство антигенов требуется взаимодействие В- и Т-лимфоцитов, поэтому такие антигены называются Т(тимус)-зависимыми. Однако некоторые антигены вызывают пролиферацию В-лимфоцитов и образование антител без помощи Т-лимфоцитов, поэтому их называют Т-независимыми. В отличие от Т-зависимых антигенов, многие из Т-независимых антигенов слабо иммуногенны у детей до 2 лет. Поскольку многие очищенные полисахариды представляют собой Т-независимые антигены, вакцины, состоящие из таких антигенов, часто неэффективны у детей младшего возраста. Примеры включают вакцины I поколения против *Haemophilus influenzae* типа b и пневмококковые вакцины. Тем не менее после конъюгации с белком полисахарид может приобрести антигенные свойства белка и, следовательно, свойства Т-зависимого антигена, в том числе высокую иммуногенность у грудных детей. Данное явление стало отправной точкой для разработки конъюгированных вакцин против *Haemophilus influenzae* типа b и пневмококка. Кроме того, созданы конъюгированные менингококковые вакцины, которые можно приобрести в нескольких странах, включая Великобританию и Канаду.

Для индукции Т-зависимого образования антител вначале необходимо активировать Т-хелперы (CD4-лимфоциты). Это происходит посредством представления антигена мононуклеарными фагоцитами или дендритными клетками; данный процесс облегчается адъювантами. Представление антигена запускает секрецию каскада медиаторов, называемых цитокинами, которые стимулируют созревание наивных Т-хелперов и передачу информации между лейкоцитами. Для регуляции иммунного ответа используются интерлейкины.

В случае первичного ответа на антиген вакцины проходит несколько дней, прежде чем удается зарегистрировать гуморальный и клеточный иммунный ответ. Антитела в сыворотке крови обычно выявляются через 7–10 дней после вакцинации и позднее. Класс иммуноглобулинов, вырабатываемых в ответ на антиген, меняется со временем и зависит от типа антигена. Первоначально обычно появляются антитела IgM, последующие антитела обычно принадлежат к классу IgG. Ранние антитела IgM и IgG секретируются В-лимфоцитами в ответ на Т-зависимые антигены. Антитела IgM обнаруживаются первыми; они связывают комплемент, а также облегчают лизис и фагоцитоз микроорганизмов. Титр антител IgM снижается, а IgG нарастает в течение 2 нед. или более. Для смены синтеза IgM на преимущественный синтез IgG в В-лимфоцитах требуется кооперация с Т-лимфоцитами. Антитела IgG вырабатываются в высоких концентрациях и играют первоочередную роль в защите от инфекций. Функции данных антител включают аффинитет к микроорганизмам, нейтрализацию вирусов, преципитацию антигена и связывание комплемента.

Вирусы, входящие в состав пероральных вакцин (например, полиомиелитная и экспериментальная противогриппозная), размножаются на поверхности слизистых оболочек и вызывают местную выработку секреторного IgA в дыхательных путях, ЖКТ и др. Антитела IgA эффективно нейтрализуют вирус, связывают комплемент по альтернативному пути, препятствуют абсорбции микроорганизмов стенкой кишечника и лизируют

грамотрицательные бактерии при посредстве комплемента и лизоцима. Большинство других типов вакцин не вызывают столь мощной выработки секреторного IgA.

Повторный контакт с тем же самым Т-зависимым антигеном приводит к усиленному гуморальному и клеточному ответу. Вторичный ответ развивается быстро, обычно в течение 4–5 дней. Причиной этого служит иммунная память Т- и В-лимфоцитов. Вторичный иммунный ответ характеризуется выраженной пролиферацией В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела, и эффекторных Т-лимфоцитов. Т-независимые антигены, такие как очищенные полисахаридные вакцины, не вызывают такого усиленного вторичного иммунного ответа.

В клинической практике ответ на вакцины оценивается по концентрации специфических антител в сыворотке крови. Присутствие циркулирующих антител обычно говорит о невосприимчивости, а для некоторых вакцин (например, против столбняка, дифтерии и *Haemophilus influenzae* типа b) определена связь между титром антител и выраженностью защиты. Однако появление антител и их титры — лишь один из параметров ответа организма. Клеточный иммунитет тоже важен, однако его намного труднее оценить и определить его связь с защитой. Вторичный иммунный ответ на ревакцинацию, который служит показателем иммунной памяти, свидетельствует о непрерывности иммунитета. Следовательно, отсутствие определимых количеств антител в сыворотке крови не всегда говорит о беззащитности перед инфекций, особенно если речь идет об инфекциях с длительным инкубационным периодом, таких как гепатит В.

Стимуляция иммунной системы вакцинами, независимо от образования антител, может привести к нежелательным реакциям, особенно к аллергическим. Например, убитая вакцина против кори вызывает неполный гуморальный иммунитет и гиперчувствительность замедленного типа, в результате у некоторых детей при последующем инфицировании диким штаммом вируса возникает синдром атипичной кори (см. гл. 293).

Рекомендации по введению вакцин

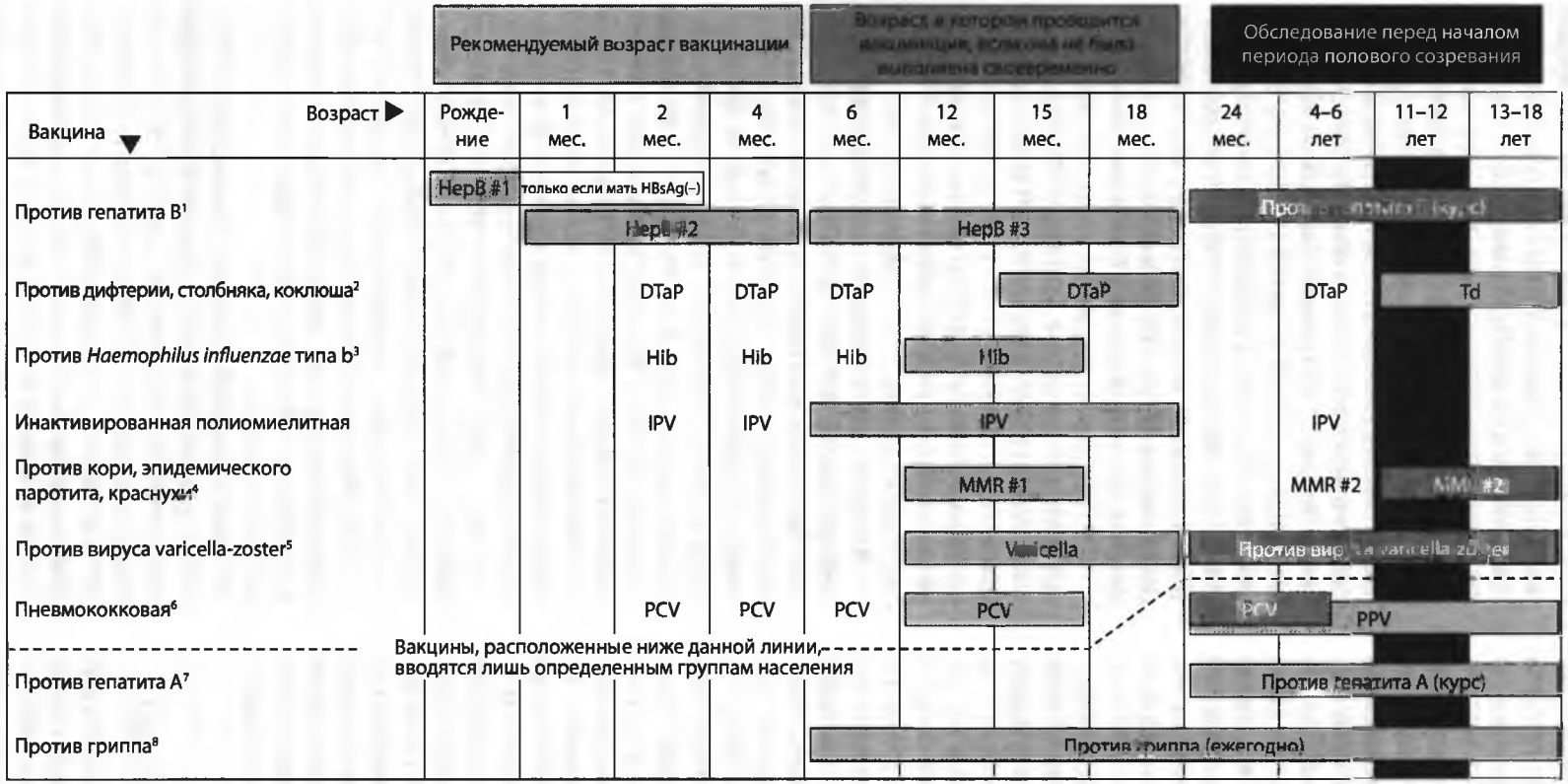
При разработке рекомендаций и графика введения вакцин учитываются многие факторы, в том числе эпидемиология заболевания, возрастная заболеваемость и смертность, иммуногенность вакцины, риск побочных реакций, рентабельность и возраст рекомендуемых профилактических осмотров. В целом вакцины для всеобщей иммунизации детей рекомендуется вводить в самом младшем возрасте, в котором имеется высокий риск заболевания и его осложнений, но одновременно ожидается развитие протективного иммунного ответа. Прочие вакцины следует применять лишь в особых обстоятельствах, таких как выезд за границу (например, брюшнотифозная вакцина), у детей с высоким риском тяжелых инфекций (например, полисахаридная пневмококковая вакцина у детей с серповидноклеточной анемией) и после контакта с возбудителем (например, вакцина против бешенства у детей, укушенных предположительно бешеным животным).

В США рекомендации по иммунизации детей вырабатываются двумя органами: Консультативный совет по иммунизации (ACIP) Центра по контролю заболеваемости (CDC) и Комитет по инфекционным болезням AAП. Эти органы вместе с Американской академией семейной медицины (AAFP) ежегодно публикуют календарь прививок.

Вакцины для всеобщей иммунизации детей и подростков. Все дети должны быть вакцинированы против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, эпидемического паротита, краснухи, *Haemophilus influenzae* типа b, *Streptococcus pneumoniae*, гепатита В и вируса varicell-zoster, если нет противопоказаний (рис. 350.1). Календарь прививок за 2002 г. требовал выполнения к 18 мес. жизни 16–20 инъекций за 4–5 посещений. Однако в ближайшем будущем ожидается внедрение новых комбинированных вакцин, которые снизят число инъекций при всеобщей иммунизации.

Если у матери обнаружен HBsAg, первую дозу вакцины против гепатита В необходимо ввести ребенку сразу после родов, чтобы надежно защитить его от вертикальной передачи вируса (см. т. 4, гл. 500). Все дети должны получить первую дозу вскоре после родов до выписки из роддома, но если у матери нет HBsAg, вакцину можно ввести в первые 2 мес. жизни.

Для иммунизации против полиомиелита в США сейчас рекомендуется использовать инактивированную полиомиелитную вакцину (IPV), так как живая вакцина (OPV) может вызвать паралитическую форму полиомиелита. Схема введения инактивированной и живой полиомиелитных вакцин одинакова: в 2, 4, 6–18 мес. и 4–6 лет. Живую вакцину, по возможности, рекомендуется вводить



На данной схеме показан рекомендуемый возраст для планового введения вакцин, лицензированных для применения у детей на 1-е декабря 2002 г. Любая доза, которая не была введена в рекомендуемом возрасте, должна быть по возможности введена при последующем посещении врача.

— обозначение возрастных групп, в которых оправдано применение вакцин, не введенных вовремя. В течение года могут быть лицензированы и рекомендованы дополнительные вакцины. Могут использоваться лицензированные комбинированные вакцины, если показан любой компонент из комбинации и остальные компоненты не противопоказаны. За более подробными рекомендациями обращайтесь к инструкции производителя, вложенной в упаковку. Утверждено Консультативным советом по иммунизации (www.cdc.gov/nip/acip), ААП (www.aap.org) и Американской академией семейных врачей (www.aafp.org).

[1] **Вакцина против гепатита B (HepB).** Все дети должны получить первую дозу вакцины вскоре после рождения; если у матери отсутствует HBsAg, первую дозу можно ввести до 2-месячного возраста. Для вакцинации новорожденных можно применять лишь моновалентную вакцину. Для завершения вакцинации можно использовать как моновалентную, так и комбинированную вакцину. Если ребенок получил первую дозу при рождении, ему можно ввести еще 3 дозы. Вторую дозу вводят не ранее чем через 4 нед. после первой; комбинированные вакцины нельзя вводить ранее 6-недельного возраста. Третью дозу вводят не ранее чем через 16 нед. после первой дозы и не ранее чем через 8 нед. после второй дозы. Последнюю дозу (третью или четвертую) вводят не ранее чем в 6-месячном возрасте.

Если у матери обнаружен HBsA, ребенок должен получить вакцину против гепатита B и 0,5 мл иммуноглобулина против гепатита B в первые 12 ч жизни. Вторую дозу вакцины рекомендуется ввести в 1–2 мес. Последнюю дозу нельзя вводить до возраста 6 мес. В 9–15 мес. детей исследуют на HBsAg и антитела к нему.

Если неизвестно, есть ли у матери HBsA, ребенку вводят вакцину против гепатита B в первые 12 ч жизни. Кровь матери немедленно исследуют на HBsAg. Если HBsAg обнаружен, ребенку необходимо как можно скорее ввести иммуноглобулин против гепатита B (не позднее чем в возрасте 1 нед.). Вторую дозу вакцины рекомендуется ввести в 1–2 мес. Последнюю дозу нельзя вводить до возраста 6 мес.

[2] **Дифтерийный и столбнячный анатоксины и субъединичный коклюшный компонент (DTaP).** Четвертую дозу DTaP можно вводить начиная с 12 мес., если с момента введения третьей дозы прошло 6 мес. и родители, скорее всего, не явятся для вакцинации ребенка в 15–18 мес. *Дифтерийный и столбнячный анатоксины* (*Td*) рекомендуется вводить в возрасте 11–12 лет, если с последнего введения дифтерийного и столбнячного анатоксина прошло не менее 5 лет. В последующем рекомендуется ревакцинация Td каждые 10 лет.

[3] **Конъюгированная вакцина против** Haemophilus Influenzae **типа b (Hib).** Для применения у грудных детей лицензированы три конъюгированные вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b. Если в 2 и 4 мес. вводилась PedvaxHIB® или ComVax® (Merck), введения еще одной дозы в 6 мес. не требуется. Комбинированные вакцины DTaP/Hib нельзя использовать для первичной иммунизации в 2, 4 и 6 мес., но можно применять для ревакцинации после любых вакцин против *Haemophilus influenzae* типа b.

[4] **Вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR).** Вторую дозу MMR рекомендуется вводить в 4–6 лет, однако ее можно вводить при любом посещении врача, если от введения первой дозы прошло не менее 4 нед. и обе дозы вводятся не ранее чем в 12 мес. Если ребенок не получил второй дозы своевременно, ее вводят в 11–12 лет.

[5] **Вакцина против вируса varicella-zoster.** Восприимчивым детям (т. е. тем, у кого нет надежных анамнестических сведений о перенесенной ветряной оспе) вакцину рекомендуется вводить при любом посещении врача начиная с 12 мес. Восприимчивым детям 13 лет и старше вводят две дозы с интервалом не менее 4 нед.

[6] **Пневмококковая вакцина.** *Гептавалентная конъюгированная пневмококковая вакцина* (*PCV*) рекомендована всем детям от 2 до 23 мес. Ее также рекомендуется вводить определенным группам детей 24–59 мес. *Пневмококковая полисахаридная вакцина* (*PPV*) рекомендована в качестве дополнения к PCV в группах риска. См. MMWR 2000; 49(RR-9): 1–38.

[7] **Вакцина против гепатита A.** Рекомендуется детям и подросткам, проживающим в определенных штатах и регионах, а также для групп риска (проконсультируйтесь с местными органами здравоохранения). Детей и подростков из указанных штатов, регионов и групп риска, не иммунизированных против гепатита A, можно вакцинировать при любом обращении к врачу. Вводят две дозы с интервалом не менее 6 мес. См. MMWR 1999; 48(RR-12): 1–37.

[8] **Вакцина против гриппа.** Данную вакцину рекомендуется ежегодно вводить детям с определенными факторами риска начиная с 6 мес. К упомянутым факторам риска относятся бронхиальная астма, болезни сердца, серповидноклеточная анемия, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, совместное проживание с лицом из группы риска и др. (см. MMWR 2002; 51 (RR-3): 1–31). Вакцину против гриппа можно также вводить всем желающим. Кроме того, необходимо поощрять вакцинацию здоровых детей от 6 до 23 мес., поскольку в данной возрастной группе существенно повышен риск госпитализации в связи с гриппом. У детей 12 лет и моложе доза вакцины зависит от возраста (0,25 мл в 6–35 мес.; 0,5 мл начиная с 3 лет). Детям 8 лет и моложе, которые вакцинируются от гриппа впервые, вводят 2 дозы с интервалом не менее 4 нед.

Схема иммунизации ежегодно обновляется.

Рис. 350.1. Рекомендуемая схема вакцинации детей и подростков (США, 2003 г.)

невакцинированным детям, которые будут в течение 4 нед. путешествовать по стране, где заболеваемость полиомиелитом высока. Живая полиомиелитная вакцина остается средством выбора для искоренения полиомиелита, и ее рекомендуется применять в районах с непрерывной или недавней циркуляцией вируса дикого типа, в развивающихся странах (живая вакцина дешевле, чем инактивированная), а также в местностях, где не соблюдаются санитарные нормы, что требует создания из слизистых оболочек оптимального барьера для дикого типа вируса.

В настоящее время субъединичная бесклеточная коклюшная вакцина в сочетании с дифтерийным и столбнячным анатоксином (DTaP) служит для иммунизации против коклюша в США и многих странах Европы. Цельноклеточную коклюшную вакцину более невозможно достать в США, однако она все еще применяется во многих странах, в том числе Великобритании и развивающихся странах. Комбинация столбнячного и дифтерийного анатоксинов для взрослых (Td) содержит меньшую дозу дифтерийного анатоксина и рекомендуется для первичной вакцинации и ревакцинации после 7-го дня жизни. Первую ревакцинацию Td рекомендуется проводить в 11–12 лет, а затем — каждые 10 лет.

Семивалентная полисахаридная конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV-7) рекомендуется для всеобщей иммунизации детей 2–23 мес.; вводят четыре дозы в 2, 4, 6 и 12–15 мес. Данная вакцина также рекомендована неиммунизированным детям 24–59 мес. с высоким риском системной пневмококковой инфекции (страдающим серповидноклеточной анемией, аспленизмом, ВИЧ-инфекцией).

Вторую дозу вакцины против кори (входит в состав вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи) следует ввести до поступления в школу в 4–6 лет.

Вакцинацию против вируса varicella-zoster рекомендуется начать в 12 мес., а для более старших детей — до 12 лет включительно, если они не были иммунизированы ранее и нет надежных свидетельств о перенесенной ветряной оспе в анамнезе.

Необходимо способствовать ежегодной вакцинации детей 6–23 мес. против гриппа, если она осуществима. Вакцинация также рекомендуется контактирующим с такими детьми, тем, кто ухаживает за престарелыми или больными вне дома и, особенно, кто контактирует с детьми до 6 мес. Противогриппозная вакцина детям до 6 мес. не показана из-за малой иммуногенности. У детей от рождения до 23 мес. повышен риск госпитализации, связанной с гриппом. В ближайшем будущем иммунизация против гриппа возможно будет рекомендована всем детям младшего возраста.

Вакцинация против гепатита А показана детям 24 мес. в странах и регионах с высокой заболеваемостью. Вакцинация состоит из двух введений, вторую дозу вводят через 6–12 мес. после первой.

Чтобы улучшить охват вакцинацией подростков, утвержден профилактический осмотр в 11–12 лет, во время которого выполняют первую ревакцинацию вакциной Td; неиммунизированным проводят вакцинацию против гепатита В и вируса varicella-zoster; вводят вторую дозу вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, если она не была введена вовремя.

Совместное введение вакцин. Большинство вакцин можно вводить одновременно — это не отражается на их действенности или безопасности. Совместное введение вакцин особенно важно для детей с незавершенной вакцинацией, чтобы закончить ее в срок. Новые комбинированные вакцины облегчают совместное применение вакцин, поскольку снижают число необходимых инъекций.

Взаимозаменяемость вакцин. Вакцины разных производителей, направленные против одной и той же инфекции, как правило, взаимозаменяемы; это касается как первичной вакцинации, так и ревакцинации. Поскольку данных о безопасности, иммуногенности и эффективности различных вакцин DTaP немного, для вакцинации против коклюша должна использоваться одна и та же вакцина, где только это возможно. Тем не менее, если конкретная вакцина DTaP, полученная недавно, неизвестна или ранее вводившаяся вакцина малодоступна, можно использовать любые лицензированные вакцины — данные обстоятельства не служат противопоказанием для вакцинации.

Слишком большой интервал между введениями вакцины. Как правило, если интервал между введениями больше рекомендуемого, это не ухудшает иммунного ответа на полный курс вакцинации. Следовательно, начало вакцинации заново или введение дополнительных доз не показаны.

Вакцины с ограниченными показаниями. К вакцинам с ограниченными показаниями для детей относятся противогриппозная, пневмокок-

ковая полисахаридная, вакцина против гепатита А, менингококковая полисахаридная, вакцина против бешенства и те вакцины, которые преимущественно вводятся при выезде за границу.

Противогриппозную вакцину вводят ежегодно осенью детям начиная с 6 мес., у которых повышен риск тяжелого течения гриппа или осложнений. Основные факторы риска включают бронхиальную астму и хронические заболевания легких (например, муковисцидоз), врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекцию, иммуносупрессивные заболевания и иммуносупрессивную терапию, серповидноклеточную анемию и лечение аспирином. Противогриппозную вакцину также целесообразно вводить детям с сахарным диабетом, другими хроническими нарушениями обмена веществ и хроническими заболеваниями почек, а также детям, выезжающим в страну, где они могут контактировать с вирусом гриппа.

Показания к пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины немногочисленны, но очень важны. Она показана детям с серповидноклеточной анемией, аспленизмом или асплением, нефротическим синдромом, почечной недостаточностью, ВИЧ-инфекцией и детям, перенесшим трансплантацию органов. Данная вакцина вводится в дополнение к обычной иммунизации семивалентной полисахаридной конъюгированной пневмококковой вакциной. Ревакцинацию проводят однократно через 3–5 лет, если риск тяжелых или частых инфекций сохраняется. Ревакцинация также показана детям, получившим первичную вакцинацию 5 лет назад и более.

Менингококковая полисахаридная четырехвалентная вакцина рекомендуется детям 2 лет и старше, у которых повышен риск инфекции. Показания включают аспленизм или асплению, недостаточность концевых компонентов комплемента или пропердина, путешествие в страны с эпидемией менингококковой инфекции, а также борьбу со вспышками (определяется должностными лицами здравоохранения). Кроме того, целесообразно вакцинировать учащихся, поступивших в колледж, особенно тех, кто будет жить в общежитиях. Учащимся и их родителям необходимо сообщить о повышенном риске менингококковой инфекции среди первокурсников колледжей, живущих в общежитиях, а также о преимуществах вакцинации. Следует добиться того, чтобы вакцину можно было получить как от своего врача, так и в органах здравоохранения колледжа или университета. В некоторых штатах вакцинация первокурсников обязательна. У прочих учащихся колледжей риск не повышен, их вакцинируют по желанию.

Выезд за границу, а следовательно, повышенный риск контакта с возбудителями заболеваний — распространенное показание для многих вакцин, которые в других случаях детям не вводятся. Для детей, проживающих в Северной Америке, иммунизация перед выездом за границу может включать вакцину против гепатита А, брюшного тифа, менингококковой инфекции, желтой лихорадки и японского энцефалита — это зависит от маршрута путешествия и сопутствующих обстоятельств (см. гл. 353). Вдобавок перед отъездом дети и подростки должны получить все рекомендованные по возрасту вакцины. В некоторых странах высок риск контакта с вирусом кори. Следовательно, детям и подросткам, которые получили лишь одну дозу MMR, независимо от возраста вводится вторая доза (если с момента введения первой дозы прошло не менее 4 нед.). Если маршрут включает страны, где встречаются вспышки гриппа, следует решить вопрос о вакцинации против гриппа. Въезд в некоторые страны разрешен лишь после вакцинации против желтой лихорадки.

Побочные реакции

Введение современных вакцин, которые считаются безопасными и эффективными, может сопровождаться побочными реакциями, от незначительных до угрожающих жизни. Кроме того, ни одна вакцина не может быть абсолютно надежной, поэтому случаи заболевания возможны даже после вакцинации.

Компоненты вакцин у отдельных привитых вызывают аллергические реакции. Данные компоненты включают протективные антигены; другие компоненты микроорганизмов; животные белки, введенные во время производства вакцины; антибиотики, консерванты и стабилизаторы, такие как желатин. Реакции бывают местными и системными, включая анафилактический шок и крапивницу. Причиной местных и локальных реакций служат слишком частое введение некоторых вакцин, таких как столбнячный анатоксин и антирабическая вакцина. Вероятно, реакции вызываются комплексами антиген–антитело.

Некоторые побочные реакции, однако, случайно оказываются во временной связи с вакцинаци-

ей, но не вызываются ею. Определение причины неблагоприятной реакции у конкретного ребенка может быть затруднительным. Необходимы эпидемиологические и связанные с ними исследования, чтобы убедиться в том, что частота и природа побочных реакций связаны с вакциной, кроме того, важно обеспечить научное обоснование для рекомендаций по введению вакцин. Решение об использовании вакцины включает оценку риска инфекции, благоприятного воздействия вакцинации и риска, связанного с вакцинацией. Необходима постоянная переоценка показаний к вакцинам и их безопасности. Предосторожности и противопоказания основаны на данных факторах, которые могут меняться при поступлении новых сведений. Врачи, которые проводят вакцинацию, должны быть осведомлены о показаниях, риске вакцинации, а также неправильных представлениях родителей и населения о неблагоприятных реакциях на вакцины.

Предосторожности и противопоказания

Знание противопоказаний и предосторожностей при проведении вакцинации — немаловажный аспект практического осуществления иммунизации (табл. 350.3). Предосторожность указывает на обстоятельство, при котором вакцина может быть показана, если польза для индивидуума превышает риск и последствия неблагоприятных реакций. Противопоказание, напротив, указывает на то, что вакцину вводить нельзя. Применение обоснованных противопоказаний и предосторожностей помогает минимизировать частоту побочных реакций и поддержать здоровье детей. Отказ от вакцинации из-за недостоверных противопоказаний или предосторожностей лишает ребенка выгод иммунизации и представляет собой упущенную возможность вакцинации.

Общими противопоказаниями служат анафилактический шок на предыдущую дозу вакцины и анафилактический шок на компонент вакцины, такой как белок яйца, желатин или антибиотик. Производство вирусных вакцин с использованием куриных эмбрионов или культуры фибробластов куриных эмбрионов приводит к загрязнению вакцины яичным белком. К ним относятся вакцина против кори, эпидемического паротита, гриппа и желтой лихорадки. Однако вакцины против кори и эпидемического паротита содержат незначительное количество яичного белка, поэтому при их применении у людей с аллергией на яйца риск анафилактического шока ничтожен. Кожные пробы с вакциной против кори не позволяют предсказать аллергию на вакцинацию. Аллергические реакции на вакцину против кори, эпидемического паротита и краснухи, которые связывали с яичным белком, могли быть аллергическими реакциями на желатин — стабилизатор вакцины.

Общей предосторожностью служит среднетяжелое или тяжелое острое заболевание, независимо от температуры тела. Легкие заболевания не снижают иммуногенности или безопасности вакцины. Отказ вакцинировать ребенка с незначительным острым заболеванием — это упущенная возможность, которая может серьезно ухудшить охват населения вакцинацией.

Живые вирусные вакцины (против кори, эпидемического паротита и краснухи, живая полиомиелитная и вакцина против вируса varicella-zoster) в целом противопоказаны больным с нарушенным иммунитетом, в том числе получающим высокие дозы глюкокортикоидов. Исключение — вакцина против кори, которая рекомендована ВИЧ-инфицированным без выраженной иммуносупрессии (см. гл. 322).

Из-за теоретического отрицательного действия на плод живые вирусные вакцины противопоказаны беременным. Однако непреднамеренная вакцинация не служит абсолютным показанием к прерыванию беременности, а некоторых живые вакцины (например, живая полиомиелитная, противогриппозная и вакцина против желтой лихорадки) можно вводить беременным. Противогриппозная особенно показана всем беременным, у которых II или III триместр (>14 нед. беременности) придется на сезон высокой заболеваемость гриппом (с конца ноября до марта включительно), поскольку летальность от гриппа у беременных повышена.

У некоторых людей вакцины вызывают тяжелые реакции; последующее введение той же вакцины противопоказано или должно проводиться с осторожностью. Так, дальнейшая иммунизация DTP или DTaP противопоказана при энцефалопатии, развившейся в пределах 7 дней от вакцинации DTP или DTaP. Повышение температуры тела в течение 48 ч после вакцинации до 40,5 °C или выше служит предосторожностью; дальнейшие дозы DTP или DTaP в большинстве случаев вводить можно. Тем не менее при эпидемии коклюша преимущества за-

Таблица 350.3

Противопоказания и предосторожности[1] при использовании вакцин, входящих в календарь прививок

Вакцина	Обоснованные противопоказания и предосторожности[1]	Необоснованные (вакцина может вводиться)
Общие для всех вакцин, включая DTaP (дифтерийный и столбнячный анатоксины, субъединичная коклюшная вакцина), DT (дифтерийный и столбнячный анатоксины для применения у детей), Td (дифтерийный и столбнячный анатоксины для применения у взрослых), IPV (инактивированная полиомиелитная вакцина), MMR (вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи), Hib (вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b), вакцина против гепатита A, гепатита B, вакцина против вируса varicella-zoster; PCV (конъюгированная пневмококковая вакцина), вакцина против гриппа и PPV (пневмококковая полисахаридная вакцина)	Противопоказания Тяжелые аллергические реакции (например, анафилактический шок) после введения предыдущей дозы вакцины Тяжелые аллергические реакции (например, анафилактический шок) на компонент вакцины Предосторожности Умеренно тяжелые и тяжелые острые заболевания, необязательно с повышением температуры тела	Легкие острые заболевания, в том числе с подъемом температуры тела Легкие или умеренные местные реакции (например, отек, гиперемия, болезненность), субфебрильная температура тела после введения предыдущей дозы Отсутствие предыдущего физикального обследования у ребенка, выглядящего здоровым Проведение антимикробной терапии Фаза реконвалесценции Недоношенность (исключение — вакцина против гепатита B при определенных обстоятельствах)[2] Недавний контакт с инфекционным больным Аллергия на пенициллин в анамнезе, аллергия на невакцинные препараты, аллергия у родственников, проведение проб с аллергенами, иммунотерапия
DTaP	Противопоказания Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Энцефалопатия (например, кома, снижение уровня сознания, длительные судороги) в пределах 7 дней от введения предыдущей дозы DTP или DTaP Отсрочка при прогрессирующем неврологическом заболевании, включая младенческие спазмы, неадекватно леченную эпилепсию, прогрессирующую энцефалопатию Введение DTaP до того, как неврологический статус будет объяснен, а заболевание стабилизировано Предосторожности Температура >40,5 °C менее чем через 48 ч после вакцинации предыдущей дозой DTP или DTaP Коллапс или состояние, подобное шоку (например, эпизод гипотонии со слабой реакцией на лечение) менее чем через 48 ч после вакцинации предыдущей дозой DTP или DTaP Эпилептические припадки < 3 сут после введения предыдущей дозы DTP или DTaP[3] Безутешный плач длительностью свыше 3 ч, возникший менее чем через 48 ч после вакцинации предыдущей дозой DTP или DTaP Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	Температура тела < 40,5 °C, беспокойство или легкая сонливость после введения предыдущей дозы дифтерийного анатоксина, столбнячного анатоксина, коклюшной вакцины (DTP/DTaP) Эпилептические припадки у родственников[3] Синдром внезапной детской смерти в семейном анамнезе Осложнения у родственников после введения DTP или DTaP Стабильное неврологическое заболевание (например, церебральный паралич; умственная отсталость; полное отсутствие судорог на фоне лечения эпилепсии)
DT, Td	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Предосторожности Синдром Гийена–Барре, развившийся менее чем через 6 нед. после введения предыдущей дозы вакцины, содержащей столбнячный анатоксин Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	—

Продолжение табл. 350-3

Вакцина	Обоснованные противопоказания и предосторожности[1]	Необоснованные (вакцина может вводиться)
Инактивированная полиомиелитная вакцина	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Предосторожности Беременность Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	—
MMR4	Противопоказания Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Беременность Тяжелый иммунодефицит (например, гемобластозы или солидные опухоли, врожденные иммунодефициты, длительная иммуносупрессивная терапия[5], тяжелая ВИЧ-инфекция с клиническими проявлениями) Предосторожности Недавнее (<11 мес.) введение компонента крови, содержащего антитела (конкретный интервал зависит от компонента)[7] Тромбоцитопения или тромбоцитопеническая пурпура в анамнезе Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	Положительная проба Манту Одновременное проведение пробы Манту[6] Кормление грудью Беременность у матери реципиента или другой женщины, с которой имеется тесный контакт Реципиент — женщина детородного возраста Иммунодефицит у родственника или лица, находящегося в тесном контакте Бессимптомная ВИЧ-инфекция или ВИЧ-инфекция с легкими проявлениями Аллергия на куриные яйца
Вакцина против *Haemophilus influenzae* типа b	Противопоказания Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Возраст <6 нед. Предосторожность Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	—
Вакцина против гепатита B	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Предосторожности Масса тела ребенка <2,000 г[2] Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	Беременность Аутоиммунные болезни (например, СКВ, ревматоидный артрит)
Вакцина против гепатита A	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Предосторожности Беременность Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	—
Вакцина против вируса varicella-zoster[4]	Противопоказания Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины Выраженное угнетение клеточного иммунитета Беременность Предосторожности Недавнее (<11 мес.) введение компонента крови, содержащего антитела (конкретный интервал зависит от компонента)[8] Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	Беременность у матери реципиента или другой женщины, с которой имеется тесный контакт Иммунодефицит у родственника или лица, находящегося в тесном контакте Бессимптомная ВИЧ-инфекция или ВИЧ-инфекция с легкими проявлениями Гуморальный иммунодефицит (например, агаммаглобулинемия)

Продолжение табл. 350.3

Вакцина	Обоснованные противопоказания и предосторожности[1]	Необоснованные (вакцина может вводиться)
Конъюгированная пневмококковая вакцина	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Предосторожность Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	—
Вакцина против гриппа	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины, в том числе на яичный белок Предосторожность Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	Нетяжелая (например, контактная) аллергия на латекс или тиомерсал Одновременный прием кумадина или аминофиллина
Пневмококковая полисахаридная вакцина	Противопоказание Тяжелая аллергическая реакция после введения предыдущей дозы вакцины или аллергия на компонент вакцины Предосторожность Умеренно тяжелое или тяжелое острое заболевание, необязательно с подъемом температуры тела	—

Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 2002; 51 (RR–2): 1–35.

[1] Необходимо внимательно узучать предосторожностей и взвешивать риск и пользу от применения конкретной вакцины в данных обстоятельствах. Если предполагается, что риск перевешивает пользу, вакцину вводить не следует. Если предполагается, что польза перевешивает риск, вакцину следует ввести. Вопрос о введении DTaP детям с доказанным или предполагаемым неврологическим заболеванием решается индивидуально.

[2] У детей с массой тела менее 2000 г вакцинацию против гепатита В откладывают, если доказано, что у матери на момент родов отсутствовал поверхностный антиген вируса (HBsAg). Вакцинацию можно начать в хронологическом возрасте 1 мес. Если антиген HBsAg у матери выявлен, то ребенку независимо от массы тела необходимо как можно скорее ввести иммуноглобулин и вакцину против гепатита В. Подробности в тексте.

[3] Если в анамнезе у ребенка или семейном анамнезе имеются эпилептические припадки, то при введении DTaP дают ацетаминофен или другой жаропонижающий препарат. В течение суток после вакцинации жаропонижающий препарат принимают каждые 4–6 ч, чтобы снизить вероятность поствакцинальной лихорадки (American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: 2000 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. / *L. K. Pickering* (ed.). — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000).

[4] MMR и вакцину против вируса varicella-zoster можно вводить в один день; если этого не произошло, интервал между введением данных вакцин должен составлять не менее 28 дней.

[5] Считается, что значительная иммуносупрессия развивается при приеме 2 мг/кг или 20 мг/сут преднизона или эквивалентного препарата в течение 2 нед. и более.

[6] После вакцинации против кори на короткое время снижается реактивность к туберкулину. Если вводится вакцина, содержащая противокоревой компонент, пробу Манту можно провести в тот же день или на следующий, в противном случае проведение пробы Манту следует отложить минимум на 4 нед. В неотложных случаях пробу Манту проводят в любое время после вакцинации против кори, однако при этом необходимо учитывать, что реакция на туберкулин будет выражена слабее.

[7] Подробности в тексте.

[8] Если через 7–25 дней после вакцинации появляется характерная для вируса varicella-zoster сыпь, вакцинированный должен избегать непосредственного контакта с лицами со сниженным иммунитетом до тех пор, пока сыпь не исчезнет.

вершенного курса иммунизации могут превысить риск рецидива тяжелой лихорадочной реакции, вызванной коклюшным компонентом вакцины, последствия которой неизвестны.

Вакцинация в особых случаях

В показаниях к вакцинации также учитываются иммунный статус ребенка и контакт с инфекцией. Следовательно, в определенных обстоятельствах рекомендации по иммунизации могут отличаться от таковых для большинства остальных детей.

Иммунодефицит. Рекомендации по введению вакцин меняются в зависимости от степени и причины иммунодефицита, риска контакта с возбудителем и типа вакцины (табл. 350.4). Особые рекомендации для ВИЧ-инфицированных детей приведены на рис. 322.2. При клинически значимом

Таблица 350.4

Иммунизация детей с нарушенным иммунитетом

Вакцина	Обычное применение (при нормальном иммунитете)	ВИЧ-инфекция/ СПИД	Тяжелый иммунодефицит, не связанный с ВИЧ-инфекцией[1,2]	Аспления, аспленизм	Почечная недостаточность	Сахарный диабет
Обычная иммунизация грудных детей						
DTaP (DT/T/Td)	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Против гепатита B	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Hib	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
IPV	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
MMR (MR/M/R)	Рекомендуется	Рекомендуется/ Индивидуально[3]	**Противопоказана**	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Пневмококковая (PCV7)	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Против вируса varicella-zoster	Рекомендуется	Индивидуально[4]	**См. примечания**[5]	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Другие вакцины для иммунизации детей						
Против гепатита A	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Против гриппа	По показаниям	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Пневмококковая (PPV23)[6]	По показаниям	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
*Живые вакцины, не входящие в календарь прививок**						
БЦЖ	По показаниям	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	По показаниям
Против брюшного тифа, Ty21a	По показаниям	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	По показаниям
Против вируса осповакцины	По показаниям	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	По показаниям
Против желтой лихорадки[7]	По показаниям	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	**Противопоказана**	По показаниям
Убитые/инактивированные вакцины, не входящие в календарь прививок						
Против сибирской язвы	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Против чумы	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Антирабическая	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
Инактивированная брюшнотифозная	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulino in persons with altered immunocompetence. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1993; 42(RR–4): 1–18.

[1] Тяжелая иммуносупрессия может быть результатом врожденного иммунодефицита, ВИЧ-инфекции, лейкозов, лимфом, апластической анемии, диссеминированной злокачественной опухоли, а также химиотерапии алкилирующими цитостатиками или антиметаболитами, облучения или введения больших доз глюкокортикоидов.

[2] Живые вакцины противопоказаны реципиентам внутренних органов и больным, получающим длительную иммуносупрессивную терапию.

[3] Вакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR) рекомендуется всем детям с *бессимптомной* ВИЧ-инфекцией, у которых отсутствует тяжелая иммуносупрессия и имеются показания к вакцинации против кори. Вопрос о введении вакцины необходимо решать также у всех детей с *ВИЧ-инфекцией, проявляющейся клинически*, у которых нет тяжелой иммуносупрессии и иммунитета к кори (см. гл. 322).

[4] Всем детям с *бессимптомной* ВИЧ-инфекцией или легкими симптомами этой инфекции, которые относятся к CDC классу N1 или A1 и у которых возрастное содержание Т-лимфоцитов ≥ 25 %, показано введение двух доз вакцины против вируса varicella-zoster с интервалом в 3 мес.

[5] Применение вакцины против вируса varicella-zoster не лицензировано у больных с любыми онкологическими заболеваниями, включая дискразии клеток крови, лейкозы, лимфомы всех типов и другие злокачественные опухоли, поражающие костный мозг или лимфатическую систему. Вакцину против вируса varicella-zoster нельзя вводить больным с клеточными иммунодефицитами, однако лиц со сниженным клеточным иммунитетом вакцинировать можно. Существуют экспериментальные протоколы использования вакцины против вируса varicella-zoster у больных острым лимфобластным лейкозом. Вакцина против вируса varicella-zoster противопоказана, если у родственников первой степени родства имеется врожденный или наследственный иммунодефицит (за исключением тех случаев, когда состоятельность иммунитета у ребенка, которому предполагается ввести вакцину. доказана клинически или подтверждена лабораторно). Вакцина против вируса varicella-zoster противопоказана больным, получающим иммуносупрессивную терапию (за исключением детей с острым лимфобластным лейкозом в состоянии ремиссии, что упоминалось выше), в том числе глюкокортикоиды системно (> 2 мг/кг или 20 мг/сут преднизона или эквивалентная доза).

[6] Дети, получившие полный курс вакцинации PCV7 до 2-летнего возраста и входящие в группу риска, которой рекомендуется ввести уже PPV23, должны получить одну дозу PPV23 в возрасте 2 лет (через 22 мес. после последней дозы PCV7). К данной группе риска относятся дети с серповидноклеточной анемией, функциональным аспленизмом, аспленией, ВИЧ-инфекцией, хроническими заболеваниями и заболеваниями, снижающими иммунитет.

[7] Вакцинация против желтой лихорадки показана, если невозможно избежать контакта с ее возбудителем.

иммунодефиците, как правило, противопоказаны живые бактериальные (например, пероральная брюшнотифозная) и вирусные вакцины (например, против кори, эпидемического паротита и краснухи, вакцины против вируса varicella-zoster и ротавирусов). Исключение составляет иммунизация ВИЧ-инфицированных детей без выраженной иммуносупрессии вакциной против кори, эпидемического паротита и краснухи, а также вакциной против вируса varicella-zoster (см. гл. 322). Согласно экспериментальному протоколу, дети и подростки с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии могут получать вакцину против вируса varicella-zoster под наблюдением персонала стационарного лечебного учреждения, если получено информированное согласие. В этих обстоятельствах производитель предоставляет вакцину бесплатно. Живая полиомиелитная вакцина противопоказана лицам, которые ухаживают за больными с нарушениями иммунитета, из-за возможного развития у последних паралитической формы полиомиелита.

Лицам, которые проживают вместе с больными с нарушениями иммунитета, показана вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции в соответствующем возрасте, чтобы предотвратить распространение данных инфекций среди упомянутых больных высокого риска. Несмотря на то что в США БЦЖ противопоказана ВИЧ-инфицированным детям, ВОЗ рекомендует прививать ею бессимптомных ВИЧ-инфицированных детей, которые проживают в местности с высокой заболеваемостью туберкулезом.

Необходима осторожность при назначении живых вирусных вакцин детям, получающим глюкокортикоиды. Если дозы глюкокортикоидов физиологические или низкие (менее 2 мг/кг/сут преднизона (или его эквивалента) либо менее 20 мг/сут у детей с массой тела более 10 кг), ребенка можно иммунизировать, не прерывая лечение глюкокортикоидами. Если ребенок получает 2 мг/кг/сут преднизона (или его эквивалента) и более ежедневно или через день либо 20 мг/сут и более и при этом его масса тела больше 10 кг, а лечение продолжается менее 14 дней, необходимо избегать живых вирусных вакцин, по меньшей мере, до отмены кортикостероидов. Если длительность лечения 14 дней и более, иммунизацию откладывают минимум на 1 мес.

Недоношенные. Иммунный ответ на вакцинацию определяется постнатальным, а не гестационным возрастом. Частота побочных эффектов, связанных с вакциной, у недоношенных не повышена. Следовательно, недоношенных, в том числе родившихся с очень низкой массой тела, следует вакцинировать в том же возрасте, что и доношенных, в соответствии с календарем прививок (см. рис. 350.1). Исключением из этого правила служит вакцинация против гепатита В детей, у матерей которых HBsAg не обнаружен. В данном случае вакцинацию откладывают, пока ребенку не исполнится 1 мес. Недоношенных с массой тела при рождении менее 2 кг, у матерей которых обнаружен HBsAg, вакцинируют при рождении, одновременно вводят иммуноглобулин против гепатита В. Это введение вакцины не учитывают, т. е. для завершения первичной иммунизации они должны получить еще 3 дозы вакцины против гепатита В. Все вакцины недоношенным вводятся в полной дозе.

Кормление грудью. Грудное молоко не ослабляет иммунный ответ на вакцину, и грудное вскармливание не служит противопоказанием для любой вакцины, кроме живой полиомиелитной. Большинство вакцинных вирусов, несмотря на то что они размножаются в организме матери, не проникают в грудное молоко. Вакцинация кормящих безопасна, прерывать кормление грудью при этом не стоит, а дети на естественном вскармливании должны вакцинироваться по стандартному календарю прививок.

Приемные дети из других стран. Установить, был ли ребенок адекватно иммунизирован, только на основании сведений о его родной стране и документации бывает затруднительно. Приемные дети должны вакцинироваться в соответствии с календарем прививок в США. Доказательством предшествующей иммунизации могут служить только письменные свидетельства. Вероятность того, что ребенок защищен, возрастает, если вакцины, даты их введения, интервал между введениями и возраст на момент вакцинации сравнимы с рекомендуемыми в настоящее время в США. Большинство вакцин в мире производится с надлежащим контролем качества и стандартами и обладает достаточной активностью.

Если сведения о вакцинации ребенка ненадежны, можно поступить по-разному. Один из допустимых подходов — повторить вакцинацию. Обычно это безопасно и избавляет от необходимости проводить серологические исследования на антитела и интерпретировать их результаты. Если желатель-

но избежать ненужных инъекций, разумным будет выполнить серологические исследования, чтобы определить, против каких болезней нужна иммунизация.

Постэкспозиционная иммунопрофилактика

Активная или пассивная иммунизация, проведенная вскоре после контакта с возбудителем, может предупредить развитие или ослабить проявления некоторых инфекций. Например, постэкспозиционная активная иммунизация антирабической вакциной в сочетании с пассивной иммунизацией антирабическим гамма-глобулином позволяет надежно предотвратить развитие бешенства (см. гл. 319). Иммуноглобулин против вируса varicella-zoster показан больным с иммунодефицитами, которые контактировали с данным вирусом (см. гл. 300). Иммуноглобулин против вируса varicella-zoster также рекомендуется вводить новорожденным, матери которых заболели ветряной оспой в период 5 дней до родов или 2 дня после них. Здоровым восприимчивым детям, которые контактировали с вирусом, рекомендуется ввести вакцину против вируса varicella-zoster в течение 72 ч после контакта, чтобы предупредить или значительно ослабить заболевание (см. гл. 300). Если восприимчивый ребенок контактировал с больным корью, введение противокоревой вакцины не позднее 72 ч после контакта или иммуноглобулина в течение 6 дней может предотвратить развитие или облегчить течение заболевания (см. гл. 293). Пассивная иммунизация восприимчивых лиц показана также после контакта с возбудителями столбняка (при обработке ран, см. гл. 262), гепатита А и гепатита В (см. т. 4, гл. 440).

Пассивная иммунизация

В некоторых ситуациях для предупреждения определенных инфекций показано введение иммуноглобулина. Для этой цели применяются следующие иммунобиологические препараты: иммуноглобулин для внутримышечного введения, ВВИГ и гипериммунные глобулины (препараты с высокой концентрацией специфических антител против определенного возбудителя). Данные препараты когда-то приготовлялись из сыворотки животных, но в наши дни их получают из сыворотки крови человека. К данным препаратам относятся иммуноглобулин против вируса varicella-zoster, антирабический иммуноглобулин, иммуноглобулин против вируса гепатита В, иммуноглобулин против ЦМВ и иммуноглобулин против РСВ для внутривенного введения.

Также доступны моноклональные антитела против РСВ (паливизумаб), которые вводятся внутримышечно ежемесячно в период высокой заболеваемости инфекцией, вызываемой этим вирусом. Для защиты детей из группы риска рекомендован как паливизумаб, так и иммуноглобулин против РСВ для внутривенного введения; оба препарата предохраняют от тяжелых осложнений (см. гл. 307). Возможно, в будущем гипериммунные глобулины будут вытеснены другими препаратами моноклональных антител.

Еще одно показание для пассивной иммунизации иммуноглобулином — профилактика гепатита А во время зарубежных поездок. Однако начиная с 2-летнего возраста предпочтительно применять вакцину против гепатита А, поскольку она дает длительную, возможно пожизненную, защиту в отличие от непродолжительной защиты при пассивной иммунопрофилактике.

Побочные реакции

Ведение и хранение документации. Врачи должны вести точные записи. Родителям следует хранить до настоящего времени записи об иммунизации своих детей. По Закону США о причиненных вакцинацией расстройствах здоровья у детей врач обязан записывать в карту ребенка дату введения вакцины, производителя, номер партии и имя медицинского работника, вводившего вакцину.

Все дети и их родители или опекуны должны знать о преимуществах и риске, связанных с вводимой вакциной, а также о положениях Национальной программы по компенсациям вреда, причиненного вакцинацией. В беседе необходимо использовать понятные для ребенка, родителей или опекунов выражения, а также дать им возможность задать все интересующие их вопросы и обсудить их. С этой целью для каждой вакцины Министерство здравоохранения и социальных служб США подготовило Изложение информации о вакцине, прочтение которой обязательно перед введением каждой дозы вакцины. Согласно Закону о причиненных вакцинацией расстройствах здоровья, необходимо

сообщать в систему отчетности о неблагоприятных реакциях на вакцины обо всех случаях, достаточно серьезных для того, чтобы пациент обратился за медицинской помощью, при которых прослеживается временная связь с вакцинацией. Кроме того, необходимо сообщать о конкретных побочных реакциях у детей, вакцинированных в соответствии с календарем прививок.

Компенсация вреда, причиненного вакцинацией. Программа по компенсациям вреда, причиненного вакцинацией, — это федеральная программа, которая, независимо от виновного, обеспечивает справедливость для тех, кто пострадал от определенного вреда, связанного с вакцинацией, и защищает программы иммунизации (федеральные, штата и местные), частных врачей, проводящих иммунизацию, и производителей вакцин. Программа предназначается для того, чтобы обеспечить быструю и справедливую компенсацию семьям детей, которые умерли или понесли ущерб в результате стандартно проводимой иммунизации, и чтобы уменьшить неблагоприятное влияние гражданско-правовой судебной системы на доставку вакцин, их стоимость, введение новшеств и разработку. Данная программа обеспечивает независящую от виновника компенсацию за определенные неблагоприятные события, связанные с вакцинами.

Доставка вакцин

Для успешной профилактики детских инфекций с помощью вакцинации требуются эффективные меры по снабжению вакцинами, чтобы дети получили рекомендованные по календарю прививок вакцины вовремя. В США за последние 2 года среди школьников достигнуты высокие показатели иммунизации, частично благодаря законам штатов, сделавших иммунизацию обязательным условием поступления в школу. В настоящее время у школьников показатель иммунизации достигает 95% и более. Для сравнения: в 1980-е годы доля получивших все положенные к 2-летнему возрасту вакцины колебалась от 18 до 79%. Недостаточный охват вакцинацией детей младшего возраста стал главной причиной городских вспышек кори в 1989–1991 гг. Во время данных вспышек были выявлены основные барьеры для успешной вакцинации детей младшего возраста: малая доступность службы иммунизации, упущенные возможности по введению вакцин, недостаток средств для программ общественного здравоохранения и профилактических программ, низкая информированность населения и вытекающий из них недостаток общественных заявок на иммунизацию.

◆ **Бокс 350.1.** Стандарты иммунизации детей и подростков

1. Служба вакцинации легко доступна.
2. Вакцинации координированы с другими службами здравоохранения и по возможности проводятся в лечебном учреждении.
3. Препятствия к вакцинации выявлены и сведены к минимуму.
4. Затраты пациента минимальны.
5. Медицинские работники проверяют вакцинацию и состояние здоровья пациентов при каждом обращении, чтобы определить, какие вакцины показаны.
6. Медицинские работники следуют только обоснованным с медицинской точки зрения противопоказаниям.
7. Родителям/опекунам и пациенту в понятных выражениях разъясняют риск и пользу вакцинации, учитывая культуральные особенности.
8. Медицинские работники следуют инструкциям по хранению вакцин и обращению с ними.
9. Во всех учреждениях, где вводятся вакцины, доступны современные письменные протоколы вакцинации.
10. Лица, которые вводят вакцины, и персонал, который управляет вакцинацией или помогает ей, хорошо осведомлены и получают непрерывное образование.
11. Медицинские работники одновременно вводят столько показанных доз вакцин, сколько возможно.
12. Записи о вакцинации точные, полные и легкодоступные.
13. Медицинские работники быстро и точно сообщают об осложнениях вакцинации в службу отчетов об осложнениях вакцинации, а также осведомлены об отдельной программе — Национальной программе компенсации ущерба от вакцинации.
14. Все лица, контактирующие с пациентом, получили соответствующую вакцинацию.
15. Используются системы, которые напоминают родителям/опекунам, пациентам и медицинским работникам о годности вакцин и отзывают просроченные вакцины.
16. Ежегодно проверяется медицинская документация и оценивается охват вакцинацией.
17. Врачи действуют в интересах группы населения в целом.

Выявление низкого числа иммунизированных послужило побудительным стимулом для национальной кампании, нацеленной на достижение 90%-го охвата вакцинацией детей к 2-летнему возрасту. Инициативы включали облегчение доступа к вакцинам, обучение медицинских работников и разработку стандартов для иммунизации детей. Данные стандарты служили направляющими для улучшения снабжения вакцинами и были недавно обновлены Консультативным советом по иммунизации Министерства здравоохранения и социальных служб (бокс 350.1). Упомянутые стандарты включают легкую доступность служб вакцинации, оценку статуса иммунизации при каждом посещении врача, действенный обмен информацией между вакцинированными о преимуществах и рисках вакцинации, использование обоснованных противопоказаний, одновременное введение всех показанных вакцин и заведенный порядок пересмотра медицинских карт и оценки статуса иммунизации своих пациентов врачами. Важным принципом данных стандартов служит борьба с упущенными возможностями по вакцинации детей.

Эта и другие инициативы вызвали рост иммунизации среди детей младшего возраста в последние годы. С 1995 г. общий охват вакцинацией дошкольников составляет 75% и более. Согласно национальному исследованию, охват вакцинацией детей 19–35 мес. в 2001 г. составил 73,7% для завершенного курса из четырех доз DTaP/DTP/DT, трех доз полиомиелитной вакцины, трех доз вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b, трех доз вакцины против гепатита B и одной дозы вакцины, содержащей противокоревой компонент. Были достигнуты все цели национального охвата для конкретных вакцин, установленные инициативой иммунизации детей, и показатели иммунизации оказались самыми высокими, зарегистрированными в США для дошкольников. Доля иммунизированных против вируса varicella-zoster поднялась с 67% в 2000 г. до 76% в 2001 г. Данный успех отражает совместные усилия общественного и частного секторов здравоохранения.

Международные соображения

С того времени, как была утверждена расширенная программа иммунизации ВОЗ, частота иммунизации детей для вакцин, входящих в календарь прививок, во всем мире возросла с 5 до примерно 80%. Ежегодно предотвращается гибель по меньшей мере 2,7 млн детей от кори, столбняка новорожденных и коклюша, а также 200 000 случаев паралитической формы полиомиелита. Несмотря на успех расширенной программы иммунизации, в том числе искоренение полиомиелита на Американском континенте, в развивающихся странах все еще распространены такие инфекции, как корь, коклюш и столбняк новорожденных, которые можно предупредить вакцинацией.

В настоящее время согласно расширенной программе иммунизации для всеобщей вакцинации детей в развивающихся странах рекомендуется семь вакцин: БЦЖ, адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, живая полиомиелитная вакцина, вакцина против кори и гепатита B; беременным показан столбнячный анатоксин. Регионально (в зависимости от эпидемиологии и имеющихся средств) применяются вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b, желтой лихорадки, японского энцефалита, менингококка группы A, эпидемического паротита и краснухи. Целью ставится глобальная эрадикация полиомиелита к 2003 г.

Поскольку инфекционные болезни не признают ни географических, ни политических границ, бесконтрольная инфекция в любом месте мира представляет угрозу для США. Вакцины — средство борьбы и даже искоренения некоторых инфекций. Успешная эрадикация означает, что вакцина более не нужна. Опыт борьбы с натуральной оспой показал, что эрадикация болезни представляет собой значимую экономическую инвестицию. Общая сумма, затраченная США на глобальную эрадикацию натуральной оспы, окупалась 1968 долларами каждые 2,5 мес. начиная с 1971 г. Сходный результат, достигнутый с полиомиелитом, будет означать для США ежегодную экономию более 300 млн долларов, которые тратились на вакцину и ее доставку.

Литература

Abramsom J. S., Pickering L. K. US Immunization Policy. JAMA 2002; 287: 505–9.

Ada G. Vaccines and vaccination. N Engl J Med 2001; 345: 1042–53.

Atkinson W. L., Pickering L. K., Watson J. C. et al. General immunization practices. In: Vaccines, 4th ed. / S. A. Plotkin, W. A. Orenstein (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, in press.

Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunizations: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 2002: 51(RR–2): 1–35.

Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2001–2002. Atlanta; US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2001.

Peter G. Childhood immunizations. N Engl J Med 1992; 327: 1794–800.

Pickering L. (ed.) Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. — Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003 (in press).

Plotkin S. A., Orenstein W. A. (eds.) Vaccines, 4th ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, in press.

Глава 351

Борьба с инфекциями в медицинских учреждениях

Маргарет К. Фишер
(Margaret C. Fisher)

Борьба с инфекциями — жизненно важная часть педиатрии. Для борьбы с инфекциями требуется действенная и активная система общественного здравоохранения, всеобщая иммунизация, оптимальное питание, а также использование определенных мер для прерывания передачи инфекций от ребенка к ребенку, от ребенка взрослому и от взрослого к ребенку. Борьба с инфекциями — обязанность каждого медицинского работника.

Больничные инфекции — это инфекции, заражение которыми произошло во время госпитализации. Больничные инфекции развиваются у 3–5% госпитализированных детей; в отделениях интенсивной терапии данный показатель намного выше. Дети также инфицируются в отделениях скорой помощи, в амбулаторных учреждениях и в учреждениях по уходу за хроническими больными. Медицинские инструменты применяются в домашних условиях все чаще, и они тоже требуют адекватных мер по борьбе с инфекцией. Крайне важно просвещение лиц, осуществляющих уход за больным на дому.

Определяющие факторы инфекции включают статус макроорганизма, предшествующие инвазивные вмешательства, использование катетеров и антибиотиков, контакт с другими больными, посетителями или медицинскими работниками, страдающими заразными заболеваниями. Риск инфекций повышают следующие факторы макроорганизма: анатомические нарушения (например, дермоидные синусы, расщелина нёба, обструкция мочевых путей), повреждение кожи, нарушение функции органа, недоедание и сопутствующие заболевания. К инфекциям предрасполагают заболевания и методы лечения, которые снижают иммунитет. Во время вмешательств могут вноситься возбудители инфекций и нарушаться анатомические защитные механизмы. Внутривенные и прочие катетеры позволяют обойти защиту организма, обеспечивая прямой доступ в места, в норме лишенные микрофлоры, предоставляют возможность для внедрения микроорганизмов и могут закрывать естественные отверстия, такие как евстахиевы трубы. Антибиотики часто угнетают нормальную микрофлору кишечника, способствуя в результате колонизации устойчивой микрофлоры, а также могут угнетать гемопоэз. Контакт с взрослым или ребенком, больным контагиозной инфекцией, — несомненный фактор больничного заражения.

Передача возбудителей происходит разными путями, однако наиболее важный — контактный путь (через руки). Дети постоянно засовывают пальцы в нос, прикасаются к глазам, берут руки в рот, следовательно, везде, где дети находятся вместе, происходит передача выделений от ребенка к ребенку. Руки часто служат фактором передачи бактерий, грибов, вирусов и паразитов. Медицинские инструменты, игрушки, обстановка больницы и кабинета врача могут быть загрязнены возбудителями и таким образом участвовать в распространении инфекции. Особый риск представляют термометры и другие инструменты, которые соприкасаются со слизистыми оболочками. Некоторые возбудители (вирус varicella-zoster, вирус кори, *Mycobacterium tuberculosis* и др.) передаются аэрогенно. Больничные вспышки могут быть связаны с загрязненной пищей или водой.

Частые возбудители больничных инфекций у детей — вирусы, циркулирующие в определенные сезоны, стафилококки и грамотрицательные бактерии. Инфекции у детей с нарушенным иммунитетом, а также в отделениях интенсивной терапии и больных, нуждающихся в длительной госпитализации, часто вызываются грибами и устойчивыми

бактериями. Инфекция обычно локализуется в дыхательных путях, ЖКТ, кровотоке, коже и мочевых путях.

Больничные инфекции значительно повышают частоту осложнений, а иногда становятся причиной смерти. Инфекция удлиняет срок госпитализации и увеличивает затраты. Эпидемиологический контроль служит первым шагом в обнаружения больничных инфекций, а также рекомендуемым методом их профилактики. Эпидемиологический надзор в больницах находится в ведении комитета по контролю за инфекциями — группы из нескольких специалистов, которая собирает и рассматривает эпидемиологические данные, вырабатывает правила и расследует вспышки. В амбулаторных условиях и при уходе на дому эпидемиологический надзор менее разработан, но не менее важен. Местные и федеральные органы здравоохранения и органы здравоохранения штата играют важную роль в выявлении и борьбе со вспышками, а также в выработке правил общественного здравоохранения.

Профилактика. Профилактика является основной целью предупреждения инфекции.

Гигиена рук. Гигиена рук служит наиболее важной мерой в борьбе с любой инфекцией. Несмотря на то что основное внимание приковано к типам используемых моющих средств, важным компонентом мытья рук, как при наличии моющего средства, так и в отсутствие его, служит погружение рук в воду и их трение друг об друга. Исследования показали, что 15-секундное мытье со щеткой удаляет основную часть непостоянной микрофлоры, при этом не влияя на постоянную микрофлору. Для мытья рук используются разнообразные гели и виды трения. Доказано, что благодаря продуктам для гигиены рук, не содержащим воды, повышается частота обработки рук и экономится время; данные вещества в настоящее время стали предпочтительными для обычной гигиены рук. Упомянутые продукты эффективно уничтожают микробов, однако они не удаляют грязь. Руки должны очищаться до и после осмотра каждого пациента. Исследования в детских дошкольных учреждениях и школах показали, что детей можно научить правильному мытью рук и что частота инфекций снижается, когда дети, а также ухаживающий за ними персонал регулярно очищают руки.

Стандартные предосторожности, ранее известные как универсальные предосторожности, направлены на то, чтобы защитить медицинских работников от крови и других биологических жидкостей, и должны использоваться всегда, когда больному оказывается помощь. Инфекционные больные часто становятся заразными до того, как появятся первые симптомы; за распространение инфекции также отвечают носители. Стандартные предосторожности заключаются в использовании барьеров (перчатки, халаты, маски, защитные очки и экраны для лица), чтобы предотвратить передачу микробов при контакте с биологическими жидкостями.

Изоляция больных при некоторых инфекциях снижает риск внутрибольничного распространения. Тип изоляции зависит от возбудителя и путей его передачи. Чаще всего встречается контактный механизм передачи — при непосредственном контакте или контакте с загрязненным промежуточным объектом. При воздушно-капельном пути передачи возбудитель распространяется с каплями, которые выбрасываются на короткие дистанции в воздух и оседают на слизистых оболочках. Воздушно-пылевая передача происходит путем распространения мелких (< 5 мкм) ядер испарившихся капель или пылевых частиц, переносящих возбудителя.

Стандартные предосторожности целесообразно применять ко всем больным как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Кроме того, если больной госпитализирован с определенным заболеванием, используются дополнительные меры по прерыванию передачи возбудителя (табл. 351.1). Защита от контактной передачи инфекции заключается в использовании халатов и перчаток, а также в помещении больного в отдельную палату. Защита от воздушно-капельной передачи включает надевание масок при близких контактах (ближе 1 м) и размещение больного в отдельной палате. Для прерывания как контактной, так и воздушно-капельной передачи помещение больного в отдельную палату желательно, но не является абсолютно необходимым: несколько детей с одной и той же инфекцией можно помещать в одну палату. Для защиты от воздушно-пылевой передачи используется ношение масок и изоляция в отдельной палате, в которой создается вентиляция с преобладанием притока воздуха. Меры защиты применяют до тех пор, пока больной считается заразным.

Использование изоляции в амбулаторных условиях не исследовалось. В каждом амбулаторном учреждении должны быть выработаны правила, которые гарантируют надлежащее очищение, де-

Таблица 351.1

Некоторые заболевания и показания для изоляции в дополнение к стандартным противоэпидемическим мероприятиям

Клинический синдром или состояние	Предположительные возбудители	Изоляция
Диарея		
Острая диарея, вероятно, инфекционной этиологии у больного с недержанием кала или у ребенка, носящего подгузники	*Salmonella spp., Shigella spp., Escherichia coli* 0157:H7, ротавирусы, вирус гепатита А	Контактная
Диарея у любого больного, особенно у взрослого, который недавно получал антибиотики	*Clostridium difficile*	Контактная
Менингит		
	Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae типа b *Streptococcus pneumoniae*	Воздушно-капельная Обычные мероприятия
Сыпь		
Петехии/экхимозы и лихорадка	*N. meningitidis*	Воздушно-капельная
Везикулярная сыпь		
Ветряная оспа	Вирус varicella-zoster	Воздушно-пылевая и контактная
Опоясывающий лишай (ограниченный у больного с нормальным иммунитетом)	Вирус varicella-zoster	Обычные мероприятия
Опоясывающий лишай (диссеминированный у больного с нарушенным иммунитетом)	Вирус varicella-zoster	Воздушно-пылевая и контактная
Пятнисто-папулезная сыпь с ринитом и лихорадкой	Вирус кори	Воздушно-пылевая
Инфекционная эритема	Парвовирус B19	Обычные мероприятия
Инфекция, вызванная парвовирусом B19 у больного с нарушенным иммунитетом	Парвовирус B19	Воздушно-капельная
Внезапная экзантема	Герпесвирус человека типа 6	Обычные мероприятия
Краснуха	Вирус краснухи	Воздушно-капельная
Инфекции дыхательных путей		
Приступообразный или длительный сильный кашель на фоне подъема заболеваемости коклюшем	*Bordetella pertussis*	Воздушно-капельная
Бронхит, круп, другие инфекции нижних дыхательных путей у детей младшего возраста	РСВ или вирус парагриппа	Контактная
Грипп	Вирус гриппа	Воздушно-капельная
Атипичная пневмония	*Mycoplasma pneumoniae*	Воздушно-капельная
Афебрильная пневмония у детей первых месяцев жизни	*Chlamydia trachomatis*	Обычные мероприятия
Дифтерия зева	*Corynebacterium diphtheriae*	Воздушно-капельная
Легочная форма чумы	*Yersinia pestis*	Воздушно-капельная
Пневмококковая пневмония	*Streptococcus pneumoniae*	Обычные мероприятия
Фарингит, вызванный стрептококками группы А, пневмония или скарлатина у детей младшего возраста	Стрептококки группы А	Воздушно-капельная
Кожные инфекции		
Высококонтагиозные кожные инфекции, а также инфекции, которые поражают сухую кожу (кожная форма дифтерии, слизисто-кожный герпес или герпес новорожденных, импетиго, крупные или вскрывшиеся абсцессы, флегмона, пролежни, стафилококковый фурункулез, опоясывающий лишай, диссеминированный или возникший на фоне нарушенного иммунитета)		Контактная

Окончание табл. 351.1

Клинический синдром или состояние	Предположительные возбудители	Изоляция
Инфекции мочевых путей		Обычные мероприятия
Прочие инфекции		
Инфекция или колонизации микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью	Устойчивые бактерии	Контактная
Инвазивная инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* (менингит, пневмония и сепсис)	*N. meningitidis*	Воздушно-капельная
Инвазивная инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae* типа b (менингит, пневмония, эпиглоттит и сепсис)	*H. influenzae* типа b	Воздушно-капельная
Вирусные инфекции, передающиеся воздушно-капельным путем (аденовирусные, грипп, эпидемический паротит, инфекция, вызванная парвовирусом B19, у больных с нарушенным иммунитетом, краснуха)		Воздушно-капельная

Garner J. S. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for isolation precautions in hospitals. Infect Cont of Hosp Epidemiol 1996; 17: 53–80.

зинфекцию и стерилизацию. У многих частных врачей и во многих больницах имеются отдельные комнаты ожидания для здоровых и больных детей. Важна сортировка посетителей, чтобы в комнате ожидания не находился заразный ребенок или взрослый. Описаны вспышки кори у детей, находившихся в комнате ожидания, куда проникал воздух из смотровой.

Еще одна важная мера — очистка обстановки. Игрушки и предметы, которые находятся в общем пользовании, должны промываться водой с мылом перед тем, как попадут к следующему ребенку. Предметы, которые касаются слизистых оболочек, а также все предметы многоразового использования, которые применяются для забора биологических жидкостей, должны подвергаться дезинфекции или стерилизации.

Дополнительные мероприятия. Прочие профилактические мероприятия включают соблюдение асептики, уход за катетерами, обоснованное назначение антибиотиков, мытье обстановки, дезинфекцию или стерилизацию медицинских инструментов и оборудования, регистрацию инфекций, соблюдение правил безопасности при обращении с иглами и другими острыми инструментами, а также меры по сохранению здоровья персонала. Правила асептики должны соблюдаться при любых инвазивных вмешательствах, особенно при установке катетеров и манипуляциях, связанных с ними. Необходимо сократить до минимума продолжительность пребывания катетеров в организме и их число.

Профилактика хирургических инфекций. Профилактика оправданна, если риск послеоперационных инфекций высок либо их последствия будут катастрофическими. Выбор антибиотика определяется расположением раны и типом операции (табл. 351.2). По риску инфекционных осложнений раны разделяются на четыре типа: чистые, условно загрязненные, загрязненные и грязные. Рекомендации представляют собой стандарты Американской коллегии хирургов, Общества по борьбе с хирургическими инфекциями и ААП.

Чистые раны — это неинфицированные хирургические раны, в которых не замечены признаки воспаления и которые не сообщаются с просветом дыхательных путей, ЖКТ и мочевых путей. Кроме того, это операции плановые с наложением первичных швов или установкой закрытой дренажной системы. В данную категорию включаются хирургические раны после непроникающей травмы. При чистых ранах профилактическая антимикробная терапия не показана, за исключением больных с высоким риском инфекций, а также обстоятельств, когда последствия инфекции могут угрожать жизни (например, имплантация протеза, такого как искусственный клапан сердца; операция на открытом сердце для устранения анатомических дефектов; операция на фоне нарушений иммунитета, врожденных либо вызванных глюкокортикоидами или противоопухолевой химиотерапией; операции у новорожденных). Эмпирическая системная антимикробная терапия при чистых ранах рекомендуется, если у больного имеется инфекция иной локализации.

Таблица 351.2

Операции, при которых рекомендуется предоперационная антибиотикопрофилактика

Операции	Вероятные возбудители	Рекомендуемые препараты
Чистые раны		
Кардиохирургические операции (например, на открытом сердце) Операции на сосудах Нейрохирургические операции Ортопедические операции (например, замена сустава)	Микрофлора кожи, кишечные грамотрицательные бактерии	Цефазолин или ванкомицин
Условно загрязненные раны		
Операции на голове и шее с проникновением в полость рта или глотки	Микрофлора кожи, анаэробы и стрептококки, обитающие в полости рта	Цефазолин или клиндамицин
Операции на ЖКТ, мочеполовых органах	Кишечные грамотрицательные бактерии, анаэробы, грамположительные кокки	Цефазолин; перед операцией на толстом кишечнике решить вопрос о пероральной деконтаминации неомицином и эритромицином
Загрязненные раны		
Травматические раны (например, открытые переломы)	Микрофлора кожи	Цефазолин
Грязные раны		
Аппендэктомия Операции на толстой кишке	Кишечные грамотрицательные бактерии, анаэробы, грамположительные кокки	Цефокситин или клиндамицин плюс гентамицин

Условно загрязненные раны — это хирургические раны с запланированным проникновением в просвет дыхательных путей, ЖКТ или мочевых путей; необычное предоперационное загрязнение отсутствует. Данные раны возникают при операциях на желчных путях, аппендиксе, влагалище и ротоглотке, при которых не обнаруживается признаков инфекции или значительных нарушений техники. К условно загрязненным относятся и чистые раны после экстренных операций. Из названия следует, что раны чистые, но имеется риск их загрязнения; этот риск различен. Рекомендации для детей получены экстраполяцией данных у взрослых. Профилактика показана при операциях по поводу механической желтухи, некоторых операциях на ЖКТ, а также операциях на мочевых путях или инструментальных исследованиях мочевых путей на фоне их обструкции или бактериурии.

К *загрязненным ранам* относятся открытые, свежие и случайные раны; значительные нарушения техники во время операций, стерильных в остальных отношениях; раны со значительной утечкой содержимого ЖКТ; проникающее ранение, полученное менее 4 ч назад; разрезы, при которых обнаружено острое негнойное воспаление.

Категория *грязных и инфицированных ран* включает проникающие раны, полученные более 4 ч назад; раны, в которых остаются нежизнеспособные ткани; раны с явными клиническими признаками инфекции; раны с перфорацией внутренних органов. При загрязненных и грязных ранах показана антимикробная терапия, которая может продолжаться 5–10 дней.

В самом широком смысле антимикробная профилактика относится к применению антимикробных средств до попадания бактерий в ткани макроорганизма, что наблюдается при чистых и условно загрязненных ранах. Антимикробные средства, назначаемые после проникновения бактерий, относятся уже к лечению, что наблюдается в случае загрязненных и грязных ран.

С профилактической целью антибиотики предпочтительно вводить внутривенно приблизительно за 30 мин до разреза кожи (цель состоит в том, чтобы максимальная концентрация антибиотика пришлась как раз на это время). Адекватная концентрация антибиотика в плазме и тканях должна поддерживаться вплоть до наложения швов на кожу. Повторное введение требуется лишь при операциях продолжительностью более 6 ч. В послеоперационной антибиотикотерапии обычно нет необходимости. При загрязнении ран введение антибиотиков продолжается в качестве лечения инфекции. Профилактическое введение антибио-

тиков после операции не снижает частоту инфекций. Если планируется операция на кишечнике, антибиотики могут дополнительно назначаться перорально, их дают за день до операции.

Выбор схемы антибиотикопрофилактики зависит от вида операции, предполагаемого возбудителя и безопасности антибиотика. В настоящее время доступно множество антибиотиков (см. табл. 351.2). Первостепенное значение для выбора антибиотика имеют данные о чувствительности тех бактерий, которые чаще всего обнаруживаются при больничных инфекциях в конкретном учреждении.

Здоровье персонала. Медицинские работники подвергаются риску заражения от больных. Этот риск сводится к минимуму при использовании стандартных предосторожностей и обработке рук до и после контакта с каждым пациентом. Инфицированные медицинские работники представляют угрозу для пациентов. В больницах здоровьем персонала занимается служба здравоохранения персонала или отделения охраны труда. У новых работников необходимо исключить инфекционные заболевания. Следует учитывать данные об их иммунизации.

Все работники (медицинский и немедицинский персонал, работающие ради зарплаты и добровольцы, с частичной или полной занятостью, студенты и не студенты, несущие и не несущие ответственность за больного), которые трудятся в учреждениях здравоохранения (амбулаторных или стационарных, общественных или частных), должны иметь иммунитет к вирусам кори, краснухи и varicella-zoster.

Всех работников, которые могут контактировать с биологическими жидкостями, иммунизируют против гепатита В. Ежегодная иммунизация против гриппа рекомендуется всем работникам здравоохранения, которые контактируют с больными, входящими в группу риска по гриппу или его осложнениям. Данный подход снижает заболеваемость персонала и число невыходов на работу в сезон высокой заболеваемости гриппом, а также уменьшает количество больничных инфекций. Иммунизацию следует поощрять и при любой возможности делать бесплатной. Каждое амбулаторное и стационарное медицинское учреждение должно выполнять правила, разработанные управлением охраны труда. Более того, в каждом амбулаторном и стационарном медицинском учреждении должны иметься письменные правила недопущения к работе инфицированных сотрудников. Необходимы регулярные образовательные семинары, чтобы персонал был осведомлен о мерах по борьбе с инфекциями и применял данные меры.

Литература

Abrutyn E., Goldman D. A., Scheckler W. E (eds.) Saunders Infection Control Reference Service: The Experts' Guide to the Guidelines, 2nd ed. — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Hospital Care. The revised CDC guidelines for isolation precautions in hospitals: Implications for pediatrics. Pediatrics 1998; 101: E3.

Bennett J. V., Brachman P. S. (eds.) Hospital Infections, 3rd ed. — Boston: Little, Brown, 1992.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Immunization of health-care workers. MMWR 1997; 46(RR-18): 1–42.

Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in healthcare settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/ISDA Hand Hygiene Task Force. MMWR 2002; 51(RR-16): 1–56.

Herwaldt L. A., Decker M. D. (eds.) The Society for Healthcare Epidemiology of America: A Practical Handbook for Hospital Epidemiologists. — Thorofare, NJ: Slack, 1998.

Lohr J. A., Ingram D. L., Dudley S. M. et al. Hand washing in pediatric ambulatory settings: An inconsistent practice. Am J Dis Child 1991; 145: 1198–9.

Глава 352
Инфекции в детских учреждениях

Ларри К. Пикеринг (Larry K. Pickering)

Различные формы учреждений по уходу за детьми регулярно посещает 13 млн детей 5 лет и младше, а также 60% детей школьного возраста до 13 лет (см. т. 1, гл. 19). Детские учреждения можно классифицировать по количеству принятых, состоянию их здоровья, возрасту посещающих учреждение детей и типу пребывания (постоянное или непо-

стоянное). В США детские учреждения делятся на центры по уходу за детьми, малые и крупные семейные дома по уходу за детьми и учреждения по уходу за больными детьми или детьми с особыми потребностями. Центры по уходу за детьми представляют собой учреждения, где любому числу детей предоставляется уход и обучение, не связанные с постоянным пребыванием; дети посещают такие центры регулярно. Центры подлежат лицензированию, и их деятельность регулируется правительством. Центры посещает больше детей, чем семейные дома. Семейные дома по уходу за детьми разделяются на малые (1–6 детей) и крупные (7–12 детей); дети пребывают там круглосуточно или часть дня. Такие дома могут предназначаться для регулярного или временного использования. Лицензирование и регистрация семейным домам обычно не требуются (это зависит от законов штата).

Большинство исследований инфекционных заболеваний, проведенных в центрах по уходу за детьми, касалось грудных детей (от рождения до 12 мес.) или детей в возрасте 13–36 мес. В условиях центра по уходу за детьми способны распространяться и вызывать заболевание почти все возбудители. Эпидемиологические исследования доказали, что риск некоторых инфекций в детских учреждениях повышен в 2–13 раз (табл. 352.1). Кроме того, у детей из таких учреждений выше вероятность более многочисленных и продолжительных курсов антимикробной терапии, а также приобретения устойчивых штаммов микроорганизмов. Передача инфекции в группе зависит от возраста и иммунного статуса составляющих группу детей, сезона, гигиенических навыков, наличия скученности, характеристик обстановки учреждения и особенностей конкретного микроорганизма, включая способность выживать в окружающей среде и его вирулентность. У детей, посещающих учреждение более 6 мес., заболеваемость инфекциями, их продолжительность и вероятность госпитализации снижаются, приближаясь к показателям у детей старше 3 лет, воспитывающихся дома.

Эпидемиология. Существует несколько типов распределения инфекций среди детей, посещающих детские учреждения, и контактных лиц. С детскими учреждениями чаще всего связаны инфекции дыхательных путей и диарея. Упомянутые заболевания поражают детей, их близких, персонал учреждений и могут распространяться среди населения. Возбудители кишечных инфекций (см. т. 4,

Таблица 352.1

Инфекции в детских учреждениях

Болезнь	Повышенная заболеваемость в детских учреждениях
Инфекции дыхательных путей	
Средний отит	Да
Синусит	Возможно
Фарингит	Возможно
Пневмония	Да
Кишечные инфекции	
Диарея (возбудители — ротавирусы, калицивирусы, астровирусы, энтеровирусы, *Giardia lamblia, Cryptosporidium spp., Shigella spp., Escherichia coli* 0157:H7 и *Clostridium difficile*)	Да
Гепатит А	Да
Кожные болезни	
Импетиго	Возможно
Чесотка	Возможно
Педикулез	Возможно
Стригущий лишай	Возможно
Системные бактериальные инфекции	
Haemophilus influenzae типа b	Нет*
Neisseria meningitidis	Возможно
Streptococcus pneumoniae	Да
Серозный менингит	
Энтеровирусы	Возможно
Герпесвирусные инфекции	
ЦМВ	Да
Вызванная вирусом varicella-zoster	Да
Вызванная ВПГ	Возможно
Инфекции, передающиеся при контакте с кровью	
Гепатит В	Зарегистрированы единичные случаи
ВИЧ-инфекция	Не регистрировалась
Гепатит С	Не регистрировался
Болезни, против которых существуют вакцины	
Корь, эпидемический паротит, краснуха, дифтерия, коклюш, столбняк	Неизвестно
Полиомиелит	Нет
Вызываемая *H. influenzae* типа b	Нет*
Ветряная оспа	Да

* Нет — после внедрения вакцинации; да — в довакцинную эпоху.

гл. 422), передающиеся фекально-оральным путем, и возбудители инфекций дыхательных путей могут вызывать заболевания как у детей, так и у взрослых. Инфекция, вызванная вирусом гепатита А, у детей младшего возраста, посещающих детские учреждения, может быть бессимптомной, но тяжело протекать у взрослых, включая персонал учреждений и лиц, проживающих вместе с инфицированным ребенком. Прочие заболевания, такие как средний отит, ветряная оспа и системная инфекция, вызванная *Haemophilus influenzae* типа b, обычно поражают только детей. Некоторые инфекции, например вызванные ЦМВ или парвовирусом В19, приводят к тяжелым осложнениям у плода, а также у больных с определенными разновидностями иммуносупрессии. Возбудители, передающиеся с кровью, такие как вирус гепатита В и ВИЧ (см. гл. 322), могут поражать лиц любого возраста, однако в детских учреждениях они обнаруживаются редко (вирус гепатита В) или никогда (ВИЧ). Кожные инфекции и инвазии передаются при тесном контакте, а также через загрязненное постельное белье и одежду и чаще встречаются у детей старше 2 лет.

Инфекции дыхательных путей составляют большинство инфекций, связанных с детскими учреждениями. Дети до 2 лет, посещающие детские учреждения, чаще болеют инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, чем их сверстники, не посещающие упомянутых учреждений. Инфекции дыхательных путей вызываются теми же возбудителями, которые циркулируют среди населения, и включают РСВ, вирусы парагриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, парвовирус В19, *Streptococcus pneumoniae*, изредка *Bordetella pertussis* и *Mycobacterium tuberculosis*. Риск среднего отита у детей, посещающих детские учреждения, в 2–3 раза выше, чем у детей, воспитывающихся на дому. Со средним отитом связано большинство случаев использования в детских учреждениях антибиотиков у детей до 3 лет. У этих детей также повышен риск повторного среднего отита, еще более увеличивающего использование антибактериальных средств среди населения. У детей, посещающих детские учреждения, в более раннем возрасте выявляется носительство стрептококков группы А в глотке, однако вспышки, вызванные данным микроорганизмом, встречаются редко.

Желудочно-кишечные инфекции. Острая инфекционная диарея у детей, посещающих детские учреждения, встречается в 2–3 раза чаще, чем у детей, воспитывающихся дома. В детских учреждениях часто возникают вспышки диареи. Как правило, ее возбудителями становятся либо кишечные вирусы (например, ротавирусы, кишечные аденовирусы, астровирусы и калицивирусы), либо кишечные паразиты (например, *Giardia lamblia* или *Cryptosporidium spp.*). Инфекционная доза большинства перечисленных возбудителей (таких, как ротавирусы и лямблии) низкая, а частота бессимптомного выделения высокая. Вспышки диареи в детских учреждениях вызывались и кишечными бактериями, такими как *Shigella spp.* и *Escherichia coli* O157:H7, реже *Campylobacter spp.*, *Clostridium difficile* и *Bacillus cereus*. Сальмонеллы редко становятся причиной диареи в детских учреждениях. Гепатит А у детей, посещающих детские учреждения, приводил к вспышкам среди всего населения. У детей младшего возраста гепатит А обычно протекает легко или бессимптомно; заболевание диагностируется, когда заболевают старшие дети или взрослые. Возбудители кишечных инфекций и вирус гепатита А в детских учреждениях передаются фекально-оральным путем, изредка с загрязненной пищей или водой. Кишечные инфекции и гепатит А более распространены в тех учреждениях, где у детей не выработаны навыки пользования туалетом и где нарушаются правила гигиены.

Кожные инфекции. Самыми частыми кожными инфекциями и инвазиями у детей, посещающих детские учреждения, служат импетиго (возбудитель *Staphylococcus aureus* или стафилококки группы А), педикулез, чесотка, дерматофития волосистой части головы или туловища. Распространенность упомянутых инфекций и инвазий у детей, посещающих детские учреждения, неизвестна. Парвовирус В19, вызывающий инфекционную эритему (пятая болезнь), имеет аэрогенный механизм передачи; служит причиной вспышек в детских учреждениях. Наибольшую опасность парвовирус В19, наряду с ЦМВ, представляет для беременных и людей с нарушенным иммунитетом (риск гибели плода и апластического криза соответственно).

Инвазионные инфекции. Основной представитель — *H. influenzae* типа b. Доказано, что она чаще встречается у детей, посещающих детские учреждения; доказательства повышенного риска повторных и вторичных инфекций, вызванных *H. influenzae* типа b, в детских учреждениях менее убедительны. Повсеместная иммунизация против *H. influenzae* типа b значительно снизила риск пер-

вичной инвазионной инфекции. Есть указание на то, что первичная инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis*, чаще встречается у детей, посещающих детские учреждения, чем у детей, воспитывающихся дома. Посещение детских учреждений связано с носительством в носоглотке устойчивого к пенициллину *Streptococcus pneumonia* и инвазионной пневмококковой инфекции, особенно у детей с рецидивирующим средним отитом в анамнезе, получавших антибиотики. Зарегистрировано вторичное распространение *S. pneumoniae* и *N. meningitidis*, что свидетельствует о возможности вспышек в данных условиях. Использование конъюгированной пневмококковой вакцины снизит заболеваемость инвазионной инфекцией и снизит носительство серотипов *S. pneumoniae*, присутствующих в вакцине.

Среди детей, посещающих детские учреждения, их родителей и учителей, зарегистрированы вспышки асептического менингита, вызванного ECHO-вирусом 30.

Герпесвирусные инфекции. После заражения ЦМВ до 70% детей в яслях, носящих подгузники, непрерывно выделяют данный вирус с мочой и слюной. Инфицированные ЦМВ дети часто передают его детям, с которыми они контактируют, а также 8–20% работников яслей и матерей. Заражение происходит при контакте с инфицированной мочой или слюной. В детских учреждениях часто происходило заражение ветряной оспой, но всеобщая иммунизация снизила риск. Роль детских учреждений в передаче ВПГ, особенно во время эпизодов гингивостоматита, нуждается в дальнейшем изучении.

Возбудители, передающиеся с кровью. К ним относятся вирусы гепатитов B и C, а также ВИЧ. Зарегистрировано несколько случаев передачи гепатита B в детских учреждениях, однако вероятность заражения гепатитом B снизилась с поголовной иммунизацией грудных детей против данного вируса. Вопросы, связанные с ВИЧ-инфекцией, включают возможность передачи ВИЧ в детских учреждениях и риск заражения другими инфекциями для ВИЧ-инфицированных детей. Передача ВИЧ в детских учреждениях не регистрировалась. Необходимо следить за контактами ВИЧ-инфицированных детей, посещающих детские учреждения, с возбудителями других инфекций; кроме того, у этих детей следует часто проверять иммунный статус и состояние здоровья. О риске заражения в детских учреждениях гепатитом C не сообщалось.

Применение антибиотиков и устойчивость бактерий. Частота инфекций, возбудители которых устойчивы к обычно используемым антибактериальным средствам, резко возросла, поэтому проблема устойчивых бактерий в детских учреждениях вызывает такую тревогу. Дети, посещающие детские учреждения, получают антибиотики в 2–4 раза чаще, чем дети того же возраста, воспитывающиеся дома. Кроме того, средняя продолжительность применения антибиотиков у детей, посещающих детские учреждения, в 4 раза больше. Частое использование антибиотиков вместе с легкой передачей возбудителей в переполненных детьми помещениях привели к повышенной циркуляции в дыхательных путях и ЖКТ устойчивых к антибиотикам бактерий, в том числе *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli* 0157:H7 и *Shigella spp.*

Профилактика. Письменные инструкции по профилактике и борьбе с инфекциями в детских учреждения должны быть доступными и ежегодно пересматриваться. Стандарты гигиены окружающей среды и личной гигиены должны включать хранение сведений об иммунизации детей и персонала; адекватные правила отстранения от работы или занятий; частое мытье мест, подвергающихся загрязнению; выполнение адекватных процедур по смене подгузников; соблюдение правил приготовления пищи, содержания домашних животных; эпидемиологический надзор и отчетность. Следует проводить просветительную работу, чтобы улучшить соблюдение данных стандартов. Наиболее важный фактор, снижающий передачу инфекций в детских учреждениях, — это тщательное мытье рук.

В США все дети в отсутствие противопоказаний должны быть иммунизированы против возбудителей 11 инфекций: дифтерия, коклюш, столбняк, корь, эпидемический паротит, краснуха, полиомиелит, гепатит B, вирус varicella-zoster, *H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae*. Иммунизация против гепатита A показана начиная с 2-летнего возраста, детям из группы риска или проживающим в определенных местностях, включая 11 западных штатов. Иммунизация против гриппа детей 6–23 мес. проводится по возможности. В лицензированных детских учреждениях уровень иммунизации детей высокий, отчасти потому, что законы почти всех штатов требуют соответствующую возрасту иммунизацию детей, посещающих лицензированные учреждения, а отчасти из-за растущего уровня им-

мунизации детей в США. Вакцинация оказала выраженный благоприятный эффект на здоровье детей в детских учреждениях. Использование конъюгированной вакцины против *H. influenzae* типа b практически свело на нет инвазивные инфекции, вызванные данной бактерией. Вакцины против гепатита B, конъюгированные пневмококковые вакцины и, в определенных районах, вакцина против гепатита A тоже внесли положительный вклад в здоровье детей в детских учреждениях. Роль противогриппозной вакцины у детей и взрослых в детских учреждениях требует дальнейшего исследования.

Лицам, ухаживающим за детьми, должны быть введены все вакцины, рекомендуемые для взрослых. О случаях инфекционных болезней среди детей или персонала детских учреждений сообщают в местных органы здравоохранения.

Стандарты. В каждом штате имеются особые стандарты лицензирования и проверки центров и семейных домов по уходу за детьми. ААП и Американская ассоциация работников здравоохранения публикуют совместные всеобъемлющие стандарты здоровья и безопасности, которые могут использоваться педиатрами и другими врачами для принятия решений, касающихся инфекционных болезней и связанных с ними проблем в детских учреждениях.

Литература

Alho O.-P., Laara E., Oja H. Public health impact of various risk factors for acute otitis media in Northern Finland. Am J Epidemiol 1996; 143: 1149–56.

American Academy of Pediatrics and the American Public Health Association. Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Childcare Programs, 2nd ed. — Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics, 2002.

Carabin H., Gyorkos T. W., Soto J. C. et al. Estimation of direct and indirect costs because of common infections in toddlers attending day care centers. Pediatrics 1999; 103: 556–64.

Churchill R. B., Pickering L. K. Infection control challenges in childcare centers. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 347–65.

Dagan R., Sikuler-Cohen M., Zamir O. et al. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 951–8.

Helfand R. F., Khan A. S., Pallansch M. A. et al. Echovirus 30 infection and aseptic meningitis in parents of children attending a childcare center. J Infect Dis 1994; 169: 1133–7.

Holmes S. J., Morrow A. L., Pickering L. K. Childcare practices: Effects of social changes on epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. Epidemiol Rev 1996; 18: 10–28.

Hurwitz E. S., Haber M., Chang A. et al. Effectiveness of influenza vaccination of daycare children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. JAMA 284: 1677–82.

Louhiala P. J., Jaakkola N., Ruotsalainen R. et al. Day-care centers and diarrhea: A public health perspective. J Pediatr 1997; 131: 476–9.

MacDonald J. K., Boase J., Stewart L. K. et al. Active and passive surveillance for communicable diseases in childcare facilities, Seattle-King County, Washington. Am J Public Health 1997; 87: 1951–5.

Nafstad P., Hagen J. A., Øie L. et al. Day care centers and respiratory health. Pediatrics 1999; 103: 753–8.

National Institute of Child Health and Human Development Early Childcare Research Network. Childcare and common communicable illnesses. Results from the National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 481–8.

Pass R. F. Day care centers and the spread of cytomegalovirus and parvovirus B19. Pediatr Ann 1991; 20: 419–26.

Reves R. R., Pickering L. K. Impact of child day care on infectious diseases in adults. Infect Dis Clin North Am 1992; 6: 239–50.

Roberts L., Smith W., Jorm L. et al. Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in childcare: A randomized, controlled trial. Pediatrics 105: 738–42.

Shah S., Hoffman R., Shillam P. et al. Prolonged fecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 during an outbreak at a day care center. Clin Infect Dis 1996; 23: 835–6.

Thrane N., Olesen C., Mortensen J. T. et al. Influence of day care attendance on the use of systemic antibiotics in 0- to 2-year-old children. Pediatrics 2001; 107: E76.

Глава 353

Рекомендации при путешествии с детьми за рубеж

Чэнди К. Джон (Chandy C. John), Роберт А. Салата (Robert A. Salata)

Риск для здоровья, связанный с заграничной поездкой, и подготовка к поездке у детей, особенно до 2 лет, иные, чем у взрослых. Многие врачи, обучавшиеся в развитых странах, незнакомы с опас-

ностями для здоровья, связанными с заграничной поездкой, а также с часто меняющимися рекомендациями по профилактике заболеваний во время таких поездок. В США советы для туристов, посещающих другие страны, и требования к вакцинации разрабатываются Центром по контролю заболеваемости.

Общая подготовка к поездке. Родители ребенка, который отправляется в поездку, должны проконсультироваться у врача минимум за 4–6 нед. до выезда из страны, чтобы получить реалистичную оценку риска для здоровья, график вакцинации, перечень препаратов и инструкции о том, что делать при заболевании во время поездки.

Страхование здоровья. Родителям следует осведомиться в страховой компании, включает ли их план заботы о здоровье риск, связанный с путешествиями за рубеж. Если это так, родителям следует осведомиться о необходимости предварительной санкции на лечение, уровне доплаты, а также о том, покрывает ли страховка экстренную медицинскую эвакуацию. Разные поставщики услуг предлагают по разумной цене дополнительное страхование путешествий, которое покрывает экстренную медицинскую эвакуацию и стоимость местной медицинской помощи; родители должны знать об этой возможности.

Сопутствующие заболевания. Родителей спрашивают о проблемах со здоровьем у их ребенка (в настоящее время и в прошлом), которые требуют обследования или лечения. Дети с какими-либо расстройствами должны иметь с собой выписку из медицинской карты. Родителей предупреждают, чтобы они взяли достаточный запас необходимых препаратов для своих детей, а также убедились, что все упаковки имеют четкие обозначения. Если ребенку требуется помощь специалистов, можно ознакомиться с международным справочником по требуемой медицинской специальности. Если медицинская помощь требуется сразу после пересечения границы, источники информации включают американское посольство или консульство, менеджеров отелей, бюро путешествий, обслуживающих иностранных туристов, и миссионерские больницы. Наиболее высокому риску во время путешествия подвергаются дети с хроническими заболеваниями сердца и легких, сахарным диабетом, аллергиями, болезнями ЖКТ, особенно диареей в сочетании с мальабсорбцией или воспалительным заболеванием кишечника. Больные инсулинзависимым сахарным диабетом и гемофилией должны носить с собой достаточный запас стерильных игл, шприцов и дезинфицирующих тампонов. Особые приготовления должны быть сделаны для больных с нарушениями свертывания, тех, кто получает антикоагулянты, и больных, нуждающихся в гемодиализе. Следует избегать произведенных за границей биологических продуктов, таких как концентраты факторов свертывания и иммуноглобулины. Каждому ребенку рекомендуется иметь при себе аптечку, где находятся прописанные ему препараты, а также ацетаминофен, антигистаминные препараты, пакетики с раствором для пероральной регидратации, мазь с антибиотиком, бинты, репелленты и солнцезащитные кремы.

Безопасность. Основные причины инвалидности и смерти, связанные с путешествием, — это травмы и автомобильные аварии. Необходимо заострить внимание на использовании ремней безопасности для детей; желательно, чтобы дети сидели на заднем сиденье. При возможности в путешествие следует взять специальное безопасное сиденье для ребенка. Туристов, отправляющихся в отдаленные районы, предупреждают о возможности встречи с бездомными собаками (бешенство), грызунами (чума) и ядовитыми животными (укусы змей и скорпионов могут быть смертельными для грудных детей). Плавание и ныряние в загрязненной воде может привести к серьезным травмам, а также повышает риск инфекций, включая шистосомоз, лептоспироз и первичный амебный энцефалит. Многие болезни, развивающиеся у детей во время зарубежных поездок, можно было бы предупредить благодаря соответствующим советам и надзору родителей.

Борьба с инфекциями. Инфекции, которые угрожают путешествующим детям, можно разделить на три категории: передающиеся с пищей, переносимые насекомыми и передающиеся при контакте с больным, иглами или кровью.

Употребление загрязненной пищи или воды приводит к диарее путешественников — самой частой жалобе людей, выехавших за границу. Через загрязненную воду ребенок может заразиться шигеллезом, сальмонеллезом, эшерихиозом, холерой, лямблиозом, амебиазом и криптоспоридозом. Вирусные инфекции, особенно ротавирусная, тоже служат немаловажной причиной диареи у детей, связанной с путешествием. Как правило, наиболее безопасные напитки — кипяченая вода, горячие на-

питки, приготовленные на кипяченой воде, газированные напитки в канистрах или бутылках. Следует избегать льда. При чистке зубов нельзя использовать водопроводную воду. Наиболее надежный метод дезинфекции воды — кипячение минимум 1 мин от закипания. Приемлемую альтернативу кипячению составляет применение микропористого фильтра с устройством, выделяющим при необходимости йод. Неочищенные фрукты, сырые овощи, непастеризованное молоко и молочные продукты, такие как сыры, слабо проваренное или прожаренное мясо и рыба могут содержать возбудителей инфекций, поэтому их следует избегать. Особенно опасно употребление рыбы, в первую очередь рифовых рыб, красного люциана и барракуды, потому что в них могут содержаться токсины.

Кормление грудью желательно продолжить, особенно если ребенку меньше 6 мес.

Трансмиссивные инфекции, представляющие опасность для путешествующих детей, включают малярию, желтую лихорадку, лихорадку денге, японский энцефалит, филяриатоз, трипаносомоз и онхоцеркоз. Малярия, желтая лихорадка, японский энцефалит и филяриатоз переносятся комарами или москитами, которые активны ночью; лихорадка денге переносится москитами, которые, напротив, активны днем. Чтобы избежать укусов насекомых, необходимо сократить деятельность, связанную с высоким риском; от сумерек до рассвета оставаться в помещении, окна которого затянуты сетками; носить защитную одежду и пользоваться репеллентами, которые содержат перметрит или N,N-диэтил-М-толуамид (DEET). Среди детей, подвергавшихся действию высоких концентраций DEET, были зарегистрированы редкие случаи токсической энцефалопатии, однако риск осложнений минимален, если репеллент наносится однократно и содержит менее 30% DEET. Риск укусов также снижают пологи, особенно пропитанные перметрином.

Многие из инфекций, которые передаются при контактах с людьми, можно предотвратить с помощью стандартной иммунизации. Остальные инфекции, передающиеся от человека человеку, включают вирусные инфекции дыхательных путей и ЖКТ, гепатиты и ЗППП, включая ВИЧ-инфекцию. Многие из перечисленных болезней более распространены в развивающихся странах, чем в США. Подросткам, выезжающим за рубеж, необходимо напомнить, что случайные половые контакты, а также контакт с иглами или кровью (в том числе при нанесении татуировок и пирсинге) имеют значительный риск ВИЧ-инфекции и гепатита. Во многих развивающихся странах до сих пор невозможно осуществить систематическую проверку донорской крови на ВИЧ и другие инфекции, передающиеся с кровью, поэтому служба переливания крови в этих странах не может гарантировать безопасность. Выезжающий за границу может попросить определить его группу крови, чтобы знать, может ли родственник или другой путешествующий вместе с ним человек стать донором в экстренной ситуации.

Иммунизация. Иммунизацию следует начинать не позже чем за 4–6 нед. до отъезда, поскольку для создания полной защиты некоторые вакцины и лекарственные препараты требуется вводить неоднократно, а другие — одновременно или поочередно. Вакцины (как входящие, так и не входящие в календарь прививок), показанные в настоящее время для выезжающих за границу детей, можно вводить одновременно, при этом их эффективность или безопасность не снижаются. Живые вирусные вакцины вводятся одновременно либо с интервалом не менее 30 дней, чтобы они в минимальной степени влияли на действие друг друга. Иммуноглобулин для внутримышечного введения ослабляет иммунный ответ на вакцинацию против кори и, возможно, против вируса varicella-zoster. Если показана иммунизация против кори или вируса varicella-zoster, вакцины вводят либо за 2 нед. до введения иммуноглобулина, либо через 3 мес. после его введения. Иммуноглобулин для внутримышечного введения не влияет на иммунный ответ на живую брюшнотифозную вакцину, живую полиомиелитную вакцину, а также на вакцину против желтой лихорадки.

Вакцины, для производства которых используются яйца (например, вакцины против желтой лихорадки и гриппа), содержат аллергенную субстанцию, которая у лиц с известной тяжелой аллергией на яйца может вызвать аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока. Поэтому перед введением вакцин против желтой лихорадки и гриппа целесообразно спросить пациента, не отмечал ли он отрицательных реакций после употребления в пищу яиц. Хотя вакцины против кори и эпидемического паротита производятся на культуре клеток куриных эмбрионов, риск анафилактических реакций на эти вакцины у детей с аллергией на яйца очень низок. Большинство аллергических реакций

на вакцины с противокоревым компонентом вызывались следами желатина или неомицина.

В целом детям с нарушениями иммунитета противопоказаны живые вирусные вакцины (например, полиомиелитная, против кори, против вируса varicella-zoster) и живые бактериальные вакцины (например, БЦЖ, брюшнотифозная) (см. табл. 350.5). Однако ВИЧ-инфицированных детей, у которых нет выраженной иммуносупрессии (см. гл. 322), целесообразно вакцинировать против кори и вируса varicella-zoster. При бессимптомной ВИЧ-инфекции также допустима вакцинация против желтой лихорадки (если риск заражения ей высок), однако наличие симптомов ВИЧ-инфекции служит противопоказанием для данной вакцины. Инактивированные вакцины и анатоксины детям с нарушенным иммунитетом не противопоказаны, но иммунный ответ на данные вакцины будет ослабленным.

Вакцины, входящие в календарь прививок

Все дети, выезжающие за границу, должны получить все полагающиеся по возрасту вакцины, входящие в календарь прививок (см. гл. 350). Иммунизация может опережать календарный план, особенно если ребенок невакцинирован или вакцинация его не завершена (см. табл. 350.1).

Дифтерия, столбняк и коклюш. Во многих развивающихся странах заболеваемость дифтерией высокая. После распада Советского Союза в 1991 г. возник подъем заболеваемости дифтерией в новых, независимых государствах. Наивысшая заболеваемость была зарегистрирована в Азербайджане, Таджикистане и Латвии.

Столбняк — основная причина смертности новорожденных во многих странах, особенно высока заболеваемость в тропиках. Столбняк новорожденных обычно поражает детей, матери которых не получили адекватной вакцинации и не соблюдают правил гигиены.

Коклюш часто встречается в развивающихся странах и в некоторых развитых странах, где иммунизация против коклюша не проводится столь широко, как в США, из-за боязни осложнений вакцинации.

Невосприимчивость к дифтерии, столбняку и коклюшу достигается после введения четырех доз DTaP, ревакцинации в 4–6 лет и последующей ревакцинации dT (содержит дифтерийный и столбнячный анатоксины в дозе для взрослых) каждые 10 лет (см. гл. 350). Для детей, выезжающих за границу, план вакцинации может быть ускорен (табл. 353.1). Детей до 7 лет, которым противопоказан коклюшный компонент, иммунизируют вакциной DT. Вакцинировать от коклюша детей старше 7 лет не рекомендуется.

***Haemophilus influenzae* типа b.** Тяжелые инфекции, вызванные *H. influenzae* типа b, как правило, встречаются у детей 6–12 мес., однако $^1/_3$ инвазионных инфекций приходится на детей 18 мес. и старше. Перед поездкой необходимо вакцинировать всех неиммунизированных детей до 60 мес. и всех детей с хроническими заболеваниями, у которых повышен риск инфекций, вызванных *H. influenzae* типа b (см. гл. 350).

Гепатит В. Распространенность гепатита В высока в Юго-Восточной Азии, Западной, Экваториальной и Южной Африке, а также в странах бассейна Тихого океана. В некоторых регионах хронический гепатит В имеется у 8–15% населения. Заражение данной инфекцией возможно при переливании крови, не проверенной на HBsAg, контакте с нестерильными иглами, тесном контакте с местными детьми, у которых имеются открытые повреждения кожи, половом контакте. Заражение гепатитом В более вероятно при длительном пребывании в стране с высокой заболеваемостью. Вакцинация против гепатита В рекомендована в США всем детям. План иммунизации против гепатита В может быть ускорен (см. табл. 353.1). Частичную защиту создают уже 1–2 дозы вакцины.

Корь, эпидемический паротит и краснуха. Корь остается распространенным заболеванием во многих развивающихся и некоторых промышленно развитых странах. Противокоревую вакцину, предпочтительно в комбинации с вакциной против эпидемического паротита и краснухи (MMR), следует вводить всем детям в возрасте 12–15 мес. и 4–6 лет, если нет противопоказаний (см. т. 4, гл. 402). Детям, которые выезжают за границу, вторую дозу можно ввести уже через 4 нед. после первой. При ускоренном плане вакцинации первую дозу MMR можно вводить начиная с 6 мес.; однако, если первая доза введена ранее 12-месячного возраста, две последующие дозы должны вводиться после достижения 12 мес. с интервалом не менее 4 нед. (см. табл. 353.1). Дети до 6 мес. защищены материнскими антителами. ВИЧ-инфи-

Таблица 353.1

Схема ускоренной иммунизации детей, отправляющихся в зарубежную поездку

Вакцина	Обычная схема	Схема ускоренной иммунизации
Против дифтерии, столбняка, коклюша	DTaP: 2, 4, 6 и 15–18 мес. DTaP: 4–6 лет (ревакцинация) dT: каждые 10 лет	DTaP: 6, 10 и 14 нед.; четвертая доза — через 6 мес. после третьей DTaP: 4 года (ревакцинация) dT: каждые 5 лет, если риск заболевания высок
Против *Haemophilus influenzae* типа b	HbOC или PRP-T: 2, 4, 6 12–15 мес. PRP-OMP: 2, 4 и 12 мес.	HbOC или PRP-T: 6, 10 и 14 нед. и 12 мес. PRP-OMP: 6 и 10 нед., и 12 мес.
Против гепатита B	При рождении, в 1–2 мес. и 6 мес.	При рождении, в 1 и 2 мес.; ревакцинация в 12 мес.
Против кори, эпидемического паротита, краснухи	MMR: 12–15 мес. и 4–6 лет. Детям младше 12 мес. вводится лишь в особых случаях	MMR: две дозы детям >12 мес. с интервалом > 4 нед. Первую дозу вакцины против кори можно ввести в 6 мес., две оставшиеся — после 12 мес. с интервалом > 4 нед.
Против полиомиелита	Инактивированная полиомиелитная вакцина: 2, 4 и 6 мес.; ревакцинация в 4–6 лет. Введение дополнительных доз требуется только перед поездкой в страну с высокой заболеваемостью.	Инактивированная полиомиелитная вакцина: 6, 10 и 14 нед.; ревакцинация в 4–6 лет. Подросткам и взрослым, которые завершили первичную иммунизацию, ревакцинация проводится 1 раз в жизни
Пневмококковая	Конъюгированная пневмококковая (PCV): 2, 4, 6 и 12–15 мес.	Конъюгированная пневмококковая (PCV): 6, 10 и 14 нед.; четвертая доза через 2 мес. после третьей дозы
Против вируса varicella-zoster	12–18 мес.	12 мес. (для лиц старше 13 лет — две дозы с интервалом в 1 мес.)

цированных детей, которые выезжают за границу, необходимо вакцинировать, если только у них нет выраженной иммуносупрессии (см. табл. 322.2), поскольку корь на фоне ВИЧ-инфекции протекает очень тяжело.

Пневмококковые инфекции. *Streptococcus pneumoniae* служит основным возбудителем пневмонии, а также входит в число ведущих причин бактериемии и бактериального менингита у детей в развивающихся и развитых странах. Иммунизация семивалентной пневмококковой вакциной, конъюгированной с белком, в наши дни вошла в календарь прививок США. Вакцинация состоит из четырех доз, первую вводят в 2 мес. У детей, выезжающих за границу, вакцинация может быть ускорена (см. табл. 353.1). Неиммунизированных детей старше 2 лет вакцинируют, только если они относятся к группе риска. В группу риска входят дети с серповидноклеточной анемией, аспленией или аспленизмом, ВИЧ-инфекцией, врожденными иммунодефицитами, нефротическим синдромом, хроническими заболеваниями сердца и легких, а также дети, получающие иммуносупрессивную терапию (см. гл. 350).

Полиомиелит. Полиомиелит был искоренен в Западном полушарии в 1991 г., однако продолжает встречаться в нескольких развивающихся странах. Вакцинация против полиомиелита в США состоит из четырех доз; используется только инактивированная вакцина (см. гл. 350). Иммунизацию можно начинать с 4–6 нед. жизни (см. табл. 353.1). В США живая полиомиелитная вакцина рекомендована только для детей, которые менее чем через 4 нед. отправятся в страну с высокой заболеваемостью полиомиелитом, иначе говоря, тем, кто не успеет получить две дозы инактивированной вакцины перед отъездом. Детей с нарушенным иммунитетом, а также контактирующих с лицом, у которого нарушен иммунитет, иммунизировать живой вакциной нельзя. Невакцинированные взрослые, которые подвергаются риску заражения полиомиелитом и которые не смогут завершить рекомендованную схему вакцинации инактивированной вакциной (0, 1–2 и 6–12 мес.), должны получить три дозы инактивированной вакцины с интервалом не менее 4 нед.

Ветряная оспа. Вакцинации подлежат все дети 12 мес. и старше, которые не получали вакцины против вируса varicella-zoster и не болели ветряной оспой. Противопоказания перечислены в гл. 350. Дети до 6 мес., как правило, защищены материнскими антителами. Детям до 13 лет вводят одну дозу, более старшим — две дозы с интервалом 4–8 нед.

Вакцины, не входящие в календарь прививок

Холера. Холера встречается во многих развивающихся странах, однако риск заражения для туристов очень низок. Эффективность убитой холерной вакцины, которая применялась в США ранее, не достигала 50%. Данная вакцина не рекомендуется ни Центром по контролю заболеваемости, ни ВОЗ и практически вышла из употребления. Ни одна из стран не требует вакцинации против холеры. Изредка местные власти могут потребовать справку о вакцинации; в таких случаях достаточно одной дозы. Между вакцинацией против холеры и против желтой лихорадки должен быть промежуток не менее 3 нед. В Канаде и многих европейских странах появилась новая живая холерная вакцина для иммунизации детей начиная с 2 лет, однако в США данная вакцина пока не поступает.

Гепатит А. Вирус гепатита А встречается в большинстве стран мира, и туристы подвергаются опасности заражения, даже если придерживаются обычных туристических маршрутов. Гепатитом А можно заразиться в результате употребления в пищу моллюсков или ракообразных, пойманных в водоеме, загрязненном сточными водами; употребления в пищу немытых овощей или фруктов; употребления пищи, приготовленной носителем вируса. У детей младшего возраста инфекция нередко протекает бессимптомно, но они могут передавать инфекцию старшим детям и взрослым, у которых клинически значимый гепатит развивается чаще. Иммунизация против гепатита А или введение иммуноглобулина рекомендуется всем детям, отправляющимся в развивающуюся страну. Вероятно, целесообразно иммунизировать всех детей, независимо от цели их путешествия, поскольку в редких местах риск заражения гепатитом А отсутствует.

FDA одобрило две инактивированные вакцины против гепатита А, они вводятся детям старше 2 лет. Две дозы вакцины (0,5 мл для детей 2–17 лет, 1 мл для лиц старше 18 лет) вводятся внутримышечно с интервалом 6–12 мес. Вакцинация рекомендуется детям, отправляющимся в страны со средней или высокой заболеваемостью гепатитом А (все страны, кроме США, Канады, Австралии, Новой Зеландии, Японии, Западной Европы и Скандинавии). Протективный иммунитет развивается через 2–4 нед. после первой дозы вакцины. В США теперь доступна комбинированная вакцинация против гепатитов А и В, состоящая из трех доз, однако она лицензирована только для лиц старше 18 лет.

Детям до 2 лет и детям, которые отправляются в страны с высокой заболеваемостью менее чем через 2 нед., вводят иммуноглобулин для внутримышечного введения. Доза иммуноглобулина для непродолжительной защиты (1–2 мес.) составляет 0,02 мл/кг, для длительной (3–5 мес.) — 0,06 мл/кг; если опасность заражения сохраняется, введение повторяют каждые 5 мес. Иммуноглобулин можно вводить одновременно с инактивированной вакциной, но разными шприцами в разные участки тела. MMR и вакцину против вируса varicella-zoster вводят либо за 2 нед. до введения иммуноглобулина, либо 3 мес. спустя.

Грипп. Риск заражения гриппом во время путешествия за границу зависит от времени года, места назначения и встреч с людьми из разных частей света, где может циркулировать вирус гриппа. В тропиках, например в Карибском бассейне, грипп встречается круглогодично. В умеренном климате Южного полушария, включая Австралию и Южную Америку, максимум заболеваемости приходится на период с апреля по сентябрь. В Северном полушарии, включая США и Канаду, грипп обычно встречается с ноября по март. Вакцинировать против гриппа рекомендуется детей старше 6 мес., у которых повышен риск осложнений гриппа. К ним относятся дети любого возраста с хроническими заболеваниями, такими как болезни сердца, почек или легких, с иммуносупрессией (вследствие заболевания или лечения), ВИЧ-инфицированные, больные серповидноклеточной анемией и сахарным диабетом (см. гл. 350).

Японский энцефалит. Это заболевание сельских районов Азии (где люди живут в тесном соседстве с домашним скотом). Переносчиками служат комары. Бессимптомные формы встречаются, по меньшей мере, в 200 раз чаще форм с клиническими проявлениями, однако летальность последних колеблется от 10 до 70%. Риск для путешественников крайне низок, менее 1 случая на 1 000 000, однако у детей он выше. В регионах с умеренным климатом японский энцефалит в основном встречается с июня по сентябрь, а в тропических регионах — круглый год. Вакцинировать рекомендуется путешественников, намеревающихся провести более 1 мес. в сельских районах Азии, особенно в районах, где разводят рис или свиней. Вакцина-

ция также показана при более коротком пребывании в таких районах, если путешественник много времени будет проводить на открытом воздухе, например в кемпинге или на пешеходных экскурсиях. Следование стандартным советам, как избежать укусов комаров, значительно снижает риск заражения. Родители не должны брать с собой детей на прогулки в районы с высоким риском заражения.

Инактивированная вакцина против японского энцефалита лицензирована для детей 1 года и старше. Вакцинация состоит из трех доз (0,5 мл для детей 1–3 лет, 1 мл для детей 3 лет и старше), которые вводятся подкожно в 1, 8 и 30-й дни или в 1, 8 и 15-й дни при иммунизации по ускоренной схеме. Эффективность вакцины превышает 95%, однако частота аллергических реакций достигает 0,6%; у 1 из 1000 вакцинированных через промежуток от нескольких минут до 2 ч после введения возникает крапивница или отек Квинке (лица или рта и глотки). Вакцинацию необходимо завершить за 2 нед. до путешествия, чтобы выявить и устранить все побочные реакции на вакцину.

Менингококковая инфекция. *Neisseria meningitidis* вызывает эпидемические и спорадические заболевания во всем мире (см. гл. 244). Бóльшая часть случаев наблюдается в «менингитном» поясе, протянувшемся от Мавритании до Эфиопии, с декабря по июнь. Эпидемии возникают в Индии и Саудовской Аравии. У американских путешественников менингококковая инфекция встречается редко, вакцинация преимущественно показана направляющимся в район активной вспышки заболевания, а также тем, кто будет длительно контактировать с местным населением в эндемичном районе, особенно проживающим скученно. Для въезда в Саудовскую Аравию у всех совершающих паломничество в Мекку требуют документальное подтверждение вакцинации, проведенной не ранее 10 дней и не позже 3 лет до прибытия. Эпидемии за пределами США чаще всего вызываются менингококками серогруппы А, однако менингококки серогруппы С и (реже) В также служат причиной эпидемий.

Единственная вакцина, доступная в настоящее время в США, — это четырехвалентная полисахаридная вакцина A/C/Y/W-135. Вакцина не защищает от менингококка серогруппы А детей до 3 мес. и только частично защищает от данной серогруппы детей 3–11 мес. Дети до 2 лет не защищены против возбудителей других серогрупп. Менингококковая вакцина (0,5 мл подкожно) рекомендуется детям 2 лет и старше, кто подвергается риску инфекции, вызываемой возбудителем той же серогруппы, что и вакцина. Вакцина также показана детям 3 мес. и старше, входящим в группу риска инфекций, вызываемых менингококком серогруппы А. Если дети, вакцинированные до 4-летнего возраста, остаются в эндемичном районе, их ревакцинируют через 2–3 года. В Европе применяется высокоэффективная конъюгированная менингококковая вакцина против возбудителей серогрупп А и С, однако в США она пока не лицензирована.

Бешенство. Риск заражения бешенством наиболее велик в странах, где не проводится борьба с бешенством у собак: Колумбия, Эквадор, Эль-Сальвадор, Гватемала, Индия, Мексика, Непал, Филиппины, Таиланд и Вьетнам. Кроме того, бешенство встречается в большинстве остальных стран Африки, Азии, Центральной и Южной Америки. Дети подвергаются особому риску, поскольку у них чаще встречаются укусы в лицо. Предэкспозиционная профилактика показана, если ребенок будет находиться в районе, где встречается бешенство, дольше 1 мес. или будет путешествовать по местности, где быстрая и эффективная постэкспозиционная профилактика недоступна. При укусе животного в местности, где встречается бешенство, показана неотложная медицинская помощь. Следует обращаться в то учреждение, в котором могут провести адекватную постэкспозиционную профилактику бешенства. Животное по возможности отлавливают и помещают в карантин на 10 дней для наблюдения. Постэкспозиционная профилактика обязательна даже для лиц, получивших предэкспозиционную профилактику.

Для предэкспозиционной профилактики в США доступны три инактивированные антирабические вакцины: из культуры диплоидных клеток человека (HDCV), абсорбированная (RVA), очищенная вакцина из культуры клеток куриных эмбрионов (PCEC). Предэкспозиционная профилактика состоит из внутримышечного введения трех доз (1 мл) HDCV, RVA или PCEC в 1, 8 и 29-й дни либо из внутрикожного введения 0,1 мл HDCV в 1, 8 и 29-й дни. Постэкспозиционная профилактика у невакцинированных включает пять доз по 1 мл HDCV, RVA или PCEC, которые вводятся внутримышечно в 1, 4, 8, 15 и 29-й дни; ранее вакцинированным вводят две дозы по 1 мл внутримышечно в 1-й и 4-й дни. Ранее невакцинированным вместе

с первой дозой вакцины также вводят антирабический иммуноглобулин, 20 МЕ/кг, причем как можно больше из этого количества используют для инфильтрации тканей вокруг раны. Ранее вакцинированным антирабический иммуноглобулин противопоказан. На фоне приема мефлохина или хлорохина иммунный ответ на внутрикожное введение вакцины ослаблен, поэтому в таких случаях вакцину вводят внутримышечно. Очищенные вакцины, приготовленные из культур клеток, не всегда доступны за пределами США. Путешественники должны знать, что применение вакцин, приготовленных из нервной ткани, сопровождается повышенным риском побочных реакций, часто с неврологическими осложнениями. В некоторых развивающихся странах до сих пор используется лошадиная антирабическая сыворотка или лошадиный антирабический иммуноглобулин, которые часто вызывают тяжелые реакции, включая сывороточную болезнь и анафилактический шок. Если постэкспозиционная профилактика была начата за границей, то по возвращении в США проверяют титр антител и завершают иммунизацию вакциной, приготовленной из культуры клеток.

Туберкулез. Риск заражения туберкулезом у обычных туристов невелик. Всем детям, которые длительно пребывают в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом, до и после путешествия проводят пробы Манту. Единого мнения об иммунизации БЦЖ нет. БЦЖ применяется в США нечасто, однако некоторые специалисты настаивают, что БЦЖ необходимо вводить детям, особенно грудного возраста, которые будут длительное время находиться в местности с высокой заболеваемостью туберкулезом или наличием возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью. Данное мнение основано на том, что БЦЖ надежно предотвращает развитие у детей туберкулезного менингита и милиарного туберкулеза.

Брюшной тиф или инфекция, вызываемая сальмонеллой серовара Typhi (*Salmonella typhi*), широко распространен во многих развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки (см. п. 317.2). Вакцинация рекомендуется всем детям, отправляющимся на индийский субконтинент (регион наибольшего риска). Также вакцинируются следующие группы, выезжающие в районы с высокой заболеваемостью: туристы, которые будут находиться в таких районах длительно (более 4 нед.); пешие туристы; туристы, которые будут проживать у друзей или родственников. Крайне желательна вакцинация всех детей, направляющихся в районы с высокой заболеваемостью, особенно если возможно употребление загрязненной воды или пищи.

Для применения у детей в США рекомендованы две брюшнотифозные вакцины: субъединичная вакцина, содержащая Vi-полисахарид, и живая вакцина штамма Ty21a. Субъединичная брюшнотифозная вакцина лицензирована для применения у детей начиная с 2-летнего возраста. Однократно вводится 0,5 мл внутримышечно, ревакцинация проводится каждые 2 г. Субъединичную вакцину можно вводить в любое время перед отъездом, но лучше всего за 1 мес. и более до отъезда. Пероральную вакцину можно применять лишь у детей не младше 6 лет. Дают четыре дозы с интервалом в 1 день: одну капсулу с кишечнорастворимым покрытием принимают внутрь, по меньшей мере, за час до еды, не разжевывая, и запивают холодным напитком. Если опасность заражения брюшным тифом сохраняется, ревакцинацию проводят каждые 5 лет. Антибиотики, а также противомалярийные препараты мефлохин и хлорохин тормозят иммунный ответ на живую брюшнотифозную вакцину, поэтому вакцинацию начинают не раньше чем через сутки от последнего приема названных препаратов. Живая брюшнотифозная вакцина противопоказана детям с нарушенным иммунитетом, этим детям вводят субъединичную вакцину. Вакцина предыдущего поколения (штамм Ty2, убитый нагреванием и фенолом) эффективна и все еще доступна, однако использовать ее не следует из-за высокой частоты побочных реакций.

Желтая лихорадка (см. гл. 315) — это вирусная инфекция, которую переносят комары. По течению желтая лихорадка напоминает прочие вирусные геморрагические лихорадки (см. гл. 316), но при ней более выражено поражение печени. Желтая лихорадка встречается в тропических районах Южной Америки и Африки. Самое большое число заболевших за последние 15 лет регистрировалось в Нигерии и Перу.

Вакцинация против желтой лихорадки показана детям старше 9 мес., выезжающим в эндемичные районы. Некоторые страны требуют от лиц, прибывающих из эндемичных районов, справки о вакцинации против желтой лихорадки. В некоторых странах Африки доказательства вакцинации необходимы для всех въезжающих. Во многих странах принимается документ об отказе в вакцинации

для слишком маленьких детей (< 4 мес.) и лиц с противопоказаниями для вакцинации, такими как иммунодефицит. Детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией вакцинировать можно, если контакта с вирусом желтой лихорадки не избежать.

Вакцина против желтой лихорадки (0,5 мл подкожно) содержит живой аттенуированный вирус штамма 17D, выращенный на куриных эмбрионах. Вакцина безопасна и высокоэффективна у детей старше 9 мес., однако у грудных детей она чаще вызывает энцефалит (0,4%) и другие тяжелые реакции. Вакцину нельзя вводить детям до 4 мес.; детей 4–6 мес. можно вакцинировать, только проконсультировавшись с Центром по контролю заболеваемости; детей 6–9 мес. вакцинируют, если маршрут путешествия будет проходить по районам с продолжающейся эпидемией. Вакцина также противопоказана детям с аллергией на куриные яйца. Иммунитет после вакцинации длительный, вероятно пожизненный, однако международный сертификат о вакцинации действителен 10 лет. Между вакцинацией против желтой лихорадки и против холеры должен быть интервал не менее 3 нед. (следует заметить, что вакцинация против холеры в настоящее время в США не рекомендуется).

Диарея путешественников. Заболевание характеризуется неоформленным стулом 2 раза в сутки и более. Частота диареи путешественников среди выехавших за границу достигает 40%. У детей, особенно до 3 лет, частота диареи путешественников еще выше, протекает она тяжелее и дольше, чем у взрослых. Заражение обычно происходит при употреблении пищи и воды, загрязненных фекалиями. Диарею путешественников вызывают различные возбудители (бактерии, вирусы и паразиты), однако самым распространенным из них остается энтеротоксигенная кишечная палочка. Остальные бактериальные возбудители включают *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophilia* и *Plesiomonas shigelloides*. У длительно путешествующих лиц повышена частота протозойных инвазий, вызванных *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* и *Isospora spp.* Еще одной причиной диареи путешественников служат ротавирусы. Наиболее значимый фактор риска диареи — страна пребывания. К регионам высокого риска (заболеваемость 25–50%) относятся развивающиеся страны Латинской Америки, Африки и Среднего Востока, а также Азия. В Средиземноморье, Китае и Израиле риск промежуточный. Регионы с низким риском включают Северную Америку, Северную Европу, Австралию и Новую Зеландию. Риск осложнений бактериальной диареи путешественников (особенно вызванной сальмонеллами) повышен у детей с нарушениями иммунитета, в том числе у ВИЧ-инфицированных. Вероятность диареи путешественников значительно снижается при тщательном отборе и приготовлении пищи и воды (см. раздел «Общая подготовка к поездке»). Препараты для химиопрофилактики диареи путешественников не рекомендуется давать детям.

Для маленьких детей с диареей наибольшую опасность представляет обезвоживание. Родителям необходимо разъяснить симптомы обезвоживания. Обязательно следует взять с собой упаковки с компонентами раствора для оральной регидратации (их можно приобрести в магазинах или аптеках почти всех развитых стран). Содержимое упаковок смешивают с кипяченой водой или водой из бутылок, как указано в инструкции, и понемногу дают ребенку. Детям младшего возраста не следует давать средства, угнетающие моторику кишечника, такие как дифеноксилат (ломотил) и лоперамид (имодиум). Лоперамид (по 2 мг 3 раза в день внутрь) можно назначать детям старше 8 лет, если у них нормальная температура тела и в стуле отсутствует кровь. Частоту дефекаций и продолжительность диареи также сокращает висмута субсалицилат. Детям 3–5 лет висмута субсалицилат назначают по 5 мл на прием, 6–8 лет — по 10 мл, 9–11 лет — по 15 мл, старше 12 лет — по 30 мл. Всего принимают не более 8 доз в сутки с интервалом в 30 мин. Более высокие дозы висмута субсалицилата назначать не следует из-за токсичности салицилатов. Висмута субсалицилат противопоказан при подозрении на грипп, а также при вспышке гриппа в данной местности — это связано с тем, что у детей, больных гриппом, салицилаты повышают риск синдрома Рейе.

Поскольку среди возбудителей диареи путешественников возросла распространенность устойчивых штаммов, рекомендации по эмпирическому лечению диареи изменились. Эмпирическое самолечение предназначается для взрослых, но большинство специалистов соглашаются, что оно подходит и для детей. Лицам старше 18 лет рекомендуется принимать внутрь ципрофлоксацин (500 мг), норфлоксацин (400 мг) или офлоксацин (300 мг) 2 раза в сутки в течение 3 дней. Детям

начиная с 2 лет до последнего времени рекомендовалось давать триметоприм/сульфаметоксазол, однако рост устойчивости бактерий снизил эффективность данного препарата. Азитромицин не утверждался конкретно для лечения диареи, но он высокоактивен против большинства возбудителей диареи путешественников и, по всей видимости, служит средством выбора для детей с диареей путешественников. Азитромицин назначают либо по 10 мг/кг/сут в течение 3 сут, либо в 1-е сутки в дозе 10 мг/кг, а со 2-х по 5-е — 5 мг/кг. Назначать антимикробные средства по поводу диареи путешественников детям младшего возраста следует после консультации с педиатром, особенно если заболевание тяжелое, длится более 3 дней, в стуле обнаружена кровь, температура тела достигает 38,9 °С и более, имеется озноб, рвота либо умеренное или выраженное обезвоживание.

Химиопрофилактика малярии. Во всем мире малярия — ведущая паразитарная причина смерти детей (см. гл. 332). Переносчиками возбудителей малярии (плазмодиев) служат комары. Для человека патогенны четыре вида плазмодиев, из них *P. falciparum* вызывает тропическую малярию, сопровождающуюся самой высокой летальностью и частотой осложнений. Ежегодно более 8 млн граждан США посещают регионы, эндемичные по малярии (Западная, Экваториальная и Южная Африка, Центральная и Южная Америка, Индия, Юго-Восточная Азия и Океания). Поскольку заболеваемость малярией растет, врачам развитых стран все чаще приходится давать советы по профилактике, диагностике и лечению малярии. Риск заражения малярией во многих странах мира, чувствительность плазмодиев, а также доступность новых противомалярийных средств постоянно меняются, и вместе с ними пересматриваются рекомендации по профилактике и лечению.

Важная часть профилактики малярии — избегать контактов с комарами и применять барьерные средства защиты. Комары рода *Anopheles* кормятся от наступления сумерек до рассвета. В это время туристы должны находиться в помещениях, хорошо защищенных противомоскитными сетками; носить одежду, закрывающую бóльшую часть тела; спать под пологом (лучше всего пропитанным перметрином), а также использовать репелленты, содержащие DEET. Родителям не советуют брать с собой в путешествие маленьких детей, если возможен контакт с комарами в районах, где встречаются штаммы *P. falciparum*, устойчивые к хлорохину или к нескольким противомалярийным средствам.

Химиопрофилактика остается основой предупреждения малярии у детей без иммунной защиты и взрослых, которые путешествуют в эндемичных районах. Однако химиопрофилактика не заменяет другие защитные мероприятия, поскольку ни одна ее схема не гарантирует полной защиты. Путешественники часто нарушают режим приема профилактических средств, нередко не принимают их вовсе. Чтобы повысить вероятность применения химиопрофилактики, врач должен провести перед отъездом разъяснительную беседу и снабдить их рекомендациями. Однако в одном исследовании лишь 14% лиц, которые обратились к врачу за советом, получили правильную информацию о профилактике малярии.

Во всем мире быстро нарастает устойчивость *P. falciparum* к традиционному средству для химиопрофилактики хлорохину, поэтому в большинстве районов следует применять иные препараты (табл. 353.2). При выборе препарата и схемы его приема учитывают возраст ребенка, маршрут поездки (будет ли ребенок проезжать через опасные районы внутри определенной страны; встречаются ли в данной стране устойчивые штаммы *P. falciparum*), проводимую иммунизацию (в особенности антирабическую и живую брюшнотифозную вакцины, о чем говорилось ранее), аллергию и побочные реакции на противомалярийные средства, а также доступность медицинской помощи во время поездки.

В местностях, где *P. falciparum* устойчив к хлорохину, предпочтительным способом химиопрофилактики для детей и взрослых служит еженедельный прием мефлохина. Хотя FDA разрешило применять мефлохин лишь у детей с массой тела более 15 кг, Центр по контролю заболеваемости рекомендует препарат для всех детей, независимо от массы, поскольку риск токсического действия мефлохина перевешивается предотвращением тяжелых форм малярии. У 10–25% взрослых препарат вызывает нарушения сна и дисфорию, однако у детей эти побочные эффекты встречаются реже. Остальные побочные эффекты мефлохина включают тошноту и рвоту. Отсутствие мефлохина и хлорохина в жидкой форме или в форме суспензии иногда затрудняет их прием. Дети охотнее принимают эти препараты, когда они «замаскированы» пищей. Мефлохин противопоказан при эпилепсии, неврологических

Таблица 353.2

Химиопрофилактика малярии у детей

Чувствительность возбудителя	Препарат	Дозы для приема внутрь
В данном районе устойчив к хлорохину	Мефлохин[1]	<15 кг: 4,6 мг основания (5 мг соли) на 1 кг в нед. 15–19 кг: $^1/_4$ таб./нед. 20–30 кг: $^1/_2$ таб./нед. 31–45 кг: $^3/_4$ таб./нед. >45 кг: 1 таб./нед. (228 мг основания)
	Доксициклин[2]	2 мг/кг/сут (максимальная доза 100 мг)
	Атоваквон/прогуанил (малярон)[3]	Таблетки для детей: 62,5 мг атоваквона/25 мг прогуанила Таблетки для взрослых: 250 мг атоваквона/100 мг прогуанила 11–20 кг: 1 таб. для *детей* ежедневно 21–30 кг: 2 таб. для *детей* ежедневно 31–40 кг: 3 таб. для *детей* ежедневно >40 кг: 1 таб. для *взрослых* ежедневно 5 мг основания/кг/нед. (максимальная доза 300 мг основания)
В данном районе чувствителен к хлорохину	Хлорохина фосфат *плюс* Пириметамин/сульфадоксин для эмпирического лечения[4]	<1 года: $^1/_4$ таб. 1–3 года: $^1/_2$ таб. 4–8 лет: 1 таб. 9–14 лет: 2 таб. >14 лет: 3 таб.

[1] Прием хлорохина и мефлохина начинают за неделю до выезда и продолжают 4 нед. с момента последнего контакта с возбудителем.

[2] Прием доксициклина начинают за 1 день до выезда и продолжают 4 нед. с момента последнего контакта с возбудителем. Доксициклин противопоказан детям до 8 лет и беременным.

[3] Прием атоваквона/прогуанила (малярона) начинают за 2–7 дней до выезда и продолжают 7 дней с момента последнего контакта с возбудителем.

[4] Возбудитель, устойчивый к сульфадоксину/пириметамину, встречается в Южной Америке, Африке и Азии. Данную комбинацию препаратов можно использовать для эмпирического лечения, если медицинскую помощь невозможно получить в течение ближайших 24 ч; одновременно начинают поиски медицинской помощи.

и психических расстройствах. Недавно FDA одобрило фиксированную комбинацию атоваквона и прогуанила (малярон) для профилактики и лечения у детей и взрослых тропической малярии, вызванной устойчивыми к хлорохину штаммами. Атоваквон/прогуанил — высоконадежное профилактическое средство для путешествующих по районам, где *P. falciparum* устойчив к хлорохину. Побочные эффекты редкие, выражены нерезко (боль в животе, рвота, головная боль) и нечасто приводят к отмене препарата. Атоваквон/прогуанил необходимо принимать ежедневно, поэтому он лучше подходит для кратковременной профилактики. Альтернативная схема профилактики малярии, вызванной устойчивым к хлорохину *P. falciparum*, заключается в ежедневном приеме доксициклина. Доксициклин существенно дешевле атоваквона/прогуанила. Доксициклин широко применяется и высокоэффективен, однако он противопоказан детям до 8 лет и часто вызывает побочные эффекты (тошнота, рвота, фотосенсибилизация, кандидоз влагалища). Людям, принимающим доксициклин, советуют избегать прямых солнечных лучей, чтобы минимизировать вероятность солнечных ожогов. В качестве химиопрофилактического средства с успехом применяется примахин, однако данных о его использовании у детей без иммунной защиты немного. Хлорохин, хлорохин/прогуанил и азитромицин не обеспечивают надежной защиты детям, путешествующим по местности, где возбудитель малярии устойчив к хлорохину.

В местностях, где все штаммы *P. falciparum* чувствительны к хлорохину (Гаити, Доминиканская Республика, Центральная Америка севернее Панамского канала, некоторые страны Среднего Востока), предпочтительным способом химиопрофилактики служит еженедельный прием хлорохина.

Лицам, которые после длительного пребывания выезжают из эндемичного района, может потребоваться прием примахина (0,3 мг/кг основания или 0,5 мг/кг соли примахина ежедневно в течение 14 дней), чтобы уничтожить внеэритроцитарные формы *P. vivax* и *P. ovale* и тем самым предотвратить рецидивы. У людей с недостаточностью Г-6-ФДГ

примахин вызывает тяжелый гемолиз, поэтому перед его назначением необходимо исключить недостаточность фермента.

Небольшие количества противомалярийных средств секретируются в грудное молоко. Данные количества считаются безопасными, но в то же время они не обеспечивают достаточной защиты грудного ребенка от малярии. Длительное поступление в организм ребенка с грудным молоком доксициклина нежелательно.

Возвращение из путешествия. Обследование после возвращения из-за границы — это часть медицинской помощи. У детей, которые длительно (> 6 мес.) находились за рубежом, проводят пробу Манту, а также исключают бессимптомную инвазию кишечных паразитов. Врачи, которые незнакомы с заболеваниями развивающихся стран, часто ставят неверные диагнозы детям, заболевшим по возвращении в США. Наиболее тревожный симптом — лихорадка. Причинами повышения температуры тела у детей, побывавших в развивающихся странах, могут быть десятки болезней, но самые частые из них — это малярия и брюшной тиф. Малярию необходимо исключать у всех детей с лихорадкой, которые вернулись из эндемичных по малярии районов в течение года, особенно в пределах 2 мес. Дети, возвратившиеся из-за границы с определенными признаками заболеваний, такими как лихорадка, сыпь или хроническая диарея, должны направляться к педиатру, специализирующемуся на заболеваниях у туристов, либо к специалисту по инфекционным болезням.

Литература

Adachi J. A., Ostrosky-Zeichner L. et al. Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. Clin Infect Dis 2000; 31: 1079–83.

Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2001–2002. — Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, 2001.

Fisher P. R. Travel with infants and children. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 355–68.

Jong E. C. Travel immunizations. Med Clin North Am 1999; 83: 903–22.

Kain K. C., Keystone J. S. Malaria in travelers: Epidemiology, diseases, and prevention. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 267–84.

Kain K. C., Shanks G. D., Keystone J. S. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance: I. Currently recommended drug regimens. Clin Infect Dis 2001; 33: 226–34.

Ryan E. T., Kain K. C. Health advice and immunizations for travelers. N Engl J Med 2000; 342: 1716–25.

Schuman A. J. Preparing children and families to travel overseas. Contemp Pediatr 2001; 18: 45–59.

Sood S. K. Immunization for children traveling abroad. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 435–48.

ЧАСТЬ XIX КОЖА

Гари Л. Дармстэдт (Gary L. Darmstadt),
Роберт Сидбури (Robert Sidbury)

Глава 354
Морфология кожи

Эпидермис. Зрелый эпидермис представляет собой многослойную эпителиальную ткань, состоящую преимущественно из *кератиноцитов*. За счет деления кератиноцитов нижнего, базального, слоя происходит непрерывное обновление эпидермиса. Стволовые кератиноциты происходят из волосяных фолликулов. Каждый отдельный кератиноцит претерпевает дифференцировку, в процессе которой созревает и оказывается в барьерном, роговом, слое эпидермиса. Последний состоит из зрелых, дифференцированных, кератиноцитов и имеет толщину 10–50 мкм. Повреждение рогового слоя увеличивает проницаемость кожи и предрасполагает к местным и системным инфекциям и системным интоксикациям вследствие всасывания нанесенных на кожу лекарственных препаратов и химических веществ.

Постоянное обновление поверхностных кератиноцитов происходит путем их передвижения из базального слоя вверх, в роговой. Срок жизни кератиноцита с момента митотического деления базальных клеток до слущивания с поверхностного рогового слоя составляет приблизительно 28 дней. При гиперпролиферативных заболеваниях, таких как псориаз, продвижение кератиноцитов ускоряется. Они попадают в роговой слой не полностью дифференцированными и не образуют полноценного барьера. Между собой кератиноциты соединяются цитоплазматическими образованиями — десмосомами. Из десмосом выступают цитоплазматические тонофибриллы, укрепляющие это соединение. Аутоантитела к адгезивным молекулам десмосом вызывают акантолиз (отделение кератиноцитов друг от друга с образованием пузырей).

Кроме кератиноцитов эпидермис содержит еще три типа клеток. *Меланоциты* — пигментные клетки, обусловливают окраску кожи. Они образуют меланосомы, содержащие меланин. Эпидермальные меланоциты происходят из нервного гребня и в эмбриональном периоде мигрируют в кожу. Они присутствуют в межфолликулярном эпидермисе и волосяных фолликулах. Увеличение их количества в эпидермисе происходит путем митотического деления или миграции. Кроме того, имеются сопровождающиеся нервные окончания *клетки Меркеля*, играющие важную роль в тактильной чувствительности и развитии кожи. Отростчатые эпидермоциты (*клетки Лангерганса*) относятся к мононуклеарным фагоцитам. Они имеют специфические органеллы — гранулы Бирбека. Эти клетки происходят из костного мозга и участвуют в иммунных реакциях в коже, играя активную роль в процессинге и презентации антигенов.

Дерма. Дерма образует плотный гибкий опорный слой между эпидермисом и подкожной жировой клетчаткой. Она содержит коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна, пронизы-

вающие аморфное основное вещество, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные структуры, эккриновые и апокриновые потовые железы, волосяные фолликулы, сальные железы, гладкомышечные волокна. Структурно дерма делится на два слоя — поверхностный сосочковый, вдающийся в эпидермис в гребешках кожи, и лежащий под ним глубокий сетчатый слой. Сосочковый слой более рыхлый и богатый клетками, сетчатый плотнее, так как переплетающиеся коллагеновые и эластические волокна образуют в нем грубую сетку.

Эпидермис соединен с дермой *базальной мембраной*. Последняя представляет собой сложную структуру, формируемую как эпидермальными, так и мезенхимальными клетками. Пограничная зона дермы и эпидермиса простирается от мембраны базальных клеток эпидермиса до поверхностного слоя дермы. Базальная мембрана представляет собой трехслойную структуру, включающую прозрачный слой (*lamina lucida*), располагающийся непосредственно под цитоплазматической мембраной базального слоя эпителия, плотный средний слой (*lamina densa*) и расположенный под ним *суббазальный слой*, соприкасающийся с дермой. Некоторые структуры базальной мембраны обеспечивают сцепление между эпидермисом с дермой. На цитоплазматической мембране клеток базального слоя эпидермиса электронная микроскопия выявляет плотные пластинки — гемидесмосомы, в которые внедрена сетка тонофибрилл. Скрепляющие нити исходят из цитоплазматической мембраны, главным образом вблизи десмосом и внедряются в плотный слой базальной мембраны. Они состоят в основном из коллагена типа VII и простираются от плотного слоя базальной мембраны до поверхностного слоя дермы, где входят в скрепляющие пластинки. Строение базальной мембраны и ее роль в патогенезе заболеваний кожи, особенно везикулярных и буллезных, интенсивно изучаются. Молекулярные дефекты структур базальной мембраны лежат в основе ряда заболеваний кожи, для которых характерно образование пузырей (буллезный дерматоз) (см. гл. 364).

В дерме преобладают веретенообразные *фибробласты*, которые синтезируют коллаген, эластические волокна и мукополисахариды. Имеются в ней и фагоцитирующие гистиоциты, тучные клетки и подвижные лейкоциты. Желатинозное основное вещество служит опорой для волокон и клеток дермы и аккумулирует значительное количество воды. Сосуды дермы обеспечивают питанием и кислородом как дерму, так и эпидермис.

Подкожная клетчатка. Подкожная клетчатка содержит жировые клетки и фиброзные перегородки, делящие жировую ткань на дольки и связывающие подкожную клетчатку с подлежащей фасцией и надкостницей. В подкожной клетчатке присутствуют кровеносные сосуды и нервы. Она служит депо жира и изолирующим слоем, который препятствует потере тепла и, как подушка, защищает от травм.

Придатки кожи. Придатки кожи происходят из скоплений эпидермальных клеток, претерпевающих дифференцировку на ранних стадиях эмбрионального развития. Мелкие эпителиальные зачатки появляются на 3-м месяце и дают начало волосяным фолликулам, сальным и апокриновым железам и выбуханиям эпителия, к которым прикрепляются мышцы, поднимающие волосы. Эккриновые потовые железы образуются из особых эпидермальных выростов, которые появляются на 2-м месяце внутриутробного развития и окончательно формируются к 5-му месяцу. Ногти начинают формироваться на 3-м месяце внутриутробного развития.

Волосяные фолликулы. Это основная часть волосяного комплекса, включающего также сальную железу, мышцу, поднимающую волос, а в таких областях, как подмышечная, еще и апокриновую потовую железу. Волосяные фолликулы располагаются по всей поверхности кожи, кроме ладоней, подошв, губ и головки полового члена. Восстанавливаться после разрушения они не способны. В толще кожи волосяной фолликул простирается от эпидермиса в глубину дермы, где клетки матрикса вместе с сосочком дермы формируют волосяную луковицу. Рост волоса происходит за счет деления клеток матрикса (части волосяной луковицы), при их ороговении образуется стержень волоса. Последний состоит из мозгового вещества, коры и кутикулы.

У человека рост волос происходит циклически. Фаза роста (анаген) сменяется фазой покоя (телоген). Продолжительность анагеновой фазы от нескольких месяцев до нескольких лет. При рождении все волосы находятся в анагеновой фазе. Позднее рост волос теряет синхронность и преобладание той или иной фазы носит случайный характер. Скорость роста волос на голове приблизительно 1 см в месяц.

Различают три типа волос: зародышевые (лануго), пушковые (велюс) и терминальные. *Зародышевые волосы* короткие и тонкие. К концу внутриутробного развития, в 36–40 нед. беременности они выпадают и сменяются пушковыми. *Терминальные волосы* относительно жесткие и длинные. Они располагаются на волосистой части головы, бровях, краях век, в подмышечной и паховой областях, у мужчин — на лице. *Пушковые волосы* — мягкие, короткие, часто неокрашенные — распределяются по всей остальной поверхности кожи. В период полового созревания под воздействием андрогенов в подмышечной и паховой областях и у мужчин на лице их сменяют терминальные волосы.

Сальные железы. Сальные железы распределяются по всей поверхности кожи, за исключением ладоней, подошв и тыла стопы. Наиболее богата ими кожа лица, верхней части груди и спины. Их протоки открываются в волосяные фолликулы, а на губах, крайней плоти и малых половых губах — непосредственно на поверхность кожи. Эти голокринные железы имеют мешотчатое строение, часто разветвленное и дольчатое, и содержат базальный слой делящихся мелких плоских клеток, окружающих центральное скопление жировых клеток. Последние по мере продвижения к протоку железы разрушаются и образуют жировой секрет (кожное сало), в состав которого входят клеточный детрит, триглицериды, фосфолипиды и эфиры холестерина. Сальные железы реагируют на гормональную стимуляцию и активируются под влиянием андрогенов в пубертатном периоде. Во внутриутробном периоде под влиянием андрогенов матери они секретируют жировое вещество, образующее вместе со слущенными ороговевшими клетками эпидермиса первородную смазку.

Апокриновые потовые железы. Апокриновые потовые железы располагаются в подмышечных областях, вокруг пупка, на коже наружных половых органов и промежности, вокруг заднего прохода. Они представляют собой крупные трубчатые спиралевидные образования, постоянно секретирующие молокоподобную жидкость, которая выделяется в ответ на адренергические стимулы, обычно связанные с эмоциональным напряжением. Секрет апокриновых желез не пахнет. Неприятный запах пота обусловлен продуктами его бактериального расщепления. Апокриновые железы пребывают в дремлющем состоянии до полового созревания, когда происходит их увеличение и появляется секреция в ответ на адренергические стимулы. Спиральные структуры содержат один слой секретирующих клеток, окруженный слоем миоэпителиальных клеток, способных сокращаться. Линейные протоки желез, выстланные двумя рядами кубических клеток, открываются в комплекс сальная железа — волосяной фолликул. Апокриновые железы в терморегуляции не участвуют, но при некоторых заболеваниях их секреция усиливается.

Эккриновые потовые железы. Эккриновые потовые железы располагаются по всей поверхности тела, в том числе на ладонях и подошвах, где их особенно много. На всех остальных участках кожи они обеспечивают терморегуляцию путем испарения выделяемой ими на поверхность кожи воды, в то время как на ладонях и стопах они реагируют в основном на психогенные стимулы.

Эккриновые потовые железы состоят из спиралевидной секретирующей структуры, которая располагается в ретикулярном слое дермы или подкожной клетчатке, и протоков, открывающихся на поверхности кожи. На ладонях и подошвах их отверстия можно видеть под сильной лупой. На других участках кожи они неразличимы. Однослойный секретирующий эпителий желез содержит клетки двух типов — мелкие темные и крупные светлые. Они лежат на слое миоэпителиальных клеток, способных сокращаться, и базальной мембране. Эккриновые железы иннервируются симпатическими нервными волокнами, но медиатором пототделения служит преимущественно ацетилхолин, а не адреналин. Пот содержит воду, натрий, калий, кальций, хлор, фосфор, лактат, в малых количествах — железо, белок, глюкозу. Его состав зависит от уровня потоотделения. У детей пот всегда гипоосмолярен.

Ногти. Ногти представляют собой особые защитные эпидермальные образования, выпуклые, прозрачные, тесно прилегающие к тыльной стороне концевых фаланг пальцев. Ногтевая пластинка исходит из делящихся клеток ногтевой матрицы, которые располагаются под ногтевым валиком корня ногтя. Скорость ее роста составляет приблизительно 1 см за 3 мес. Ногтевая пластинка сзади и по бокам ограничена ногтевым валиком. В области ногтевой луночки с ногтевого валика на ногтевую пластинку переходит тонкая эпителиальная каемка — эпонихий. Розовый цвет ногтям сообщает богато васкуляризованное ногтевое ложе.

Литература

Holbrook K. A., Sybert V. P. Basic science. In: Pediatric Dermatology, 2nd ed. / L. A. Schachner, R. C. Hansen (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 1995. — P. 1.

Loomis C. A., Birge M. B. Fetal skin development. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 1.

Mancini A. J. Structure and function of newborn skin. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 18.

Глава 355
Обследование при заболеваниях кожи

Анамнез и физикальное обследование. Хотя проявления многих кожных заболеваний легко видеть, точный диагноз часто невозможен без анамнеза и физикального обследования. При хорошем освещении необходимо осмотреть всю поверхность кожи, слизистую оболочку, конъюнктиву, волосы и ногти. Важен цвет кожи, ее тургор, характер поверхности, температура, влажность, рост волос и ногтей, их толщина и блеск. Элементы высыпаний, пользуясь данными осмотра и пальпации, классифицируют по морфологии, размеру, окраске, плотности, структуре, очертаниям, локализации и распределению. Важно понять, не претерпели ли первичные высыпания изменений вследствие присоединения инфекции, травмы, предшествующего лечения.

Первичные элементы высыпаний подразделяют на пятна, папулы, эритему, бляшки, узлы, опухоли, везикулы, пузыри, пустулы, волдыри и кисты. *Пятно* представляет собой участок, на котором цвет кожи изменен, но при пальпации она ощущается как нормальная. В отношении пятен диаметром более 1 см используют термин «эритема». *Папула* — возвышающееся над уровнем кожи бесполостное образование диаметром менее 0,5–1,0 см. *Узел* — аналогичное образование большего диаметра. *Везикула* — возвышающееся над поверхностью кожи образование в виде пузырька с серозным содержимым, диаметром менее 0,5 см. Аналогичные образования большего диаметра называют *пузырями*. *Пустула* — это пузырек с гнойным содержимым. *Волдырь* — ограниченный отек дермы любого размера и формы — пальпируется в виде слегка возвышающегося над поверхностью кожи плоского образования. *Кисты* представляют собой четко очерченные толстостенные мешотчатые образования в толще кожи, наполненные жидким или полужидким содержимым. Скопление папул или пустул обозначают термином «*бляшка*».

Первичные элементы высыпаний могут через какое-то время трансформироваться во вторичные. Последние могут оставаться на коже, когда первичных элементов уже нет. По характеру первичных элементов диагноз поставить легче, чем по характеру вторичных. Последние включают чешуйки, язвы, эрозии, экскориации, трещины, корки, рубцы. *Чешуйки* представляют собой уплотненные слои ороговевших клеток эпидермиса, оставшиеся на поверхности кожи. *Эрозия* — дефект эпидермиса, заживающий без образования рубца. *Язва* — дефект кожи, распространяющийся в дерму и заживающий с образованием рубца. Повреждения кожи вследствие расчесов называют *экскориациями*. Они обычно имеют линейную или угловатую форму. *Трещины* обычно возникают на уже измененной коже. *Корки* образуются вследствие засыхания крови, экссудата, гноя и эпителиального детрита на поверхности мокнущих образований. *Рубцы* представляют собой конечную стадию ряда изменений кожи и состоят из фиброзной ткани. Они могут быть втянутыми, атрофическими, гипертрофическими, возвышающимися над поверхностью кожи или плоскими, эластичными. *Лихенизация* — утолщение кожи с усилением ее рисунка вследствие раздражения (трения, расчесов) или воспаления.

Поставить диагноз на основании клинической картины удается не всегда. Нередко требуется одно или несколько диагностических исследований (например, биопсия или соскоб кожи для выявления чесоточного клеща, микроскопия и культивирование содержимого везикул и пустул для выявления вирусов и бактерий). Часть из них описана в данной главе, остальные — в главах, посвященных соответствующим заболеваниям.

Биопсия кожи. У детей необходимость в биопсии кожи возникает редко. *Пункционная биопсия* технически несложна, относительно безболезненна и при правильном выполнении дает достаточно материала для исследования. Важно выбрать для нее свежий и характерный первичный элемент вы-

сыпаний. Не следует использовать участки кожи, при биопсии которых возможно повреждение подлежащих структур. Для местной анестезии используют крем EMLA (эвтектическая смесь местных анестетиков), содержащий лидокаин и прилокаин, или после очистки кожи вводят внутрикожно 1–2% раствор лидокаина, с адреналином или без, иглой калибра 27 или 30. Иглу для биопсии диаметром 3 или 4 мм плотно прижимают к коже и вращательным движением вводят в нее на всю глубину, чтобы биоптат содержал все три слоя — эпидермис, дерму и подкожную клетчатку. Биоптат осторожно поднимают щипцами или извлекают вместе с иглой и отсекают от подлежащей ткани глазными ножницами. Кровотечение останавливают путем прижатия и наложения шва. Биоптат помещают в 10% раствор формальдегида (формалин) для последующей обработки.

Лампа Вуда. Эта лампа испускает УФ-лучи с преимущественной длиной волны 365 нм. Осмотр в темной комнате при свете лампы Вуда помогает выявить участки гипопигментации и диагностировать некоторые поверхностные грибковые инфекции кожи волосистой части головы. В лучах лампы Вуда при инфекции коры волоса и некоторых инфекциях мозгового вещества волоса у основания пораженных волос возникает голубовато-зеленое свечение. Бледно-желтое свечение чешуек и корок не свидетельствует о грибковых инфекциях. Высыпания дерматофитии на коже туловища свечения не дают. Высыпания отрубевидного лишая выглядят в лучах лампы Вуда золотистыми, очаги эритразмы (инфекции складок кожи, вызванной *Corynebacterium minutissimum*) — розово-оранжевыми, а очаги инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, — желто-зелеными. Свет лампы Вуда делает более отчетливыми очаговые изменения пигментации, особенно если они локализуются в эпидермисе. Очаги гиперпигментации выглядят темнее окружающей кожи, гипопигментации (например, при туберозном склерозе) — светлее.

Добавление гидроксида калия (KOH). Это быстрый и надежный метод выявления патогенных грибов, как дрожжевых, так и дерматофитов. Чешуйки, взятые с явно измененной кожи, где мицелий присутствует наиболее часто, покрышку везикулы или часть покрышки пузыря помещают на предметное стекло. При дерматофитии волосистой части головы для исследования берут волосы, вырванные из волосяных фолликулов, так как чешуйки в этом случае обычно мицелия не содержат. К препарату добавляют несколько капель 20% раствора KOH и осторожно подогревают предметное стекло над спиртовкой до появления пузырьков. Без нагревания для растворения кератина требуется гораздо больше времени (около 20 мин). Вместо нагревания можно добавить к гидроксиду калия диметилсульфоксид. Микроскопию проводят при пониженной освещенности.

Проба Тцанка. Проба Тцанка полезна в диагностике вирусных инфекций (простого герпеса, ветряной оспы, опоясывающего лишая, герпетической экземы) и для выявления акантолитических клеток при пузырчатке. В последнем случае материал для исследования берут следующим образом: свежий неповрежденный пузырь вскрывают и осушают, со дна пузыря берут соскоб краем тупого инструмента, избегая значительной примеси крови. Соскоб размазывают по предметному стеклу и высушивают на воздухе. Окрашивать мазок лучше по Гимзе, но приемлема и окраска по Райту. Для герпетической инфекции характерны баллонная дегенерация клеток и многоядерные гигантские клетки, для пузырчатки — акантолиз эпидермальных клеток.

Более чувствительно и специфично *прямое флюоресцентное исследование*. Соскоб со дна пузыря берут, как описано выше. Мазок окрашивают меченными флюоресцеином антителами к вирусу varicella-zoster или ВПГ и подвергают флюоресцентной микроскопии для выявления соответствующего вируса в клетках.

Иммунофлюоресцентные исследования. Этот метод кожи, выявляющие специфичную для ряда заболеваний картину, может быть использован для выявления фиксированных в тканях антител к компонентам кожи и комплемента. Для выявления циркулирующих антител исследуют сыворотку. Для прямого иммунофлюоресцентного окрашивания биоптат кожи берут из очага поражения, за исключением тех случаев, когда для диагностики требуется материал с периферии очаги или из неизмененной кожи (табл. 355.1). Столбик кожи получают с помощью игловой биопсии и помещают в специальную транспортную среду или немедленно замораживают в жидком азоте для транспортировки или хранения. Тонкие замороженные срезы инкубируют с меченными флюоресцеином антителами к определенным антигенам.

Таблица 355.1

Данные иммунофлюоресцентных исследований при кожных заболеваниях, опосредованных иммунными механизмами

Заболевание	Здоровая кожа	Пораженная кожа	Прямое иммунофлюоресцентное исследование	Непрямое иммунофлюоресцентное исследование	Циркулирующие антитела
Герпетиформный дерматит	Результат отрицательный	Результат положительный	Гранулярные IgA ± C в сосочках дермы	Не показано	IgA к сетчатому слою дермы в 20–70 % случаев. Антитела (IgA, IgG) к эндомизиальным клеткам, при целиакии — антитела к трансглутаминазе
Буллезный пемфигоид	Результат положительный	Результат положительный	Линейные отложения IgG и C, иногда IgM, IgA, IgE в базальной мембране на границе эпидермиса и дермы	IgG в базальной мембране на границе эпидермиса и дермы в 70 % случаев	Нет
Пузырчатка (все формы)	Положительный результат	Положительный результат	IgG в межклеточном веществе эпидермиса между кератиноцитами	IgG к межклеточному веществу	Нет
Листовидная пузырчатка	Положительный результат	Положительный результат	IgG к десмосомному гликопротеиду и десмоглеину	Данные те же, что при прямой иммунофлюоресценции	Нет
Герпес беременных	Положительный результат	Положительный результат	C3 в базальной мембране на границе эпидермиса и дермы, иногда IgG	IgG к базальной мембране на границе эпидермиса и дермы	Нет
Буллезный дерматит (детский хроинический буллезный дерматоз, линейный IgA дерматоз)	Положительный результат	Положительный результат	Линейные отложения IgA в базальной мембране на границе эпидермиса и дермы, иногда отложения C	В низком титре, изредка IgA к базальной мембране на границе эпидермиса и дермы	Нет
Дискоидная красная волчанка	Положительный результат	Отрицательный результат	Линейные отложения IgG, IgM, IgA и C3 в базальной мембране на границе эпидермиса и дермы	Нет	Антинуклеарных антител нет
СКВ	Положительный результат	Различные; при воздействии солнечного света в 30–50 % случаев; без такого воздействия в 10–30 % случаев	Линейные отложения IgG, IgM, C3 в базальной мембране на границе эпидермиса и дермы	Нет	Антинуклеарные антитела, антитела анти-Ro (SSA) Антитела к рибонуклеопротеину, ДНК, Sm
Геморрагический васкулит	Положительный результат	Отрицательный результат	IgA вокруг сосудов	Нет	Иногда IgA ревматоидный фактор

Сыворотку крови больных исследуют методом непрямой иммунофлюоресценции, используя как субстрат срез нормальной человеческой кожи, губ морской свинки или пищевода обезьяны. Субстрат инкубируют со свежей или оттаявшей замороженной сывороткой, а затем с мечеными флюоресцеином антителами к иммуноглобулинам человека. Если сыворотка содержит антитела к компонентам эпителиальных клеток, микроскопия выявит специфическую окраску субстрата. Для определения титра этих антител срезы инкубируют с серийными разведениями сыворотки.

Литература

Gately L. E., Nesbitt L. T. Update on immunofluorescent testing in bullous diseases and lupus eiythematosus. Dermatol Clin 1994; 12: 133.

Morrison L. H. Direct immunofluorescent microscopy in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. Clin Dermatol 2001; 19: 607.

355.1. КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Изменения кожи при некоторых системных заболеваниях очень характерны. Нередко они бывают первыми проявлениями. Знание подобных изменений облегчает диагностику при неясной картине соматического заболевания (табл. 355.2).

Диффузные болезни соединительной ткани

Красная волчанка. Это идиопатическое аутоиммунное заболевание (см. гл. 216) с поражением многих органов и систем. Иногда в процесс вовлекается только кожа.

Системная красная волчанка. СКВ поражает многие органы и системы. Для нее характерна эритема на участках кожи, подвергающихся воздействию солнечного света. Классическая эритема типа бабочки может быть первым симптомом СКВ. В ее дифференциальный диагноз входит эритема лица, вызванная другими причинами — резко выраженным себорейным дерматитом, атопическим дерматитом, розовыми угрями. Другие кожные проявления СКВ, облегчающие диагностику, — геморрагические высыпания, ливедо, изъязвления слизистой оболочки, синдром Рейно, нерубцовая алопеция. Выраженность кожных изменений часто соответствует активности заболевания.

Гистологическое исследование изменений кожи при красной волчанке выявляет атрофию эпидермиса, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, изменения кровеносных сосудов и воспаление на границе эпидермиса и дермы. Наличие в пораженной коже IgM, IgG и отложений комплемента помогает подтвердить диагноз (см. табл. 355.1). У большинства больных отложения иммуноглобулинов обнаруживаются и в неизмененных участках кожи, подвергающихся воздействию солнечного света. Лечение кожных проявлений СКВ включает защиту от воздействия солнечного света и местное применение кортикостероидов низкой активности.

Неонатальная волчанка (см. гл. 216). Заболевание проявляется в первые недели и месяцы жизни кольцевидной сыпью, эритемой, шелушащимися бляшками обычно на голове, шее, верхней части туловища. Воздействие УФ-света и фототерапия провоцируют и усиливают кожные проявления неонатальной волчанки. Их нередко ошибочно расценивают как экзему, себорейный дерматит или дерматофитию кожи туловища.

Причина кожных поражений — трансплацентарный переход материнских антител (например, анти-Ro). К 6 мес., когда антитела разрушаются, высыпания на коже исчезают. В 50% случаев неонатальная волчанка сопровождается АВ-блокадой, но только в 10% она сочетается с кожными изменениями. Изредка наблюдаются и другие поражения внутренних органов — анемия, тромбоцитопения, холестаз. В истинную СКВ неонатальная волчанка переходит редко. Показано определение характерных для СКВ антител в сыворотке крови матери.

Дискоидная красная волчанка. Обычно проявляется в старшем подростковом возрасте. Для детей раннего возраста она нехарактерна. К типичным ее проявлениям относятся стойкие эритематозные бляшки с шелушением, атрофией, телеангиэктазией на участках кожи, подверженных воздействию солнечного света, которые заживают с образованием диспигментированных рубцов.

Могут поражаться слизистая оболочка полости рта и носа, глаза, ногти. Дифференциальный диагноз включает фотодерматозы (полиморфный, ювенильный весенний) и ювенильный дерматомиозит. Дискоидная красная волчанка сходна с системной по гистологической картине кожи. При обоих заболеваниях имеется фотосенсибилизация. Однако

Таблица 355.2

Характерные кожные проявления системных заболеваний

Заболевание	Возраст дебюта	Поражения кожи	Локализация высыпаний	Лабораторные исследования	Сопутствующие симптомы	Дифференциальный диагноз
СКВ	Любой	Эритема, пальпируемые геморрагические высыпания, ливедо, синдром Рейно, тромбоцитопения и нетромбоцитопеническая пурпура	На открытых участках кожи, эритема в виде бабочки на лице	Спектр антинуклеарных антител, антитела к двунитевой ДНК, лейкопения и/или лимфопения, тромбоцитопения, уровень комплемента, анализ мочи	Артрит, нефрит, цербрит, серозит	Себорейный дерматит, розовые угри, атопический дерматит, ювенильный дерматомиозит, васкулит
Дискоидная красная волчанка	Подростковый	Кольцевидные покрытые чешуйками бляшки, атрофия, диспигментация	На открытых участках кожи	Антинуклеарные антитела	Образование рубцов	Подострая кожная красная волчанка, полиморфный фотодерматоз, ювенильный дерматомиозит
Неонатальная волчанка	С рождения до 6 мес.	Кольцевидные шелушащиеся эритематозные бляшки	Участки кожи, подвергающиеся воздействию света, голова, шея	Антинуклеарные антитела, антитела анти-Ro	АВ-блокада, тромбоцитопения	Атопический дерматит, себорейный дерматит, дерматофития волосистой части головы
Ювенильный дерматомиозит	Любой	Цвет высыпаний от красного до фиолетового, шелушащиеся пятна; отдельные папулы на поверхности межфаланговых суставов	Вокруг глаз, плечевой пояс («шаль»), разгибательная поверхность конечностей, межфаланговые суставы, ладони	Антинуклеарные антитела, антитела к Jo-1 Ab, альдолазе, креатинкиназе, ЛДГ	Слабость проксимальных мышц, кальцификация, васкулопатия	Атопический дерматит, контактный аллерический дерматит, красная волчанка, вирусная экзантема, лекарственная сыпь
Геморрагический васкулит	Детский и подростковый	Пальпируемые геморрагические папулы и бляшки	Ноги и ягодицы	Анализ мочи, азот мочевины крови или креатинин, биопсия кожи	Боль в животе, артрит	Васкулит, лекарственная сыпь, геморрагический отек грудных детей, вирусная экзантема
Болезнь Кавасаки	Детский, начиная с первого года жизни	Эритематозные пятнисто-папулезные высыпания, волдыри, крапивница, эритема пальцев и паховых складок, отек, шелушение	Диффузнное	Лейкоцитоз, СОЭ, С-реактивный белок, тромбоцитоз	Земляничный язык, конъюнктивит, увеличение лимфатических узлов, сердечно-сосудистые осложнения	Вирусные синдромы, лекарственная сыпь, стафилококковые и стрептококковые инфекции
Воспалительные заболевания кишечника	Детский и подростковый	Афты, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, тромбоцитопения	Изъязвления слизистой оболочки полости рта, перианальные трещины	СОЭ, тромбоцитоз, рентгенологические изменения	Боль в животе, в том числе схваткообразная, артрит, конъюнктивит	Синдром Бехчета, васкулит, иерсиниозный колит
Синдром Свита	Любой	Инфильтрированные отечные эритематозные бляшки	Диффузное	Биопсия кожи, лейкоцитоз, СОЭ	Лихорадка, гриппоподобное заболевание, конъюнктивит	Инфекции, крапивница, полиморфная экссудативная эритема, уртикарный васкулит
РТПХ	Любой	Острая эритема, папулы, везикулы, пузыри	Голова и шея, ладони, подошвы, диффузное распределение	Биопсия кожи, биохимическое исследованин функции печени	Лихорадка, мукозит, гепатит	Лекарственная сыпь, инфекционная экзантема
Аллергические реакции	Любой	Эритема, пятна, бляшки	Диффузное	Биохимические показатели функции печени, эозинофилия, атипичный лимфоцитоз	Периоральный отек, увеличение лимфатических узлов, лихорадка, гепатит	Синдром Стивенса–Джонсона, инфекционная экзантема
Синдром, подобный сывороточной болезни	Любой	Отечные геморрагические бляшки	Пальцы, диффузное распределение	СОЭ	*Лихорадка, увеличение лимфатических узлов, артрит, нефрит*	*Болезнь Кавасаки, диффузные болезни соединительной ткани*

свойственные СКВ лабораторные изменения при дискоидной красной волчанке отсутствуют и в системное заболевание она не переходит. Лечение включает защиту от солнечного света и местное применение кортикостероидов. В тяжелых случаях показано введение кортикостероидов в бляшки и прием внутрь противомалярийных препаратов (например, хлорохина).

Ювенильный дерматомиозит. Характерные изменения кожи часто бывают первым проявлением заболевания (см. гл. 217). Они представляют собой нечетко очерченные красные или красно-фиолетовые шелушащиеся, слабо зудящие высыпания на участках кожи, доступных воздействию солнечного света, — лице, верхней части туловища, разгибательной поверхности конечностей.

Характерно, особенно у детей раннего возраста, четко очерченное расположение «гелиотропных» высыпаний вокруг глаз («глаза енота»). В отсутствие мышечной слабости на ювенильный дерматомиозит указывают свойственные этому заболеванию папулы на поверхности межфаланговых суставов (папулы Готтрона). Кроме того, наблюдаются телеангиэктазия ногтевых валиков и края десен, гиперкератоз на ладонях («руки механика»), пойкилодерматоз (диспигментация и телеангиэктазия) в области плечевого пояса («симптом шали»).

Кожные поражения часто предшествуют системным, отражая активность заболевания. Дифференциальный диагноз включает другие диффузные болезни соединительной ткани, атопический дерматит, красный плоский лишай, лекарственную сыпь, инфекционную экзантему. В некоторых случаях помогает разрешить сомнения слабая выраженность зуда при ювенильном дерматомиозите. При гистологическом исследовании выявляется атрофия эпителия и вакуолизация клеток на границе эпидермиса и дермы. Ювенильный дерматомиозит отличается от взрослого как клинической картиной, так и прогнозом. У детей отмечаются большая выраженность васкулопатии ЖКТ и кальцификатов в коже, но заболевание не предрасполагает к злокачественным новообразованиям.

Для лечения используют кортикостероиды или нестероидные иммунодепрессанты. Решающее значение для предотвращения новых высыпаний на коже имеет защита от солнечного света.

Склеродермия (см. гл. 218). Воспалительное заболевание неясной этиологии, которое, подобно СКВ, может ограничиваться поражением кожи или протекать как системное с поражением многих органов. *Ограниченная склеродермия* проявляется в нескольких формах. Она может иметь вид одиночного четко очерченного очага эритемы, превращающегося в плотную, склерозированную, атрофичную бляшку, которая заживает или оставляет после себя диспигментацию. Ограниченная склеродермия поражает любые участки кожи. В переднетеменной области, на лбу, по срединной линии лица очаг может иметь линейную форму «рубца от сабельного удара». Он сопровождается атрофией подлежащих мышц и костей, ведущей к обезображиванию. Дифференциальный диагноз включает кольцевидную гранулему, липоидный некробиоз, склероатрофический лишай, позднюю стадию болезни Лайма (хронический атрофический акродерматит). Гистологическое исследование выявляет утолщение или склероз дермы с дегенерацией коллагена. Очаг склеродермии держится длительно, постепенно увеличиваясь в размерах. Воспаление стихает спонтанно или под влиянием лечения через несколько месяцев или лет. Местное применение кортикостероидов помогает сократить воспалительную фазу, однако поствоспалительная диспигментация часто сохраняется надолго.

Системная склеродермия нередко сопровождается поражением пальцев (склеродактилия, изъязвление, синдром Рейно) и другими поражениями кожи (истончение носа, углубление периоральных складок, так называемая причудливая склеродермия) (см. гл. 218). Сходную клиническую картину и лабораторные изменения может давать синдром CREST (кальциноз кожи, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия и телеангиэктазия) и смешанная диффузная болезнь соединительной ткани.

Васкулиты

Термин «васкулиты» (см. гл. 225) относится к большой группе заболеваний, частично сходных с диффузными болезнями соединительной ткани. Причинами опосредованного иммунными механизмами воспаления кровеносных сосудов бывают инфекции, лекарственные средства, злокачественные новообразования. Для васкулитов характерны пальпируемые геморрагические высыпания в отсутствие тромбоцитопении, артрит, лихорадка, миалгия, утомляемость, снижение или патологическое увеличение массы тела, увеличение СОЭ. Кроме кожи поражаются суставы, легкие, почки, ЦНС.

Болезнь Шенлейна–Геноха. Геморрагический васкулит у детей школьного возраста проявляется геморрагическими высыпаниями, преимущественно на ногах и ягодицах. Младенческий геморрагический отек, который встречается у детей до 3 лет, сходен кое в чем с геморрагическим васкулитом, но имеет и ряд отличий. Высыпания при нем представляют собой четко очерченные геморрагические папулы и бляшки и располагаются на туловище и конечностях. В отличие от геморрагического васкулита, наблюдаются высыпания на лице, но внутренние органы не поражаются. В дифференциальный диагноз геморрагического васкулита входят инфекции с геморрагическими высыпаниями: менингококковый сепсис, пятнистая лихорадка Скалистых гор, геморрагическая экзантема, вызванная энтеровирусами, ревматоидный артрит, другие васкулиты.

Болезнь Кавасаки (см. гл. 224). Клиническая картина болезни Кавасаки складывается из кожных и внекожных проявлений. Кожные высыпания полиморфны — волдыри, пятна, папулы, кореподобная эритема, бляшки на туловище и конечностях. Высыпания начинаются в паховых складках, что патогномонично для этого заболевания. Другой характерный симптом — отек и шелушение кистей и стоп, но они появляются позже. Типичные поражения слизистых оболочек — конъюнктивит, обычно не захватывающий лимб роговицы, и бляшки на слизистой оболочке языка («белый земляничный язык»), которые слущиваются. Язык становится ярким, с выступающими сосочками («земляничный язык»). Гистологические изменения кожи неспецифичны и не облегчают дифференциальной диагностики с вирусными или бактериальными экзантемами и лекарственной сыпью.

Синдром Бехчета (см. гл. 219). Системное заболевание, для которого характерны изъязвления слизистой оболочки полости рта и половых органов, поражение глаз (увеит, рецидивирующий иридоциклит). В 98% случаев наблюдается рецидивирующий афтозный стоматит — самый частый симптом. Изъязвления на половых органах напоминают афты. У мужчин они располагаются на половом члене и мошонке. У женщин высыпания на половых органах особенно болезненны. Кроме того, поражения кожи включают фолликулит, геморрагический васкулит, узловатую эритему, пустулы на местах венепункций и мелких травм. Дифференциальный диагноз изменений слизистой оболочки полости рта включает афтозный стоматит, герпес и относительно редкие синдромы с поражением слизистых оболочек и глаз, например синдром MAGIC (аббревиатура от «mouth and genital ulcers with inflamed cartilage» — изъязвления слизистой оболочки рта и половых органов и воспаление хрящей). Биопсия кожи выявляет лейкокластический или лимфоцитарный васкулит. Поражение слизистой оболочки полости рта устраняется лекарственными средствами для сосания или разжевывания, включающими кортикостероиды, антигистаминные средства, антибиотики и анальгетики.

Заболевания ЖКТ

Воспалительные заболевания кишечника. *Неспецифический язвенный колит* (см. т. 4, гл. 418) сопровождается поражением кожи в 30% случаев. Часто наблюдаются афты на слизистой оболочке полости рта, высыпания которых усиливаются при обострении колита. Узловатая эритема встречается в 10% случаев и представляет собой горячие на ощупь эритематозные бляшки на коже голеней. Гангренозная пиодермия проявляется несливающимися воспаленными язвами с подрытыми краями и гнойным налетом на дне. Неспецифический язвенный колит предрасполагает к тромбофлебиту. В большинстве случаев кожные проявления стихают, если заболевание поддается лечению.

Для *болезни Крона* (регионарный энтерит) (см. т. 4, гл. 418) характерны перианальные трещины, абсцессы, синусы, свищи, которые могут быть первыми проявлениями заболевания. Как и неспецифический язвенным колит, болезнь Крона предрасполагает к афтам, узловатой эритеме, гангренозной пиодермии. Все эти поражения стихают, если болезнь Крона уступает лечению. Гистологические признаки при болезни Крона представляют собой неказеозное гранулематозное воспаление. Такие изменения в пораженной коже, не граничащей с ЖКТ, называют метастазами болезни Крона. Метастазы могут быть представлены единичным очагом или множественными ограниченными бляшками либо узлами. Поражается кожа вокруг рта, заднего прохода и других участков, в том числе вокруг рубцов и илеостомы. Общепринятая терапия включает иммунодепрессанты, дополнительное питание, хирургическое вмешательство при осложнениях.

Кожные проявления злокачественных новообразований

Кожные проявления злокачественных новообразований внутренних органов опосредованы несколькими механизмами. Во-первых, это метастазы в кожу. Метастаз представляет собой плотный узел на любом участке кожи, в том числе на волосистой части головы. Во-вторых, это высыпания, обусловленные паранеопластическими реакциями. Наконец, высыпанием сопровождаются некоторые наследственные синдромы, предрасполагающие к злокачественным новообразованиям.

Синдром Свита. Известен также как острый нейтрофильный дерматоз. Синдром Свита проявляется внезапным высыпанием болезненных отечных эритематозных бляшек или узлов на любых участках кожи с лихорадкой, анемией и лейкоцитозом. Диагноз подтверждается обнаружением плотных нейтрофильных инфильтратов без васкулита. Дифференциальный диагноз включает гангренозную пиодермию, флегмону, полиморфную экссудативную эритему, синдром Бехчета, узловатую эритему. Этиология синдрома Бехчета остается неясной. По-видимому, в его основе аллергическая реакция на бактериальный, вирусный или опухолевый антиген, поэтому, если причина синдрома Бехчета неясна, необходимо исключить инфекцию или злокачественное новообразования. Синдром Свита может сопровождать средний отит, остеомиелит, асептический менингит, лейкоз, ВИЧ-инфекцию. Злокачественные новообразования, преимущественно гемобластозы обнаруживаются в 15% случаев синдрома Бехчета. Синдром поддается лечению кортикостероидами внутрь.

Мигрирующая некротическая эритема (синдром глюкагономы). Мигрирующая некротическая эритема свидетельствует об α-клеточном злокачественном новообразовании, в частности, поджелудочной железы. Высыпания мигрирующей некротической эритемы представляют собой полициклические эритематозные пятна или бляшки и располагаются на туловище, конечностях и в паховых складках. Они сопровождаются глосситом и хейлитом. Диагноз подтверждается повышением уровня глюкагона, снижением толерантности к глюкозе, гипоаминоацедемией. Удаление опухоли приводит к исчезновению сыпи.

Злокачественные новообразования сопровождаются также зудом, ихтиозом, acanthosis nigricans, крапивницей, пемфигоидом, эритродермией.

Кожные реакции в условиях иммуносупрессии

Дифференциальная диагностика сыпи у больных с иммуносупрессией представляет сложную диагностическую проблему. Дифференциальный диагноз включает медикаментозную сыпь, высыпания при инфекциях, реакцию РТПХ, клиническая и гистологическая картина которых может быть очень сходна. Лекарственные высыпания проявляются в большинстве случаев как экзантема или легкая кореподобная сыпь без заметных нарушений состояния. Определить, какое лекарственное средство вызвало сыпь, часто сложно, так как больные с иммуносупрессией получают обширную медикаментозную терапию. Следует учитывать связь высыпаний с введением в нее новых препаратов, характер распределения и распространения сыпи, сопутствующие симптомы, лабораторные находки. Лекарственная сыпь обычно появляется на туловище через 7–10 дней от начала приема препарата, распространяется центробежно, сопровождается зудом, реже лихорадкой, артралгией, увеличением лимфатических узлов. В пользу лекарственного происхождения сыпи свидетельствует эозинофилия, но при подавлении костномозгового кроветворения ее может не быть. Наиболее часто лекарственную сыпь вызывают антибактериальные препараты, в том числе пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, реже аминогликозиды, НПВС и противосудорожные средства. Сыпь или исчезает, несмотря на продолжающееся введение вызвавшего ее препарата, или усиливается. Необходимо тщательно пересмотреть список лекарственных средств, которые получает больной, и отменить все препараты, в которых нет прямой необходимости, или заменить средством иной химической природы, если полный отказ от какого-то из них невозможен. Для облегчения зуда назначают смягчающие кожу местные средства, кортикостероиды местно, антигистаминные и противозудные препараты. Для отличия лекарственной сыпи и инфекционной экзантемы биопсию кожи используют редко. Она полезна в дифференциальной диагностике с РТПХ, так как гистологическая картина последней достаточно характерна.

Реакция «трансплантат против хозяина» (см. гл. 195). РТПХ дает яркие кожные проявления в сочетании с лихорадкой, мукозитом, поносом, гепатитом. Иногда ее ошибочно принимают за реакцию на лекарственное средство или инфекционную

экзантему из-за неспецифических эритематозных пятнисто-папулезных высыпаний, которые начинаются на ограниченном участке кожи и затем генерализуются. На связь высыпаний с РТПХ указывает их появление через 1–3 нед. после трансплантации, в период восстановления кроветворения, первоначально на голове, в том числе на ушных раковинах, и на шее с последующим распространением на туловище, конечности, ладони и стопы. Хроническая РТПХ возникает у 20% реципиентов, проживших длительный срок после трансплантации, в большинстве случаев у тех, кто ранее перенес острую РТПХ Кожные проявления хронической реакции достаточно характерны — преимущественно склерозированные диспигментированные шелушащиеся бляшки и лихенизированные папулы. Лечение состоит в иммуносупрессии, дополняемой местным применением кортикостероидов и смягчающих кожу средств и приемом антигистаминных и противозудных препаратов. В некоторых случаях бывает эффективна фотохимиотерапия (например, псоралены плюс УФ-А) плазмаферез, талидомид. В последнее время успешно применяют местные иммуномодуляторы, например такролимус. В педиатрической практике не следует забывать, что РТПХ встречается не только после трансплантации органов. У новорожденных и грудных детей она может возникать вследствие обычного переливания компонентов крови на фоне тяжелой иммуносупрессии или трансплацентарного перехода лимфоцитов матери плоду с тяжелым врожденным иммунодефицитом, а у более старших детей, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований, — вследствие переливания необлученных компонентов крови.

Системные реакции на лекарственные средства

Большинство реакций на лекарственные средства, применяемые внутрь или парентерально, ограничивается кожной сыпью и проходит без последствий после отмены соответствующего препарата (см. гл. 207). Однако встречаются и очень тяжелые кожные реакции, своевременная диагностика и правильное лечение которых необходимы для спасения жизни (см. *Реакция Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз*).

Гиперсенситивный синдром. В типичных случаях этот синдром возникает через 1–4 нед. от начала применения противосудорожных средств из группы ароматических соединений и проявляется триадой: лихорадка, гепатит и сыпь — зудящая, распространенная, эритематозная или уртикарная со слиянием волдырей. Высыпания сопровождаются выраженным периорбитальным отеком, увеличением шейных лимфатических узлов, фарингитом, недомоганием. В 30% случаев наблюдается эозинофилия, нередко атипичные лимфоциты. Тяжесть гепатита колеблется от легкого повышения активности аминотрансфераз до явной печеночной недостаточности. Возможны также интерстициальный нефрит, пневмония, энцефалит. Позднее (спустя несколько месяцев) может развиться тиреоидит с гипотиреозом вследствие образования антимикросомных антител против пероксидазы щитовидной железы, участвующей в метаболизме противосудорожных средств. Причина развития синдрома — наследственный дефект эпоксидгидролазного пути метаболизма, приводящий к накоплению токсических продуктов превращения противосудорожных препаратов, которые взаимодействуют с лимфоцитами. Наиболее часто гиперсенситивный синдром у лиц с семейным наследственным дефектом вызывают противосудорожные препараты из группы ароматических соединений (карбамазепин, фенобарбитал, дилантин). Дифференциальный диагноз гиперсенситивного синдрома включает синдром Стивенса–Джонсона, который в некоторых случаях осложняет гиперсенситивный синдром, вирусные экзантемы, в соответствующих клинических ситуациях — РТПХ. Синдром, по клинической картине не отличающийся от гиперсенситивного, иногда возникает при первом применении сульфаниламида у лиц с наследственным дефектом глутатионтрансферазного пути метаболизма.

Главное средство лечения — немедленная отмена вызвавшего гиперсенситивный синдром препарата. Необходима также симптоматическая терапия зуда и боли. Относительно целесообразности кортикостероидной терапии при синдроме Стивенса–Джонсона единого мнения нет, но при быстропрогрессирующем гепатите или нефрите она показана. Эффективно ли при гиперсенситивном синдроме ВВИГ, остается неясным. Необходимо решить, какие противосудорожные средства допустимо назначать больному в дальнейшем и каков риск гиперсенситивного синдрома у его братьев и сестер. После отмены противосудорожного препарата проявления гиперсенситивного синдрома

стихают и состояние больного начинает улучшаться. В последующие несколько месяцев необходимо тщательное врачебное наблюдение.

Реакция, подобная сывороточной болезни. Эта реакция проявляется зудящим уртикарным высыпанием в виде четко очерченных сливающихся бляшек, эритемой и отеком кистей и стоп, часто лихорадкой, артритом, увеличением лимфатических узлов. В отличие от истинной сывороточной болезни, циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови и полиорганные поражения, обусловленные васкулитом, обычно отсутствуют. Дифференциальный диагноз включает болезнь Кавасаки, диффузные болезни соединительной ткани и гиперсенситивный синдром. Наиболее распространенная причина синдрома, подобного сывороточной болезни, — цефаклор. Механизм развития синдрома неизвестен. Предполагается, что в нем участвуют токсические метаболиты лекарственных препаратов. В отличие от гиперсенситивного, синдром, подобный сывороточной болезни, возникает при повторном применении соответствующего лекарственного препарата. Лечение состоит в отмене препарата и симптоматической терапии.

Литература

Choy E. H., Isenberg D. A. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology 2002; 41: 7.

Goker H., Haznadaroglu K., Chao N. J. Acute graft versus host disease: Pathobiology and management. Exp Hematol 2001; 29: 259.

Roujeau J. C., Stern R. S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 331: 1272.

Vogelsang G. B. How I treat chronic graft vs host disease. Blood 2001; 97: 1196.

Weston W. L., Morelli J. G., Lee L. A. The clinical spectrum of anti-Ro positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 675.

Yalcindag A., Sundel R. Vasculitis in childhood. Curr Opin Rheum 2001; 13: 422.

Глава 356
Принципы лечения

Обязательными условиями адекватного лечения являются точная диагностика, знание естественного течения заболевания и умение отличить первичные элементы высыпаний от вторичных. При неясности диагноза лучше использовать наиболее щадящие методы лечения. Даже при уверенности в диагнозе лечение острого дерматита следует начинать осторожно, мягко действующими средствами.

При местном применении того или иного лекарственного средства важна лекарственная форма. При мокнущем поражении наиболее эффективны влажные повязки с последующим наложением лосьона или крема. При сухой утолщенной шелушащейся коже или контактном аллергическом дерматите показана местная лекарственная терапия мазями. На волосистой части головы и других покрытых волосами областях используют гели или растворы. Не каждая лекарственная форма приемлема по косметическим и функциональным соображениям при определенной локализации изменений. Например, при поражении кожи лица и кистей неудобно использовать мазь. Следует учитывать и предпочтения больных, так как неприемлемыми лекарственными формами они пользуются неохотно.

Большинство *лосьонов* представляет собой жидкие эмульсии масла в воде. После испарения воды на поверхности кожи остается слой масла. *Болтушки* — это взвеси нерастворимых порошков в воде. Вода испаряется, охлаждая кожу, а тонкий слой порошка остается на ней. *Кремы* — густые вязкие масляно-водные эмульсии, в которых масла больше, чем в лосьонах. *Мази* содержат в основном масло или не содержат воды совсем. Они жирные, смазывают сухую кожу, создавая непроницаемый слой, улавливают воду. Безводные мази не требуют консервантов, так как в отсутствие воды бактерии не растут.

Методы лечения должны быть как можно проще. Больному дают письменную инструкцию относительно частоты и продолжительности нанесения препаратов. Врач должен хорошо знать 1–2 препарата каждой группы и уметь их правильно применять. Не следует прописывать средства, основа которых содержит сенсибилизирующие вещества. Не применяют местно антигистаминные средства и сенсибилизирующие местные анестетики.

Влажные повязки. Ослабляют зуд, жжение, ощущение стягивания. Они показаны при острых мокнущих воспалительных изменениях или влажном дерматите. Для них используют растворы вяжущих веществ и антисептиков, но эффективны даже повязки, смоченные кипяченой водой.

Открытые влажные повязки. Оказывают охлаждающее и осушающее действие благодаря испарению воды и очищают кожу, удаляют с нее корки и экссудат, которые, оставаясь на ее поверхности, поддерживают раздражение. Для влажных повязок используют холодные или чуть теплые кипяченую воду, изотонический раствор натрия хлорида или раствор 1:20–1:40 алюминия ацетата (жидкость Бурова). Раствор калия перманганата особых преимуществ не имеет. Кроме того, он окрашивает кожу. Раствор борной кислоты для влажных повязок ***никогда*** не используют, так как, всасываясь, она оказывает токсическое действие. Многослойную повязку из тонкого полотна, марли или ваты пропитывают раствором. По мере необходимости ее смачивают повторно. Влажную повязку обычно накладывают на 10–20 мин каждые 4 ч на протяжении 24–48 ч.

Закрытые влажные повязки. Эти повязки показаны при абсцессе. Пропитанную теплым раствором повязку покрывают пластиковой пленкой для предупреждения испарения и охлаждения. При длительном пребывании на коже такая повязка вызывает мацерацию.

Масляные ванны, ванны с коллоидами, мыло. *Масляные ванны* особых преимуществ при лечении детей не имеют. Они оказывают легкое увлажняющее действие, но связаны с риском травмы, так как масло обволакивает поверхность ванны и угрожает падением при каждом шаге. Ванны с препаратами дегтя (Balnetar, Zetar) оказывают благоприятное действие при псориазе и атопическом дерматите. В качестве *коллоидов* в ванны добавляют крахмал или овсяную муку (Aveeno). Такие ванны оказывают успокаивающее и противозудное действие. Масляный препарат Aveeno содержит вазелиновое масло или производные ланолина. Они смазывают сухую кожу, но оставляют масляный налет на поверхности ванны. Обычное туалетное *мыло* раздражает и сушит кожу при ее сухости и дерматите. Существует нераздражающие сорта мыла (Dove, Lowila, Aveeno, Neutrogena, Basis, Alpha Keri, Oilatum), но при остром воспалительном изменении кожи следует избегать любого мыла. Некоторые больные пользуются очищающей жидкостью, содержащей цетиловый спирт, но не содержащей жира (Cetaphil).

Смазывающие средства (любриканты). Так же как лосьоны, кремы и мази, любриканты используются для смягчения сухой кожи или как носители лекарственных средств для местного применения (кортикостероидов, кератолитиков). В целом как смягчающее средство наиболее эффективна мазь. Кроме стандартных средств (вазелиновое масло, колдкрем, стеарин-ланолиновый крем, гидрофильный крем) в продаже имеется целый ряд средств под разными торговыми марками. Встречаются случаи непереносимости смазывающих средств или сенсибилизации их компонентами, в частности консервантами кремов, наиболее распространенный из которых парабен. В числе эффективных лосьонов Lubriderm, Nutraderm, Nivea, кремов — Eucerin, Neutrogena, Nutraderm, Purpose, Vanicream, Complex 15. Вместо вазелинового масла можно применять более удобный в косметическом отношении Aquaphor. Его на протяжении дня можно накладывать неоднократно. Максимальный эффект достигается при наложении на влажную кожу *сразу* после ванны или душа. Лосьон Sarna, содержащий кроме смягчающей основы ментол и камфару, уменьшает зуд и сухость кожи.

Шампуни. При шелушении кожи волосистой части головы благоприятное действие оказывают специальные шампуни, содержащие серу, салициловую кислоту, антисептики, сульфид селена (Selsun, Exsel). Серу или салициловую кислоту содержат шампуни Ionil, Sebulex, Fostex, Vanseb. Шампуни DHS-Zinc, Danex, Head & Shoulders содержат только антисептик. Дегтярные шампуни T-Gel, Ionil-T, Sebutone, Polytar оказывают благоприятное действие при псориазе и себорейном дерматите. Для устранения шелушения их используют по мере надобности, но следует учитывать, что они могут раздражать кожу. Намылив, рекомендуется оставить шампунь на 5–10 мин.

Болтушки. Применяют как противозудные средства. Они представляют собой суспензии порошка в жидкой среде, иногда в качестве последней используют масляную эмульсию. Широко применяется каламиновый лосьон. Типичный пример болтушки: окись цинка 20 г, тальк 20 г, глицерин 20 г, α-кери 5 г, вода до 120 г. Ее с успехом применяют при экссудативном дерматите в сочетании с влажными повязками. Она оказывает охлаждающее действие благодаря испарению воды. Входящий в нее порошок впитывает экссудат.

Присыпки. Гигроскопичны и используются для абсорбции на участках кожи с повышенной влажностью. В сухом виде присыпки уменьшают трение между поверхностями кожи в складках. Их

нанесение показано в складках кожи и между пальцами ног, где кожа предрасположена к мацерации и потертостям при движении. Частицы присыпки должны быть мелкими, так как грубые частицы образуют на поверхности кожи скопления. Присыпки, за исключением содержащих лекарственные средства, инертны. Нежная успокаивающая присыпка, применимая на любом участке кожи, — Zeasorb.

Пасты. Представляют собой взвесь тонких порошков в мазевой основе. В качестве лечебного средства их используют редко, но они удобны для создания защитного слоя на ранимой и поврежденной коже. Так, густую пасту окиси цинка, успокаивающую и инертную, для профилактики раздражения кожи и пеленочного дерматита накладывают на ягодицы и промежность толстым, полностью закрывающим кожу слоем. Удалить ее вазелиновым маслом легче, чем водой и мылом.

Кератолитические средства. *Содержащие мочевину препараты* гидрофильны. Они увеличивают гидратацию рогового слоя эпидермиса и делают кожу более гибкой. Кроме того, мочевина разрушает водородные связи и растворяет кератин эпидермиса, поэтому оказывает благоприятное действие при поражении с шелушением. Ее концентрация в имеющихся в продаже лосьонах и кремах (Carmol 20, Carmol 10, Nutraplus, Aquacare HP) 10–25%. Их применение 1–2 раза в день переносится хорошо. *Салициловая кислота* — действенный кератолитик — включается в лосьоны, кремы, мази в концентрации до 6%. Накладывают их 2–3 раза в день. Салициловую кислоту не применяют у детей первых мес. жизни и не накладывают на обширную или обнаженную поверхность кожи, так как при всасывании она оказывает токсическое действие. *α-гидроксикислоты*, в первую очередь *молочная* и *гликолевая*, тоже входят в концентрации до 5% в состав ряда коммерческих препаратов (LactiCare, Lac-Hydrin, Aqua Glycolic), представляющих собой мази на основе вазелина или Aquaphor. Крем Eucerin Plus содержит как мочевину, так и молочную кислоту. Препараты α-гидроксикислот оказывают благоприятное действие при расстройстве кератинизации. Накладывают их 1–2 раза в день, при жжении — реже.

Препараты дегтя. Каменноугольный деготь получают из битуминозного угля и сланцев, минерального масла, древесный — из дерева. Деготь оказывает противозудное и вяжущее действие и способствует нормальному ороговению. Препараты дегтя показаны при хронической экземе и псориазе. Их эффективность возрастает при УФО пораженных участков после удаления дегтя. *При остром воспалительном изменении деготь не показан.* Кроме того, его использование не всегда возможно, так как он обладает резким запахом, пачкает одежду, прокрашивает кожу. Деготь входит в состав ряда шампуней, масел для ванн, лосьонов, мазей. В педиатрической практике используют кремы и мази с жидкими углеродными детергентами в концентрации 2–5%. В косметическом отношении более приемлемы гели (PsoriGel, Estargel, AquaTar) и светлое масло для тела (T-Derm) с дегтем, не обладающие сильным прокрашивающим свойством. Местно применяют препараты, в которых деготь совмещается с кортикостероидами. В зависимости от переносимости препараты дегтя накладывают 1–3 раза в день. Дети нередко отказываются лечиться препаратами дегтя из-за его резкого запаха и пачкающих свойств.

Противогрибковые средства. Используются для лечения дерматофитии и инфекций, вызванных дрожжевыми грибами, в виде присыпок, лосьонов, кремов и мазей. Нистатин, нафтифин и амфотерицин В активны только в отношении грибов рода *Candida* и не действуют на грибы других родов. Толнафтат, напротив, действует только на дерматофиты. Спектр действия циклопирокс оламина включает дерматофиты, *Malassezia furfur* и *Candida albicans*. Столь же широкий спектр имеют азолы — миконазол, клотримазол, эконазол, оксиконазол, кетоконазол (низорал). Тербинафин в отношении дерматофитов более активен, чем азолы, а в отношении дрожжевых грибов — менее. При большинстве грибковых инфекций противогрибковые препараты для местного применения накладывают 1–2 раза в день. Они не являются сильными сенсибилизаторами, но входящие в их основы консерванты и стабилизаторы могут вызывать контактный аллергический дерматит. Сильный кератолитический эффект оказывает мазь Уайтфилда (Whitfield) (6% бензойной кислоты и 3% салициловой кислоты) — распространенное средство для лечения дерматофитии. Однако она нередко вызывает раздражение кожи.

Местная антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты местно для лечения инфекций кожи используют уже много лет, но эффективность их сомнительна, за исключением мупироцина (бактробан). Применяют антибактериальные средства местно, в основном в виде ма-

зей. Их сочетание с местным применением других средств, например кортикостероидов, как правило, нецелесообразно. Желательно выделение возбудителя и подбор антибактериального препарата согласно его чувствительности. В связи с риском сенсибилизации следует избегать местного применения тех антибактериальных препаратов, которые широко применяются парентерально и внутрь. О возможности сенсибилизации следует помнить и при местном применении таких препаратов, как неомицин и фуразон (фурацин). Мупироцин — самый действенный из существующих в настоящее время антибактериальных препаратов для местного применения. В частности, при легком и среднетяжелом импетиго он не менее эффективен, чем эритромицин внутрь. Полиспорин и бацитрацин по эффективности уступают мупироцину и антибактериальным препаратам для приема внутрь.

Местная кортикостероидная терапия. Кортикостероиды оказывают при местном применении мощное противовоспалительное и противозудное действие, а потому успешно применяются при целом ряде заболеваний кожи. Кортикостероиды подразделяются на два класса — нефторированные: гидрокортизон (гитон), десонид (тридесилон, десовен), гидрокортизон бутират (локоид) и мометазон фуроат (элокон); фторированные: триамцинолон (кеналог, аристокорт) флурандренолид (флурандренолон, кордран), флуоцинолон (синалар), бетаметазон (зализон, бенизон, флуробейт), амцинонид (циклокорт). Нефторированные кортикостероиды действуют относительно мягко и редко оказывают местное и общее побочное действие, фторированные сильнее, но опасней, особенно при длительном применении. Среди них, кроме перечисленных выше, есть очень сильные, использовать которые следует с большой осторожностью: флуороцинонид (лидекс), галцинонид (галог), бетаметазона дипропионат (дипролене), клобетазола пропионат (дермовейт). Некоторые из этих препаратов разрабатывались с учетом клинического действия в нескольких направлениях и степени сосудосуживающего действия. Врач, назначающий кортикостероиды местно, должен хорошо знать несколько препаратов и силу их действия.

Кортикостероиды для местного применения доступны в нескольких лекарственных формах: крем, мазь, раствор, гель и аэрозоль. Всасывание кортикостероидов наиболее выражено из мази и геля, но в целом лекарственную форму выбирают в зависимости от характера и локализации поражения. Частота аппликации зависит от силы действия препарата и выраженности патологических изменений. Обычно достаточно накладывать *тонкий слой* 2 раза в день. Проявления местного побочного действия включают атрофию кожи, стрии, телеангиэктазии, гипопигментацию, усиленный рост волос.

В определенных ситуациях (кистозные угри, келоидные угри, псориатические бляшки, гнездная алопеция, стойкая реакция на укусы насекомых) показано интраэпителиальное введение кортикостероидов, но применять его вправе только хорошо владеющий этим методом врач.

Защита от солнечного облучения. Существует два типа защитных средств: 1) отражающие все лучи УФ- и видимой части спектра окись цинка, двуокись титана; 2) гетерогенная группа соединений, поглощающих ту или иную часть УФ-спектра. Некоторые защитные средства позволяют загорать без ожогов, другие — предупреждают и ожоги и загар. На выбор защитных средств влияет их косметическая приемлемость, способность вызывать сенсибилизацию, стойкость при купании в открытых водоемах и потоотделении, необходимая частота наложения, стоимость. Эффективны средства 1-го типа: мазь окиси цинка, препараты Covermark. Dermablend, RVPaque. Этанол парааминобензойной кислоты — ПАБА-этанол (Pabanol, PreSun) и препараты циннамата бензофенона (Maxafil, Solbar, Uval) хорошо поглощают УФ-излучение В и частично УФ-излучение А. Эфиры ПАБ (Eclipse, Pabafilm, Sundown) поглощают УФ-излучение частично. Препараты для защиты губ (Sunstick, Blistik, PreSun) показаны при поражении, провоцируемом УФО, например герпетической инфекции. Защитные свойства препарата количественно оцениваются коэффициентом защиты — отношением продолжительности УФО, необходимой для возникновения эритемы на покрытой им коже, к продолжительности облучения, необходимой для возникновения эритемы на незащищенной коже. У лиц с белой кожей защиту от солнечных ожогов обеспечивают только средства с коэффициентом защиты не менее 15. Чем выше коэффициент защиты, тем эффективней средство. Максимальными защитными свойствами обладают Supershade, Photoplex, Total Eclipse. Защитные средства эффективны только при тщательном соблюдении инструкций по их применению. Препараты, содержащие ПАБ, наносят на кожу за 30 мин до выхода на солнце, чтобы

они успели впитаться в эпидермис. Большинству больных фотодерматозом требуются защитные средства, поглощающие УФ-излучение В. Больным с порфирией, фототоксическими реакциями, солнечной крапивницей необходима защита от более широкого спектра излучения (см. гл. 204 и 366).

Защитные препараты предохраняют от УФО и снижают частоту развития невусов, но полной защиты от его вредного воздействия не обеспечивают. Важно, чтобы больной избегал солнечного облучения в те часы, когда оно наиболее интенсивно, носил защищающую от облучения одежду и широкополую шляпу.

Литература

Darmstadt G. L. Oral antibiotics for uncomplicated bacterial skin infections in children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 227.

Darmstadt G. L., Dinulos J. G. Neonatal skin care. Pediatr Clin North Am 2000; 47(4): 757.

Gallagher R. P., Rivers J. K., Lee T. K. et al. Broad spectrum sunscreen use may decrease the development of new nevi in white children. JAMA 2000; 283: 2955.

McGregor J., Young A. Sunscreens, suntans and skin cancer. Br Med J 1996; 312: 1621.

Morelli J. G., Weston W. L. Soaps and shampoos in pediatric practice. Pediatrics 1987; 80: 634.

Nilsson E. J., Henning C. G., Magnusson J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 29.

Scherschum L., Urn H. W. Photoprotection by sunscreens. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 131.

Siegfried E. C. Neonatal skin care and toxicology. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 62.

Weinstein J. M., Yarnold P. R., Hornung R. L. Parental knowledge and practice of primary skin cancer prevention: gaps and solutions. Pediatr Dermatol 2001; 18: 473.

Yohn J. J., Weston W. L. Topical glucocorticosteroids. Curr Probl Dermatol 1990; 2: 33.

Глава 357
Заболевания кожи у новорожденных

Небольшие преходящие изменения кожи, особенно в разгар высыпаний, нередко вызывают необоснованные опасения. Большинство относительно часто встречающихся у новорожденных высыпаний, описанных в этой главе, доброкачественны, преходящи и лечения не требуют.

Гиперплазия сальных желез. Обильные высыпания мелких желтовато-белых папул, которые нередко можно видеть на лбу, носу, верхней губе, щеках у доношенных новорожденных, представляют собой гиперплазию сальных желез. Эти мелкие папулы постепенно уменьшаются и исчезают на протяжении первых недель жизни.

Милиум. Это поверхностные внутриэпидермальные кисты, содержащие слоистый кератиновый материал. Они представляют собой плотные жемчужно-белые папулы диаметром 1–2 мм. Милиум встречаются в любом возрасте. У новорожденных они бывают разбросаны на лице, деснах по срединной линии нёба. (Милиум последней локализации называют *жемчужинами Эпштейна.*) Милиум в большинстве случаев слущиваются спонтанно. Милиум на рубцах и в местах травм кожи у более старших детей осторожно вскрывают и освобождают от содержимого тонкой иглой.

Пузыри от сосания. Единичные или множественные пузыри иногда наблюдаются у только что родившихся детей на руках. Считается, что они образуются вследствие энергичного сосания соответствующей части руки внутриутробно. Эти пузыри, которые быстро и бесследно исчезают, обычно располагаются на предплечье, большом и указательном пальцах. Их следует отличать от сосательных подушечек (мозолей) на губах, которые образуются в первые месяцы жизни и обусловлены внутриклеточным отеком и гиперкератозом. Подтверждает их природу участие соответствующих частей губ в сосании.

Мраморность кожи. При низкой температуре воздуха на коже большей части тела появляется преходящий ярко розовый или синеватый сосудистый рисунок. Он представляет собой усиленную физиологическую вазомоторную реакцию. С возрастом она обычно исчезает, хотя иногда мраморность кожи заметна даже у детей старше 1–2 лет. Выраженность и стойкость мраморности кожи характерна для некоторых наследственных заболеваний — синдрома Менкеса (болезни курчавых волос), семейной вегетативной дисфункции, синдрома Корнелии де Ланге, синдрома Дауна, трисомии 18. При *cutis marmorata telangiectatica congenita* также наблюдается мраморность кожи, но она стойкая, сегментарная, может сопровождаться

отсутствием дермы, атрофией и изъязвлением эпителия. К 1 году происходит улучшение, сосудистый рисунок уменьшается наполовину. Cutis marmorata telangiectatica сопровождается микроцефалией, микрогнатией, расщелиной нёба, дистрофией зубов, глаукомой, низкорослостью, асимметрией черепа.

Симптом Арлекина. Это относительно редкое явление, но обращающее на себя внимание. Он наблюдается у новорожденных, в основном у родившихся с малой массой тела, и, по-видимому, отражает дисбаланс механизмов вегетативной регуляции. Когда ребенка кладут на бок, его тело становится как бы разделенным продольно строго по срединной линии на две половины по окраске — верхнюю бледную и нижнюю интенсивно розовую. Феномен держится всего несколько минут и может захватывать только лицо или часть туловища. Если ребенка перевернуть на другой бок, окраска изменится на противоположную. При самостоятельных движениях ребенка интенсивно розовая окраска распространяется на всю поверхность кожи и разница исчезает. Феномен Арлекина может возникать неоднократно, что вовсе не свидетельствует о стойком расстройстве вегетативной регуляции.

«Лососевые» пятна (невус Унны). Мелкие розовые сосудистые пятна, которые обнаруживаются на задней поверхности шеи, веках, верхней губе, в надпереносье у 30–40% новорожденных. Они представляют собой ограниченные участки сосудистой эктазии, более заметные при крике и изменениях температуры окружающей среды. Через несколько месяцев они бледнеют и на лице исчезают полностью, а на задней поверхности шеи и затылке могут оставаться различимыми длительно. «Лососевые» пятна на лице не следует путать с «винными» пятнами. «Лососевые» пятна обычно симметричны, располагаются на обоих веках или по обе стороны от срединной линии. «Винные» пятна часто крупные, асимметричные, располагаются одним концом вдоль срединной линии (см. гл. 360).

«Монгольские» пятна. Представляют собой участки кожи синей или синевато-серой окраски с границами разной четкости. Чаще всего они располагаются в области крестца, иногда — на задней поверхности бедер или голеней, на спине, плечах. Они бывают одиночными или множественными и иногда занимают значительную площадь. «Монгольские» пятна обнаруживаются у 80% грудных детей афроамериканского, азиатского и индийского происхождения и менее чем у 10% белых. Специфическую окраску придает им скопление в дерме меланинсодержащих меланоцитов, по-видимому, задержавшихся в процессе миграции из нервного гребешка в эпидермис. У большинства детей «монгольские» пятна на протяжении первых лет жизни бледнеют, но иногда сохраняются длительно. Злокачественному перерождению они не подвергаются. «Монгольские» пятна, разбросанные по всей поверхности кожи, особенно при нетипичном расположении, к исчезновению не склонны. От кровоподтеков вследствие жестокого обращения «монгольские» пятна отличаются своеобразной окраской и врожденным характером.

Токсическая эритема. Это преходящие, исчезающие без лечения высыпания, которые наблюдаются у 50% доношенных новорожденных. У недоношенных они возникают реже. Элементы высыпаний представляют собой плотные желтовато-белые папулы или пустулы диаметром 1–2 мм, окруженные венчиком эритемы (рис. 357.1), иногда только эритематозные пятна. Они бывают единичными или обильными, располагаются на ограниченном участке или по всей поверхности кожи, кроме ладоней и подошв. Пик высыпаний приходится на 2-е сутки жизни. В последующие дни количество высыпаний значительно не увеличивается, хотя возможны новые элементы. Затем сыпь исчезает. У недоношенных токсическая эритема появляется на несколько дней или даже недель позже, чем у доношенных. Пустулы располагаются под роговым слоем эпидермиса или в толще последнего и представляют собой скопления эозинофилов вокруг верхней части волосяного фолликула. Эозинофилы можно видеть в окрашенных по Райту мазках содержимого пустул. Содержимое пустул стерильно, что подтверждается при его посеве.

Причина токсической эритемы неизвестна. Ее дифференциальный диагноз включает пиодермию, кандидоз, герпес, преходящий пустулезный меланоз новорожденных и милиум, от которых элементы токсической эритемы отличаются характерной картиной эозинофильной инфильтрации в отсутствие бактерий в окрашенных мазках. Высыпания токсической эритемы быстро исчезают и не требуют лечения. Эозинофильная инфильтрация наблюдается также при недержании пигмента и эозинофильном пустулезном фолликулите, но они отличаются иной локализацией элементов, гистологической картиной и стойкостью высыпаний.



Рис. 357.1. Токсическая эритема на туловище у новорожденного. См. также цветную вкладку

Преходящий пустулезный меланоз новорожденных. Это преходящий доброкачественный дерматоз, не требующий лечения, который у афроамериканских детей наблюдается чаще, чем у белых. Для него характерно три типа элементов сыпи: 1) быстро исчезающие поверхностные пустулы; 2) вскрывшиеся пустулы с венчиком нежных чешуек, на месте которых остаются пятна с гиперпигментированным центром; 3) гиперпигментированные пятна (рис. 357.2). Высыпания имеются при рождении, скудные или обильные. Обнаруживаются элементы одного или всех типов. Пустулы — свежие элементы сыпи, пятна — поздние. Пустулезная фаза высыпаний редко длится более 2–3 дней, гиперпигментированные пятна держатся 3 мес. Высыпания располагаются преимущественно на передней поверхности шеи, на лбу, пояснице, но могут быть и на волосистой части головы, туловище, конечностях, ладонях, подошвах.

В активной фазе высыпаний в роговом слое эпидермиса или под ним образуются пустулы, наполненные нейтрофилами, детритом, единичными эозинофилами. В пятнах отмечается только усиленная пигментация эпителиальных клеток. Мазок и посев помогают отличить преходящий пустулезный меланоз от токсической эритемы и пиодермии. Содержимое пустул при нем стерильно и не содержит плотных скоплений эозинофилов. Лечения преходящий пустулезный меланоз не требует.

Младенческий акропустулез. Начинается, как правило, в возрасте 2–10 мес., но иногда его высыпания имеются уже при рождении. Наблюдается преимущественно у афроамериканских мальчиков,



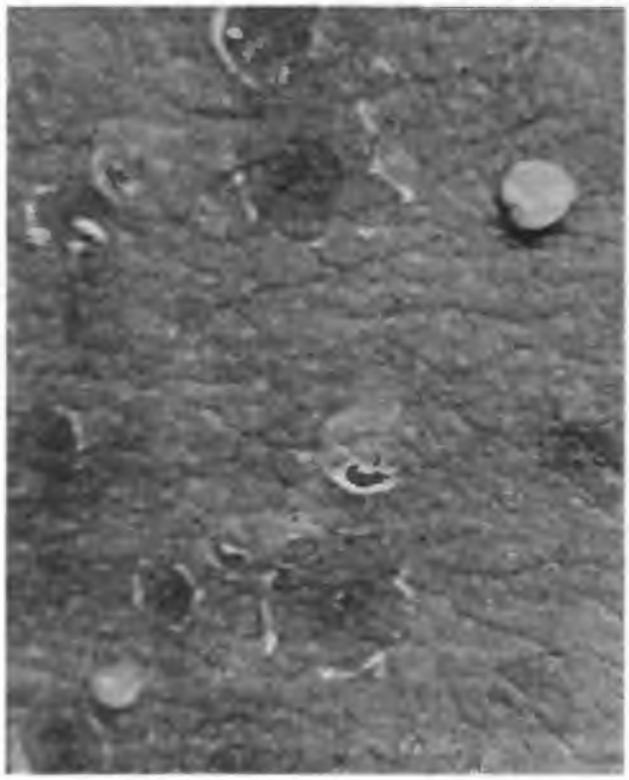


Рис. 357.2. Преходящий пустулезный меланоз новорожденных — пустулы, окруженные венчиком чешуек, гиперпигментированные пятна

но встречается у новорожденных обоего пола и любой расовой принадлежности. Причина его неизвестна.

Первоначально появляются несливающиеся эритематозные папулы. За сутки они превращаются в везикулы и папулы, затем подсыхают с образованием корок и заживают. Высыпания сильно зудят. Во время их появления ребенок бывает беспокойным и капризным. Поражаются преимущественно ладони, подошвы, боковая поверхность стоп, где высыпания бывают очень обильными. Менее обильные высыпания располагаются на тыле стоп и кистей, лодыжках, запястьях, единичные пустулы — на других участках кожи. Каждый эпизод обильного высыпания пустул продолжается 7–14 дней. За ним следует 2–4 нед. ремиссии, а затем новый эпизод высыпаний. Циклическое течение наблюдается приблизительно на протяжении 2 лет. Стойкому выздоровлению предшествует удлинение ремиссий. Поражением других органов младенческий акропустулез не сопровождается.

В окрашенных по Райту мазках из пустул обнаруживается большое количество нейтрофилов. Иногда преобладают эозинофилы. При гистологическом исследовании выявляются четко очерченные пустулы под роговым слоем эпидермиса, наполненные нейтрофилами с примесью эозинофилов или без нее.

Дифференциальный диагноз у новорожденных включает преходящий пустулезный меланоз, токсическую эритему, милиа, кандидоз кожи, стафилококковый пустулез. У вышедших из периода новорожденности детей до 3 лет следует иметь в виду также чесотку, которая нередко фигурирует в анамнезе, дисгидротическую экзему, пустулезный псориаз, субкорнеальный пустулезный дерматоз, вирусную пузырчатку полости рта и конечностей. В сомнительных случаях оправдано пробное противочесоточное лечение.

Лечение направлено на устранение неприятных ощущений, в частности зуда, облегчают который и успокаивают ребенка кортикостероиды местно и антигистаминные препараты внутрь. Эффективен также дапсон внутрь в дозе 2 мг/кг/сут в 2 приема, но применять его следует осторожно, так как он может вызывать гемолитическую анемию и метгемоглобинемию.

Эозинофильный пустулезный фолликулит. Проявляется рецидивирующим высыпанием зудящих сливающихся фолликулярных папул и пустул на лице, туловище и конечностях. В 50% случаев оно сопровождается увеличением количества эозинофилов в периферической крови до 5% и более, 32% — лейкоцитозом свыше 10 000 в 1 мкл.

Грудные дети составляют менее 10% больных. Клиническая и гистологическая картина у них, за редким исключением, напоминает таковую у взрослых с нормальным иммунитетом. Высыпания у грудных детей локализуются преимущественно на волосистой части головы, хотя могут располагаться также на туловище и конечностях, а иногда и на ладонях и подошвах. Классического кольцевидного и полициклического расположения высыпаний с центробежным распространением у них не бывает. У взрослых эозинофилы инфильтрируют сальные железы и наружный слой корней волос в волосяных фолликулах, нередко делая его губчатым. У грудных детей эозинофильные инфильтраты, как правило, располагаются вокруг фолликулов, не вызывая губчатости наружного слоя корней волос. Клиническая картина и течение заболевания у взрослых с нормальным иммунитетом имеют небольшие отличия от таковых у взрослых со СПИДом и у грудных детей, поэтому предложено подразделять эозинофильный пустулезный конъюнктивит на три формы — классическую, связанную с ВИЧ-инфекцией и младенческую. Дифференциальный диагноз включает токсическую эритему новорожденных, младенческий акропустулез, локализованный пустулезный псориаз, пустулезный фолликулит и преходящий пустулезный меланоз новорожденных.

Патогенез эозинофильного пустулезного фолликулита связан с активностью сальных желез — элементы сыпи сопровождают волосяные фолликулы и располагаются преимущественно на участках кожи, богатых сальными железами. Согласно большинству гипотез, высыпание обусловлено иммунными механизмами. По-видимому, этиологический фактор заболевания — метаболиты, которые образуются под действием циклооксигеназы и обладают хемотаксическими свойствами. Усиленная реакция на обитающие на коже сапрофиты и дерматофиты приводит к эозинофильной инфильтрации и деструкции фолликулов. Возможно, имеет место образование антител к межклеточному веществу нижних слоев эпидермиса или цитоплазме его базальных клеток и наружного слоя корней волос.

Эффективность лечения непредсказуема. Специфической терапии не существует. Антигистаминные средства и лечебные шампуни неэффек-

тивны. При поражении волосистой части головы у грудных детей умеренное благоприятное действие оказывают кортикостероиды средней силы для местного применения.

Литература

Alper J. C., Holmes L. B. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. Pediatr Dermatol 1983; 1: 58.

Jacobs A. H., Walton R. G. The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics 1976; 58: 281.

Jennings J. L., Burrows W. M. Infantile acropustulosis. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 733.

Karlsson J., Telang G., Tunnessen W. Cutis marmorata telangiectatica congenita. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 950.

Mancini A. J., Frieden I. T., Paller A. S. Infantile acropustulosis revisited: History of scabies and response to topical corticosteroids. Pediatr Dermatol 1998; 15: 337.

Глава 358
Дефекты кожи

Ямки. Втяжения кожи над костными выступами и в области крестца, которым иногда сопутствуют ямки и складки, встречаются в норме, но могут быть и проявлениями дизэмбриогенеза. Втяжения кожи образуются внутриутробно вследствие нарушения формирования подкожной жировой ткани, которая оказывается между острым костным выступом и стенкой матки. Симметричная ямка в области акромиона — редкая доброкачественная аутосомно-доминантная аномалия, связанная с делецией длинного плеча хромосомы 18. При фетальном синдроме краснухи нередко имеется втяжение кожи над коленной чашечкой, при синдроме аплазии мышц брюшной стенки (живот в виде чернослива) — на боковой поверхности коленного и локтевого суставов, при камптомелической карликовости — на передней поверхности большеберцовой кости, при синдроме «свистящего лица» — на подбородке в форме буквы Н.

Наиболее распространены ямки в области крестца, которые встречаются как единичная аномалия или компонент ряда наследственных синдромов (Блума, Смита–Лемли–Опица, делеции 4p), скрытой позвоночной расщелины, диастомиелии. Большой размер ямки (>5 мм), ее расположение далеко от заднего прохода (>2,5 см), наличие связанного с ней объемного образования, очага оволосения, пламенеющего невуса, гемангиомы или еще какой-либо врожденной аномалии кожи характерны для спинальной дизрафии. Дешевым и нетравматичным методом выявления сопутствующих аномалий поясничного отдела позвоночника и крестца является УЗИ в первые 3 мес. жизни, пока не наступило окостенение задних структур поясничных позвонков.

«Избыточная» кожа. «Избыток» кожи следует отличать от врожденных дефектов эластической ткани или коллагена, таких как вялая кожа (cutis laxa), синдром Элерса–Данло, эластическая псевдоксантома. «Избыток» кожи на задней поверхности шеи часто наблюдается при синдромах Тернера, Нунан, Дауна, Клиппеля–Фейля, на более обширных участках тела — при трисомии 18, карликовости с короткими конечностями.

Стягивающие амниотические перетяжки. Эти перетяжки, полностью или частично нарушающие кровообращение, вызывают пороки развития конечностей и пальцев у 1 из 10 000–45 000 здоровых в остальном детей. Перетяжки — сморщивающиеся фиброзные нити, которые образуются вследствие разрывов амниотической оболочки, стягивают части тела плода, особенно конечности. По-видимому, амниотические перетяжки — явление спорадическое. Риск его повторения ничтожен. Образование амниотических перетяжек происходит при травмах живота, амниоцентезе, наследственных дефектах коллагена, например синдроме Элерса–Данло, несовершенном остеогенезе.

Стягивающие конечности перетяжки могут быть удалены методами пластической хирургии (см. т. 4, гл. 48).

Адгезивные перетяжки локализуются на лице и голове плода и сопровождаются тяжелыми пороками развития, такими как энцефалоцеле и расщелины лица. Адгезивные перетяжки возникают вследствие слияния обширной поверхности тела плода с неизмененной поверхностью амниотической оболочки. Тяжелые пороки развития лица и черепа возникают не вследствие сдавления амниотическими перетяжками, а по типу последовательности, вследствие прерывания сосудов, которое может и не быть связано с прикреплением амниона к голове плода.

Комплекс *конечности–стенки полостей тела плода* обусловлен прерыванием кровообращения

на ранних стадиях развития плода. Он поражает несколько структур и включает по крайней мере два из характерных для него трех пороков развития: энцефалоцеле с расщелиной лица или без нее, незаращение грудной и/или брюшной стенки, дефекты конечностей. Разрыв амниотической оболочки может быть причиной прерывания кровообращения, но комплекс конечности–стенки полостей тела описан и без нее.

Преаурикулярные синусы и ямки. Обусловлены неполным слиянием бугорков первой и второй жаберных дуг. Такие синусы и ямки бывают как одно-, так и двусторонними. Иногда они наследуются как семейный признак. Они чаще встречаются у девочек и афроамериканцев и иногда сопровождаются другими пороками развития лица и уха. Преаурикулярные ямки наблюдаются при бранхиоторенальной дисплазии, синдроме, наследуемом аутосомно-доминантно и включающем аномалии ушной раковины, бранхиогенные свищи, глухоту и пороки развития почек. При хронической инфекции бранхиогенных свищей образуются ретенционные кисты, которые периодически опорожняются, что требует иссечения свищей.

Добавочный козелок. Обычно представляет собой единичный мясистый узелок на ножке, расположенный перед козелком. Реже встречаются множественные добавочные козелки с одной или обеих сторон, которые располагаются перед ушной раковиной на щеке по линии нижней челюсти или на боковой поверхности шеи кпереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы. В отличие от остальной части ушной раковины, которая развивается из второй жаберной дуги, козелок и добавочные козелки являются производными первой жаберной дуги. Добавочные козелки встречаются не только как изолированный дефект, но и как компонент синдромов первой жаберной дуги, включающих пороки развития ушной раковины и лица, такие как расщелина верхней губы, расщелина нёба, гипоплазия нижней челюсти. Добавочный козелок постоянно обнаруживается при *окулоаурикуловертебральном синдроме* (*синдроме Гольденхара*). Как правило, добавочный козелок иссекают.

Незаращение жаберных щелей, щитовидно-язычные свищи и кисты. Кисты и свищи шеи образуются по ходу первой, второй, третьей и четвертой жаберных щелей вследствие незаращения этих щелей в эмбриональном периоде. Наиболее часто встречаются кисты второй жаберной щели. Свищи и кисты бывают односторонними или (2–3% случаев) двусторонними. Свищи открываются на поверхность кожи или в глотку. При их инфицировании показана системная антибактериальная терапия. Пороки развития вследствие незаращения жаберных щелей могут наследоваться аутосомно-доминантно.

Щитовидно-язычные кисты и свищи — локализуются они по срединной линии шеи или вблизи нее и простираются до основания языка. Патогномоничный признак щитовидно-язычной кисты — вертикальное смещение образования при глотании и выпячивание языка. Кисты основания языка необходимо путем радионуклидного исследования дифференцировать с неопустившейся язычной щитовидной железой. В отличие от бранхиогенных кист кисты щитовидно-язычного протока часто проявляются клинически после инфекции верхних дыхательных путей.

Добавочные соски. Единичные и множественные добавочные соски бывают одно- или двусторонними и располагаются по линии, продолжающей переднюю подмышечную линию до паховой области. Добавочные соски встречаются у афроамериканцев чаще (3,5%), чем у белых детей (0,6%). Ареолу добавочные соски имеют не всегда. Их иногда принимают за врожденные невусы. По косметическим соображениям добавочные соски иссекают. В редких случаях встречаются злокачественные новообразования добавочных сосков. Иногда добавочные соски сопутствуют порокам развития почек и мочевых путей.

Врожденная аплазия кожи (aplasia cutis congenita). Очаги врожденной аплазии кожи, единичные или множественные, обычно располагаются на волосистой части головы (70%). Они представляют собой четко очерченные круглые или овальные дефекты диаметров 1–2 см без воспалительных явлений. Характер дефектов зависит от периода внутриутробного развития, в котором они возникли. Дефекты, возникшие на ранних стадиях внутриутробного развития, заживают до рождения и имеют вид атрофических соединительнотканных рубцов, лишенных волос. Дефекты, возникшие позже, выглядят как язвы. Чаще всего дефекты располагаются в области темени сбоку от срединной линии, но встречаются они и на лице, туловище и конечностях, где часто бывают симметричными. Глубина дефектов различна. Они могут захватывать только эпидермис и верхний слой дермы и заживать не-

грубым рубцом, лишенным волос, или захватывать не только дерму на всю толщину, но и подкожную клетчатку и даже (в редких случаях) надкостницу, кость и твердую мозговую оболочку.

Единой теории, позволяющей объяснить происхождение любых очагов врожденной аплазии кожи, не существует. *Диагноз* ставится на основании клинических находок, указывающих на прерывание внутриутробного развития кожи. Иногда очаги аплазии кожи ошибочно принимают за повреждения от датчиков монитора и следы родовой травмы. По-видимому, в этиологии аплазии кожи играет роль несколько факторов — наследственность, воздействие тератогенов, нарушение кровоснабжения кожи, травма.

В большинстве случаев врожденная аплазия кожи бывает единственным пороком развития, но иногда она сочетается с другими единичными или множественными пороками. Например, встречается сочетание врожденной аплазии кожи с редукцией дистальных отделов конечностей, наследуемое, как правило, аутосомно-доминантно, или сочетание с эпидермальными невусами и невусами сальных желез, имеющее спорадический характер. Возможны и сочетания с другими явными или скрытыми пороками развития — менингомиелоцеле, незарощением брюшной стенки, грыжей пупочного канатика, спинальной дизрафией. Сочетание врожденной аплазии кожи с «пергаментным» плодом при двойнях указывает на роль в ее развитии ишемии и тромбоза сосудов плаценты и плода. Врожденная аплазия кожи иногда сочетается с такими хорошо известными проявлениями буллезного эпидермолиза, как образование пузырей, хрупкость кожи, отсутствие или деформация ногтей. Врожденная аплазия кожи наблюдается также при приеме метимазола (мерказолил) во время беременности, врожденной герпетической инфекции, врожденной инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster. Кроме того, она является компонентом ряда синдромов множественных пороков развития — некоторых эктодермальных дисплазий, трисомии 13 и 14, делеции короткого плеча хромосомы 4, синдрома Йохансон–Близара, очаговой дисплазии кожи лица, очаговой гипоплазии кожи. Врожденная аплазия кожи может быть ошибочно принята за повреждения датчиками монитора или за спонтанную атрофию кожи у недоношенных.

Крупные очаги врожденной аплазии кожи могут *осложняться* кровотечением, местной инфекцией, менингитом. Мелкие заживают без осложнений за несколько недель путем постепенной эпителизации и образования лишенного волос атрофического рубца (рис. 358.1). Мелкие костные дефекты закрываются спонтанно на первом году жизни. Обширные и многочисленные дефекты кожи волосистой части головы иссекают и закрывают путем поворота лоскута кожи или с помощью расширителей кожи. Дефекты кожи на туловище и конечностях, даже обширные, обычно спонтанно эпителизируются с образованием атрофических рубцов, которые позднее можно иссечь.



Рис. 358.1. Зажывший единичный очаг врожденной аплазии кожи

Очаговая эктодермальная дисплазия кожи лица (битемпоральная врожденная дисплазия кожи). Редкий дефект, для которого характерны напоминающие рубцы атрофические очаги в височной области. Кожа на них лишена потовых желез. Латеральная треть бровей изрежена, на лбу имеются вертикальные линейные складки. Описано аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование этого дефекта. Ни в том, ни в другом случае пороками развития лица он не сопровождается. Для одного из вариантов, *синдрома Сетлера* характерны полные губы, грубые черты лица, складки вокруг губ и на подбородке. Рост и развитие при нем не нарушаются.

Очаговая гипоплазия дермы (синдром Гольтца). Редкое врожденное мезоэктодермальное и эктодермальное расстройство, сопровождающееся дисплазией соединительной ткани кожи и скелета. Оно проявляется многочисленными мягкими желтовато-коричневыми папилломами. Остальные изменения кожи включают линейные очаги атрофии, сетчатую гипо- и гиперпигментацию, телеангиэктазии, врожденную аплазию кожи, ангиофибромы, имеющие вид бородавчатых разрастаний, папилломы губ, языка, периоральной области, вульвы, заднего прохода, подмышечной, паховой и околопупочной областей. Реже наблюдаются частичная алопеция, расстройство потоотделения, дистрофия ногтей. Наиболее частые дефекты скелета включают синдактилию, клинодактилию, полидактилию, сколиоз. Очень характерна, но не патогномонична osteopathia striata — видимые на рентгенограммах метафизов длинных трубчатых костей тонкие параллельные вертикальные линии. Типично также наличие аномалий глаз, самые частые из которых колобома, косоглазие, нистагм, микрофтальм. Нередко наблюдаются низкорослость, дефекты зубов, аномалии мягких тканей, своеобразный рисунок кожного рельефа ладоней, иногда — умственная отсталость.

Заболевание наблюдается в основном у женщин. Считается, что оно наследуется доминантно, сцепленно с Х-хромосомой и для мужских плодов, имеющих только одну Х-хромосому, вызывающая его генная аномалия летальна. Линейных характер изменений кожи и костей, по-видимому, обусловлен случайной инактивацией Х-хромосомы у женщин. Случаи передачи заболевания от отца к дочери, данные о наличии аутосомного локуса на хромосоме 9 (9q32–qter), неожиданно большая (10%) доля мужчин среди больных свидетельствуют против доминантного, сцепленного с Х-хромосомой наследования, летального для плодов мужского пола. Заболевание у мужчин может быть обусловлено ранней хроматидной мутацией или аутосомно-доминантным наследованием.

В основе заболевания дефицит коллагена, приводящий к дефекту фибробластов. Согласно другому предположению, дефекты кожи представляют собой очаги гетерогенной пролиферации жировых невусов в дерме, приводящие к ее дисплазии, а не гипоплазии, и последующему выпячиванию подкожной жировой ткани.

Очаговую гипоплазию дермы нередко принимают за недержание пигмента, так как последнему тоже свойственны преобладание женщин среди больных, линейный характер поражений кожи, начальные воспалительные изменения. Поверхностные кожные поражения напоминают также эпидермальные невусы. *Лечение* ограничивается устранением косметических дефектов. Показано генетическое консультирование.

Врожденный дискератоз (синдром Цинссера–Коула–Энгмена). Редкий наследственный синдром, для которого характерна триада: сетчатая гиперпигментация кожи, дистрофия ногтей и лейкоплакии на слизистых оболочках. Обычно встречается у мужчин. Наследуется в основном рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой. Описано также аутосомно-рецессивное и доминантное наследование. Ген на Х-хромосоме, с которым связано наследование врожденного дискератоза, *DKC1*, располагается на Xq28. Заболевание начинается в возрасте 5–13 лет, обычно с дистрофии ногтей. Ногти атрофируются. На них появляются продольные гребешки. Ногтевые пластинки в значительной степени утрачиваются. Спустя 2–3 года обычно появляются изменения кожи в виде сетчатой серовато-коричневой пигментации, атрофии, телеангиэктазий, преимущественно на шее, лице и груди. Характерен также гипергидроз и гиперкератоз ладоней и подошв, акроцианоз, иногда пузыри на кистях и стопах. Возможны блефарит, выворот век, слезотечение вследствие атрезии слезных протоков. На слизистой оболочке полости рта появляются изъязвляющиеся везикулы и пузыри, эпителиальные папилломы, лейкокератоз, атрофические изменения языка. Лейкокератоз слизистой оболочки полости рта обычно развивается после 30 лет и может перерождаться в плоскоклеточный рак. Аналогичные изменения отмечаются на слизистой оболочке мочеиспускательного канала и заднего прохода. Волосы на голове, брови и ресницы становятся редкими. В возрасте 10 лет и старше у 50% больных развивается гипопластическая анемия, иногда — один из вариантов анемии Фанкони. Наблюдается также расстройство клеточного иммунитета. Причиной смерти обычно бывает инфекция, в частности пневмоцистная пневмония, или злокачественные новообразования. Последние, по данным одного обширного исследования, развиваются приблизительно у 12% больных. Наиболее распространены плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта и заднего прохода, аденокарцинома поджелудочной железы, лимфограну-

лематоз. *Дифференциальный диагноз* врожденного дискератоза включает эктодермальную дисплазию, врожденную пахионихию, пойкилодермию, буллезный эпидермолиз, кератодермию ладоней и подошв, склероатрофический лишай. Гистологическая картина та же, что при пойкилодермии.

Лечение. Лейкоплакии необходимо подвергать биопсии для исключения рака. Этретинат вызывает обратное развитие лейкоплакий. Применяют для их лечения и профилактики злокачественного перерождения также β-каротин внутрь. При апластической анемии применяют андрогены или ГМ-КОЕ либо проводят трансплантацию костного мозга.

Складчатая пахидермия. Это необычное изменение кожи волосистой части головы, чаще встречающееся у мужчин. Она бывает врожденной или возникает в подростковом возрасте. Кожа образует выступающие изогнутые складки толщиной 1–2 см, обычно в направлении от лба к затылку. В отличие от складок вялой кожи при растягивании они не исчезают. Складчатая пахидермия часто сопровождается умственной отсталостью, дефектами глаз, аномалией размера и формы головы, судорогами, спастичностью. Грубые складки кожи могут возникать и при ее хронических воспалительных заболеваниях, опухолях, невусах, акромегалии и пахидермопериостозе — синдроме, характеризующемся гипертрофией кожи и костей.

Литература

Drachtman R. A., Alter B. P. Dyskeratosis congenita: Clinical and genetic heterogeneity. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 297.

Drolet B. A. Developmental abnormalities. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 117.

Frieden U. Aplasia cutis congenita: A clinical review and proposal for classification. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 646.

Heiss N. S., Knight S. W., Vulliamy T. J. et al. X-linked dyskeratosis congenital is caused by mutations in highly conserved gene with putative nucleolar functions. Nat Genet 1998; 19: 32.

Kriss V. M., Desai N. S. Occult spinal dysraphism in neonates: Assessment of high-risk cutaneous stigmata by sonography. AJR 1998; 171: 1687.

Kowalski D. C., Fenske N. A. The focal facial dermal dysplasias: Report of a kindred and proposed new classification. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 575.

Moerman P., Fryns J. P., Vandenberghe K. et al. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: Discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. Am J Med Genet 1992; 42: 470.

Prizant T., Lucky A., Frieden I. et al. Spontaneous atrophic patches in extremely premature infants. Arch Dermatol 1996; 132: 671.

Sebben J. E. The accessory tragus — No ordinary skin tag. J Dermatol Surg Oncol 1989; 15: 304.

Глава 359
Эктодермальная дисплазия

Эктодермальная дисплазия — неоднородная группа заболеваний, для которых характерно сочетание двух дефектов зубов и более, кожи и ее придатков — волос, ногтей, сальных и эккриновых потовых желез. Нередко им сопутствуют дефекты тканей, исходящих не из эктодермы, а из других зародышевых листков.

Гипогидротическая (ангидротическая) эктодермальная дисплазия. Этот синдром включает три дефекта: частичное или полное отсутствие потовых желез, аномалии зубов и гипотрихоз. Обычно он наследуется сцепленно с Х-хромосомой с полной экспрессией только у мужчин. Однако в некоторых семьях наблюдается аутосомно-рецессивное наследование. При гипогидротической эктодермальной дисплазии, наследуемой сцепленно с Х-хромосомой, имеется мутация гена *EDA* или *ED1*, кодирующих белок эктодисплазин.

У женщин — гетерозиготных носительниц мутации *клинические проявления* отсутствуют или имеются выраженные в разной степени дефекты зубов, скудное оволосение, слабое потообразование, так как случайный характер инактивации Х-хромосомы приводит к мозаичному сочетанию нормальных и аномальных клеток. Вследствие отсутствия потообразования у больных при высокой температуре воздуха наблюдаются эпизоды лихорадки, которые нередко расценивают как лихорадку неизвестного происхождения. Этот симптом является ведущим в грудном возрасте, когда не столь заметны изменения строения лица: выступающий лоб, гипоплазия скуловых костей, уплощение переносицы, уменьшение колумеллы (пе-

редней части носовой перегородки), толстые вывернутые губы, сморщивание и гиперпигментация кожи вокруг глаз, оттопыренные низкопосаженные ушные раковины (рис. 359.1). Кожа на всей поверхности тела сухая, покрыта мелкими морщинами, гипопигментированная, часто на ней выражена венозная сеть. В периоде новорожденности очень характерно обильное шелушение кожи. Сухость кожи обусловлена уменьшением количества сальных желез. Волосы редкие, растут беспорядочно, пигментированы слабо, ресницы и брови редкие или полностью отсутствуют. Зубы, как правило, отсутствуют или количество их уменьшено, широко расставлены и имеют коническую форму (см. рис. 359.1). Реже наблюдаются стеноз слезных точек, помутнение роговицы, катаракта, гипоплазия или аплазия молочных желез, кондуктивная глухота. Гипогидротическая эктодермальная дисплазия предрасполагает к атопическому дерматиту, а недостаточное развитие слизистых желез дыхательных путей и ЖКТ — к инфекциям дыхательных путей, гнойному риниту, дисфонии, дисфагии, поносу. Половое развитие обычно не нарушено. Около 30% страдающих гипогидротической эктодермальной дисплазией мальчиков умирают в первые 2 года жизни от гипертермии и инфекций дыхательных путей.



Рис. 359.1. Характерный вид больного с гипогидротической эктодермальной дисплазией: оттопыренные ушные раковины, растущие пучками волосы, пигментация вокруг глаз, гипоплазия средней части лица, зубы гвоздеобразной формы

Недостаточное потоотделение обусловлено гипо- или аплазией эккриновых потовых желез, которую *диагностируют* путем гистологического исследования кожи. Биоптат лучше всего брать из кожи ладони. Снижение или отсутствие потоотделения можно также подтвердить с помощью электрофореза пилокарпина или наложения на кожу ладони о-фталевого альдегида. У больных на кожных гребнях ладоней нет видимых отверстий протоков потовых желез, а у женщин и девочек — гетерозиготных носительниц их количество уменьшено. Для визуализации этих отверстий на коже спины последнюю смазывают 2% спиртовым раствором йода, а затем взвесью кукурузного крахмала в касторовом масле. Отверстия приобретают вид черных точек. Описанная проба облегчает выявление гетерозиготного носительства у женщин. Для пренатальной и ранней постнатальной диагностики используют метод, основанный на анализе полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК.

Больным необходимо избегать перегревания. С раннего возраста показано наблюдение стоматолога. Протезирование зубов необходимо не только с косметической целью, но и для предотвращения нарушений питания. При нарушении слезоотделения для профилактики повреждения роговицы закапывают искусственные слезы. Облысение можно скрыть с помощью парика.

Гидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Клустона). Аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, для которого характерны гипоплазия или отсутствие ногтей, редкие волосы и гиперкератоз ладоней и стоп. Грубых изменений зубов обычно нет, но они, как правило, мелкие и подвержены кариесу. Часто наблюдается конъюнктивит и блефарит. Потоотделение всегда нормально. У некоторых больных отсутствуют брови и ресницы, отмечается гиперпигментация кожи на локтях, коленях и межфаланговых суставах. Причина заболевания — мутация гена *GJB6*, кодирующего связывающий белок коннексин 30.

Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины нёба и верхней губы, аномалии слезных путей. Это синдром, по-видимому, имеет аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Эктодермальная дисплазия проявляется сухостью и недостаточной пигментацией кожи, изреженностью и ростом пучками волос

на голове и бровях, отсутствием ресниц. Биопсия кожи выявляет уменьшение количества волосяных фолликулов и сальных желез. Имеется дистрофия ногтей. Фенотипическая экспрессия синдрома вариабельна. Эктодермальная дисплазия имеется всегда, другие аномалии могут отсутствовать. (В их числе дефекты кистей и стоп, гипоплазия ногтей; заеды в углах рта с гранулематозным воспалением; которые часто осложняются кандидозом; дефекты зубов; глухота; аномалии глаз — блефарофимоз, косоглазие; дефекты мочевых путей.) Потоотделение обычно не нарушено.

Литература

Clarke A., Burn J. Sweat testing to identify female carriers of X linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. J Med Genet 1991; 28: 330.

Clarke A., Phillips D. I., Brown R. et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. Arch Dis Child 1987; 62: 989.

Freire-Maia N., Pinheiro M. Ectodermal dysplasias. Some recollections and a classification. In: Recent Advances in Ectodermal Dysplasias, vol. 24 / C. F. Salinas, J. M. Opitz, N. W. Paul (eds.). —New York: Alan R. Liss, 1988. — P. 3.

Kere J., Srivastava A. K., Montonen O. et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by a mutation in a novel transmembrane protein. Nat Genet 1996; 13: 409.

Lamartine J., Munhoz Essenfelder G., Kibar Z. et al. Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia. Nat Genet 2000; 26: 142.

Rodini E. S., Richieri-Costa A. EEC syndrome: Report on 20 new patients, clinicaland genetic considerations. Am J Med Genet 1990; 37: 42.

Zonana J. Hypohidroric (anhidrotic) ectodermal dysplasia: Molecular geneticresearch and its clinical application. Semin Dermatol 1993; 12: 241.

Глава 360
Сосудистые поражения

Пороки развития сосудов могут быть изолированными или представлять собой компонент синдромов множественных пороков развития. Пороки развития сосудов делятся на две основные категории: гемангиомы и сосудистые мальформации. Гемангиомы представляют собой пролиферативные гамартомы, которые проявляются при рождении или, чаще, на первых (3–5-й) неделях жизни, предсказуемо увеличиваются, а затем спонтанно подвергаются инволюции. Гемангиомы — самые частые у детей грудного возраста опухоли. Они наблюдаются у 1–2% новорожденных и у 10% белых детей на первом году жизни. Сосудистые аномалии встречаются спорадически. Иногда они имеют наследственную природу (табл. 360.1). Сосудистые мальформации обнаруживаются уже сразу после рождения. Они исходят из капилляров, вен, артерий, лимфатических сосудов или из нескольких этих компонентов. Мальформации к инволюции несклонны, наоборот, с течением времени они обычно увеличиваются.

Сосудистые невусы (пламенеющие невусы, сосудистые пятна). Они обнаруживаются уже при рождении. Порок развития сосудов состоит в расширении зрелых капилляров дермы и к обратному развитию не склонен. Сосудистые невусы представляют собой четко очерченные пятна разного размера, цветом от розового до пурпурного (рис. 360.1). Наиболее часто они локализуются на голове и шее, в большинстве случаев односторонние, могут рас-



Рис. 360.1. Обширный сосудистый невус у грудного ребенка с синдромом Клиппеля–Треноне–Вебера

Таблица 360.1

Наследственные сосудистые аномалии, обусловленные известными генными мутациями

Аномалия	Локализация гена	Кодируемый геном белок	Функция белка
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия	9q3	Эндоглобин	Белок, связывающий трансформирующий фактор роста-β
	12q	Активин рецептороподобной киназы (ALK-1)	
Кавернозная мальформация сосудов головного мозга	7q (испанский)	KRIT1	Сигнальный белок трансдуктного пути RAPIA ГТФазы
	7p		
	3q		
Семейные гломусные опухоли			
Параганглиома	11q23		
Диссеминированная гломусная опухоль кожи	1p21–22		
Семейная лимфедема	5q34–q35	VEGFR3 (FLT4)	Развитие лимфатической системы
Семейная венозная мальформация	9p	Tie-2	Взаимодействие эндотелия и гладкомышечных клеток
Семейная гемангиома	5q33–34	VEGFR	

Blei F. Vascular Anomalies: From Bedside to Bench and Back Again. Cum Prob Pediatr Adoles Health 2002; 32: 67–102.

пространяться на слизистую оболочку. К взрослому возрасту сосудистые невусы приобретают более темный цвет, становятся бугристыми, иногда их выпуклые участки спонтанно кровоточат.

Истинный сосудистый невус необходимо отличать от другого весьма распространенного порока развития сосудов — невуса Унны («лососевые» пятна) — см. гл. 357. Натяжение кожи в горизонтальном направлении или ее сдавление стеклом вызывает побледнение невусов обоих типов, так что различить их с помощью этого приема невозможно. При локализации истинного сосудистого невуса в зоне иннервации тройничного нерва, особенно около век, необходимо иметь в виду *синдром Стерджа–Вебера*, включающий глаукому, венозную ангиому мягкой мозговой оболочки, судорожные припадки, гемипарез на стороне, противоположной локализации сосудистого невуса на лице, внутричерепные кальцификаты (см. т. 5, п. 619.3). Ранняя диагностика глаукомы предотвращает дальнейшее повреждение глаза. Сосудистые невусы бывают также компонентом синдрома *Клиппеля–Треноне–Вебера* и с умеренной частотой других синдромов: *Кобба* (врожденный ангиоматоз спинного мозга и кожи), *Беквита–Видемана*, *Протея*, *Бонне–Дюшенна–Бланка*. В отсутствие сопутствующих аномалий осложнения сосудистых невусов ограничиваются косметическим дефектом, гипертрофией подлежащих структур и кровотечением при травмировании.

Наиболее эффективна при сосудистых невусах коагуляция пульсирующим лазером на красителях. Луч необходимо направлять исключительно на невус, избегая ожога окружающих тканей. Структура и цвет кожи после лазерной коагуляции обычно остаются нормальной. Рубец не образуется. Лазерную коагуляцию можно начинать уже на первом году жизни, когда поверхность невуса невелика, но эффективность этой операции не зависит от возраста. Другие способы устранения сосудистых невусов — криокоагуляция, иссечение, пересадка кожи, татуировка. При невозможности удаления для маскировки невуса используют косметические средства (Covermark, Dermablend).

Гемангиома. Поверхностная гемангиома имеет ярко-красный цвет и четкие границы, выступает над уровнем кожи, бледнеет при надавливании, может располагаться на любой части тела. Иногда она обнаруживается уже при рождении, но чаще проявляется в первые 2 мес. жизни эритематозным или синюшным пятном либо бледным участком, на котором позднее, но до фазы роста развивается тонкая сетка телеангиэктазий.

На губах и промежности первым признаком гемангиомы может быть изъязвление. У девочек гемангиомы встречаются чаще, чем у мальчиков.

Гемангиомы бывают как единичными, так и множественными и располагаются преимущественно на лице, волосистой части головы, спине и передней поверхности грудной клетки. Поверхностные гемангиомы в большинстве случаев последовательно претерпевают фазу быстрого роста, стабилизацию и, наконец, инволюцию. О приближении последнего свидетельствует появление вокруг гемангиомы серовато-бледного ободка, указывающего на развитие фиброза. Предсказать течение гемангиомы в каждом отдельном случае невозможно. Приблизительно в 60% случаев гемангиомы полностью исчезают к 5 годам, в 90–95% случаев — к 9 годам. Возможность спонтанной инволюции не зависит от размера и локализации гемангиомы. Исключение составляют гемангиомы на губах, которые наименее склонны к инволюции. Осложнения гемангиом включают изъязвление, инфицирование, реже — кровотечение. При определенной локализации гемангиома нарушает функцию соответствующего органа. Например, гемангиома века препятствует открыванию глаза, мочеиспускательного канала — мочеиспусканию. Гемангиомы нижней части лица нередко распространяются на дыхательные пути, в том числе на подголосовую полость. При нарушениях дыхания необходимо иметь в виду гемангиому трахеи или бронха. Обширные гемангиомы могут осложняться сопутствующим гипотиреозом за счет дейодирования трийодтиронина, но диагностировать его у детей первых мес. жизни трудно (табл. 360.2).

В отсутствие осложнений или обширного разрастания, приводящего к тяжелой деформации и разрушению тканей, придерживаются выжидательной тактики. Поскольку гемангиомы почти всегда подвергаются спонтанной инволюции, *лечение*, которое вызывает дополнительное повреждение тканей, не показано. Родителей следует успокоить и поддержать их уверенность в спонтанном разрешении гемангиомы. Приблизительно в 10% случа-

Таблица 360.2

Настораживающие симптомы при гемангиомах, требующие дополнительного обследования

Клинические находки	Рекомендуемые исследования
Гемангиома лица, распространяющаяся на обширную поверхность вне его	Исследования для выявления остальных компонентов синдрома PHACES — МРТ для выявления гемангиомы глазницы ± пороков развития задней черепной ямки
	Исследования сердца, офтальмоскопия
	Выявление дефектов срединных структур — пороков развития белой линии живота над пупком и грудины, расщелины нёба и дефектов щитовидной железы
Гемангиомы кожи подбородка и нижней части лица	Выявление гемангиомы дыхательных путей, особенно при наличии стридора
Гемангиома вокруг глаза	МРТ глазницы
	Офтальмоскопия
Срединные паравертебральные сосудистые аномалии	УЗИ или МРТ для выявления скрытой спинальной дизрафии
Гемангиоматоз — множественные мелкие гемангиомы кожи	Исследования для выявления гемангиом паренхиматозных органов, в частности печени, и ЦНС. Проба на скрытую кровь в кале
Большая гемангиома, особенно печени	УЗИ с допплеровским исследованием
	МРТ
	Исследования функции щитовидной железы
Дрожание или шум над областью сердца в сочетании с гемангиомой	Исследования сердца, в том числе допплеровское исследование кровотока в аорте, для выявления обратного кровотока во время диастолы
	МРТ для оценки распространенности и определение показателей кровотока
Вынужденное положение головы	Исследование для исключения гемангиом определенной локализации и оценки возможностей физиотерапии
Задержка развития	Следует иметь в виду возможность побочного действия кортикостероидов — миопатию, влияние на массу тела
	Следует иметь в виду возможность побочного действия интерферона (в частности, спастическую диплегию)

Blei F. Vascular anomalies: From bedside to bench and back again. Curr Prob Pediatr Adolesc Health 2002; 32: 67–102.

ев на ее месте остаются после разрешения мелкие косметические дефекты — складки или изменение окраски кожи. Их можно устранить или уменьшить путем пластической операции, оправданной, если того желают родители и ребенок. В редких случаях, когда требуется устранить гемангиому, показана ранняя коагуляция пульсирующим лазером на красителях, которая замедляет рост гемангиомы и приводит к ее быстрому разрешению без изъязвления. Если гемангиома в течение нескольких лет не уменьшается, целесообразно ее иссечение, если оно не вызовет образования обширного рубца. Лучевая терапия связана с риском побочного действия и допустима только в угрожающих жизни ситуациях, например при синдроме Казабаха–Мерритт (см. ниже). Эластичная повязка уменьшает деформацию тканей при быстром росте гемангиомы, но оправдана лишь в отдельных случаях крупных гемангиом. При опасности тяжелых последствий исключительно большой или быстро растущей гемангиомы показано системное применение или инъекция в гемангиому кортикостероидов и ИФН-α (см. ниже; табл. 360.3).

Таблица 360.3

Осложнения гемангиом и их лечение

Клинические находки	Рекомендованное лечение
Тяжелое изъязвление или мацерация	Очистка поверхности 2 раза в день Влажные повязки со слабым раствором бикарбоната натрия ± Коагуляция пульсирующим лазером на красителях ± Кортикостероиды внутрь ± Крем с метронидазолом
Кровотечение (исключая синдром Казабаха–Мерритт)	Пеногель или хирургическая пена Компрессионная терапия ± эмболизация
Гемангиома с поражением глаз	Очаговая коагуляция, проводимая офтальмологом Кортикостероиды — местной инъекцией в гемангиому или внутрь
Гемангиома подголосовой полости	Кортикостероиды внутрь ± лазер KtP При необходимости — трахеостомия
Синдром Казабаха–Мерритт	Кортикостероиды, аминокапроновая кислота, винкристин, ИФН-α ± эмболизация
Гемангиома печени с высокой скоростью кровотока	Кортикостероиды или ИФН ± эмболизация

Blei F. Vascular anomalies: From bedside to bench and back again. Curr Prob Pediatr Adolesc Health 2002; 32: 67–102.

Глубоко расположенные гемангиомы выглядят нечетко отграниченными и расцениваются как менее благоприятные, чем поверхностные. Они бывают кистозными, плотными или мягкими, поддающимися сдавлению. Кожа над ними выглядит нормальной или имеет голубоватую окраску. Встречаются смешанные гемангиомы, включающие поверхностный и глубокий компонент. Они претерпевают те же фазы, что и поверхностные гемангиомы, — рост, стабилизацию и инволюцию и так же, как поверхностные гемангиомы, склонны к самоизлечению, вероятность которого не зависит от их локализации и величины. При подозрении на прорастание гемангиомы в подлежащие структуры показано соответствующее визуализирующее исследование. Иногда гемангиома, прорастая в орган, нарушает его функцию, например зрение или пищеварение (рис. 360.2), вызывает грубую деформацию вследствие быстрого роста или осложнения, угрожающие жизни, такие как тромбоцитопения и кровотечение (см. синдром Казабаха–Мерритт).



Рис. 360.2. Обширная гемангиома с покрытым коркой изъязвлением в центре

При необходимости *лечения* в некоторых случаях успешно применяют преднизон в дозе 25 мг/кг/сут. Прекращение роста, а иногда и обратное развитие становятся заметными приблизительно после 4-недельного лечения. По достижении эффекта дозу постепенно снижают. С успехом применяют и прием кортикостероидов через день. Инъекция кортикостероидов в гемангиому с соответствующим обезболиванием тоже может вызвать быструю

инволюцию ограниченных гемангиом. В сложных случаях (гемангиома на шее и лице, вокруг глаза, уха, в пояснично-крестцовой области) успешно применяют коагуляцию пульсирующим лазером на красителях. В качестве последующего терапевтического воздействия применяют ИФН-α. Однако как редкое осложнение лечения интерфероном описана спастическая диплегия.

Гемангиомы являются компонентом целого ряда синдромов: PHACES (дефекты задней черепной ямки, такие как мальформация Денди–Уокера или гипоплазия мозжечка, большая дисковидная гемангиома лица, аномалии артерий, такие как аневризма, и связанный с ними инсульт, коарктация аорты, аномалии глаз, дефекты по срединной линии грудины — ямки или рубцы), диссеминированного гемангиоматоза, синдромов Клиппеля–Треноне–Вебера, Горхема (кожные гемангиомы с массивным остеолизом) и Беннейна–Райли–Рувалкабы (макроцефалия, липомы и гемангиомы с аутосомно-доминантным наследованием).

Диссеминированный гемангиоматоз. Это тяжелое заболевание, гемангиомы при котором многочисленны и разбросаны по всей поверхности кожи и внутренним органам. Обычно кожа покрыта множественными красными или пурпурными гемангиомами, но иногда они отсутствуют или единичные. Диссеминированный гемангиоматоз поражает любые внутренние органы, преимущественно печень, ЖКТ, ЦНС и легкие. Встречаются всевозможные варианты поражения различных органов, но, в основном, их можно свести к трем типам: 1) доброкачественный гемангиоматоз новорожденных с обширным поражением кожи в отсутствие явных гемангиом во внутренних органах; 2) диссеминированный гемангиоматоз новорожденных с обильными мелкими (диаметром от 2 мм до 2 см) гемангиомами на коже и во внутренних органах; 3) гемангиоматоз печени. При доброкачественном гемангиоматозе новорожденных возможна спонтанная инволюция гемангиом без осложнений. Множественные гемангиомы характерны также для некоторых редких синдромов, например макроцефалии в сочетании с псевдоотеком дисков зрительных нервов или липомами. Показаны УЗИ и КТ для определения степени вовлечения внутренних органов и ЦНС. Диссеминированный гемангиоматоз нередко приводит к летальному исходу вследствие сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом, внутреннего кровотечения, обструкции дыхательных путей, сдавления структур ЦНС. В некоторых случаях системная кортикостероидная терапия сама по себе или в сочетании с ИФН-α, хирургическое вмешательство или лучевая терапия позволяют спасти жизнь.

Синдром Казабаха–Мерритт. Это сочетание быстро растущих сосудистых опухолей с тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и острой или хронической коагулопатией потребления. Сосудистые опухоли представляют собой пучковые ангиомы или капошиформные гемангиоэндотелиомы с сосудами, подобными лимфатическим. Оба типа сосудистых опухолей не склонны к спонтанной инволюции и встречаются значительно реже, чем гемангиомы. Обычно заболевание *проявляется* в первые месяцы жизни, но иногда начинается позже. Сосудистые опухоли, как правило, локализуются в коже. Внутренние органы поражаются редко. Сопутствующий дефект тромбоцитов приводит к коагулопатии, которая сопровождается экхимозами, петехиями и быстрым увеличением сосудистой опухоли. Тяжелая анемия является следствием кровоизлияний и гемолитической микроангиопатии. Количество тромбоцитов в периферической крови уменьшено, но количество нормальных и незрелых мегакариоцитов в костном мозге увеличено. Тромбоцитопения обусловлена секвестрацией или усиленным разрушением тромбоцитов в гемангиоме. Относительно часто наблюдается гипофибриногенемия и коагулопатия потребления (см. т. 4, гл. 575).

Лечение включает коррекцию тромбоцитопении, анемии и коагулопатии потребления переливанием тромбоцитной и эритроцитной взвеси и свежезамороженной плазмы. Эффективность гепаринизации спорна, но в некоторых случаях она оказывает в сочетании с переливанием компонентов крови благоприятное действие. Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, обусловленная артериовенозным сбросом в крупных сосудистых опухолях, требует дигитализации (см. т. 4, гл. 537). Лечение самих сосудистых опухолей включает системную кортикостероидную терапию, винкристин, аминокапроновую кислоту (ингибитор фибринолиза), циклофосфамид, пентоксифиллин, рекомбинантный ИФН-α, который подавляет пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Летальность при синдроме Казабаха–Мерритт составляет 20–30%.

Голубые пузырчатые невусы. Представляют собой многочисленные опухолевидные сосудистые образования кожи, слизистых оболочек и ЖКТ. В типичных случаях они имеют синевато-пурпурный цвет и упругую консистенцию. Диаметр их колеблется от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Они могут быть болезненны или чувствительны при пальпации. Иногда опухолевидные образования имеются уже при рождении, но обычно появляются позднее, в детские годы. Образование новых узлов может продолжаться на протяжении всей жизни. Иногда возникают большие обезображивающие опухоли и неровные синие пятна. В отдельных случаях сосудистые опухолевидные образования локализуются не только в коже и ЖКТ, но и в печени, селезенке и ЦНС. Рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения приводят к тяжелой анемии. Некоторого улучшения можно достичь, удалив пораженную часть кишечника. Кожные опухолевидные образования успешно поддаются лазерной деструкции.

Пиогенная гранулема (дольчатая капиллярная гемангиома, телеангиэктатическая гранулема). Пиогенная гранулема — мелкая красная блестящая папула на широком основании или на ножке, часто окруженная заметным эпителиальным венчиком (рис. 360.3). Поверхность ее влажная, покрытая корками или полностью эпителизированная. Первоначально пиогенная гранулема быстро растет. Ее обильная грануляционная ткань изъязвляется и кровоточит при легкой травматизации. У детей пиогенная гранулема возникает относительно часто, особенно на лице и руках, в частности кистях. На пальцах и кистях она иногда представляет собой подкожный узел. Пиогенная гранулема слизистой оболочки полости рта нередко развивается во время беременности (*гранулема беременных*). Обычно пиогенная гранулема возникает на месте травмы, но указаний на травму в анамнезе может и не быть. Внешне пиогенная гранулема сходна с недавно возникшей капиллярной гемангиомой, иногда неотличима от нее. От гемангиомы пиогенную гранулему отличает эпителиальный венчик и отек стромы.

Пиогенная гранулема — образование доброкачественное, но неприятное из-за склонности кровоточить после малейшей травмы и рецидивировать при неполном удалении образования. Пиогенная гранулема спины, особенно межлопаточной области, при неполном удалении дает рецидив в виде



Рис. 360.3. Пиогенная гранулема с мокнущей поверхностью и эпителиальным ободком у основания

множества мелких папул вокруг удаленной. Мелкие пиогенные гранулемы претерпевают обратное развитие после прижигания нитратом серебра, большие — требуют хирургического удаления с иссечением основания электроножом. Успешно применяют и деструкцию пульсирующим лазером на красителях.

Синдром Маффуччи (врожденный ангиохондроматоз). Сочетание множественных мальформаций кровеносных и, иногда, лимфатических сосудов с узловой энхондромой метафизов и диафизов длинных трубчатых костей. Сосудистые мальформации обычно представляют собой мягкие, легко сжимаемые безболезненные сине-пурпурные подкожные образования. Они появляются в детстве, увеличиваются по мере роста и не меняют размеров у взрослых. Энхондрома вызывает деформацию костей и патологические переломы. Синдром Маффуччи может осложняться хондро- и ангиосаркомой вследствие злокачественного перерождения энхондромы и сосудистой мальформации и первичным злокачественным новообразованием яичников, поджелудочной железы, фибросаркомой, глиомой (см. т. 4, гл. 593 и 594).

Синдром Клиппеля–Треноне–Вебера. Врожденное ненаследуемое заболевание, для которого характерна триада: сосудистые мальформации

кожи, гипертрофия мягких тканей и варикозное расширение вен. Все эти изменения обнаруживаются уже при рождении и обычно охватывают нижние конечности, но могут распространяться и на одну или несколько частей туловища или лицо (см. рис. 360.1). Гипертрофия мягких тканей развивается постепенно и охватывает всю конечность, ее часть или отдельные пальцы. Сосудистые мальформации представлены в первую очередь сосудистыми (пламенеющими) невусами, обычно располагающимися на гипертрофированной конечности. Встречаются также изменения вен в виде крупных пузырей и пузырьковидные изменения лимфатических сосудов той же локализации. Толстостенные варикозные узлы вен обычно становятся заметными с той же стороны, что и сосудистые мальформации, когда ребенок начинает ходить. Глубокая венозная система отсутствует, гипопластична или имеется ее закупорка вследствие лимфедемы. Могут образовываться артериовенозные свищи, над которыми при аускультации выслушивается шум. Синдром Клиппеля–Треноне–Вебера следует дифференцировать с синдромом Маффуччи или, если поверхностные сосудистые мальформации малочисленны, с болезнью Милроя. Иногда бывает боль в пораженной конечности, ее отек, флегмона. Редкие осложнения — тромбофлебит, вывих суставов, гангрена пораженной конечности, сердечная недостаточность, гематурия вследствие ангиоматоза мочевых путей, кишечное кровотечение из сосудистых мальформаций ЖКТ, поражение легких, мальформация лимфатических сосудов. Для оценки распространенности сосудистых аномалий показаны ангиография, венография, КТ или МРТ. Хирургическая коррекция, хотя бы частичная, часто трудно достижима. Показания к визуализирующим исследованиям внутренних органов и костей оцениваются в зависимости от клинической ситуации.

Пигментоваскулярный факоматоз. Это редкое заболевание, для которого характерно сочетание сосудистых невусов, обычно обширных, с меланоцитарными (пигментными) изменениями. Пигментные изменения включают меланоцитоз дермы (например, «монгольские» пятна), пятна цвета кофе с молоком, пятнистые невусы. Встречаются и непигментированные невусы — анемические и эпидермальные. Изменениям кожи сопутствуют системные аномалии — дефекты глаз, полипоз толстой кишки, ангиомы почек, гранулезоклеточные опухоли, изолированный дефицит IgA и болезнь моя-моя.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Ослера–Вебера–Рандю). Это заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленное мутацией гена эндоглина, мембранного гликопротеида эндотелиальных клеток, связывающего трансформирующий фактор роста-β. До появления характерных изменений кожи и слизистой оболочки возникают рецидивирующие носовые кровотечения. Изменения кожи и слизистых обычно возникают в пубертатном возрасте и представляют собой четко очерченные красные или пурпурные пятна и папулы диаметром 1–4 мм или паукообразные гемангиомы. Эти образования представляют собой комки тесно переплетенных извитых телеангиэктатических сосудов. Обычно они локализуются на слизистой оболочки полости носа, губ и языка, реже — на коже лица, ушных раковин, ладоней и ногтевого ложа. Телеангиэктазии возникают также на конъюнктиве, слизистой оболочке гортани, глотки, ЖКТ, мочевого пузыря, влагалища, бронхов, в головном мозге и печени.

Наиболее серьезное осложнение геморрагической телеангиэктазии — обильное кровотечение и, как следствие, тяжелая анемия. Наблюдаются носовые кровотечения, кровотечения из слизистой оболочки полости рта, ЖКТ, мочевых путей, легких. Часто носовые кровотечения бывают единственной жалобой. Однако они наблюдаются в 80% случаев. В 15–20% случаев у больных с артериовенозной мальформацией легких возникает инсульт вследствие эмболических абсцессов. Уровень свертывающих факторов при геморрагической телеангиэктазии остается нормальным, механизм их действия не нарушается. В отсутствие осложнений заболевание на продолжительность жизни не влияет. Отдельные очаги сосудистых изменений удается временно устранить химической коагуляцией или электрокоагуляцией. При особой опасности этих очагов (например, в случае их расположения в легких или ЖКТ) требуется более радикальное хирургическое вмешательство. Анемию лечат препаратами железа.

Паукообразные гемангиомы (nevus araneus — сосудистые звездочки). Они имеют в центре питающую артерию, от которой отходят многочисленные расширенные радиальные сосуды. Диаметр их от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, окружены зоной гиперемии. Сдавление

центральной артерии вызывает побледнение гемангиомы. В крупных паукообразных гемангиомах можно заметить пульсацию, свидетельствующую об их артериальном происхождении. Паукообразные гемангиомы сопровождают состояния, для которых характерен высокий уровень циркулирующих эстрогенов (цирроз печени, беременность). Однако они обнаруживаются и у 15% здоровых детей дошкольного и 45% школьного возраста. Излюбленная локализация паукообразных гемангиом у детей — тыльная поверхность кистей, предплечья, лицо, ушные раковины. Для облитерации паукообразных гемангиом используют аппликацию жидкого азота, электрокоагуляцию, пульсирующий лазер на красителях. Эти гемангиомы могут облитерироваться и спонтанно.

Эссенциальная генерализованная телеангиэктазия. Редкая, преимущественно невоидная, аномалия неизвестной этиологии, которая начинается в детском или зрелом возрасте. Легкие ее проявления представляют собой участки сетчатой телеангиэктазии, преимущественно на конечностях, но иногда такая телеангиэктазия занимает обширные области тела. Эссенциальную генерализованную телеангиэктазию следует дифференцировать с заболеваниями, при которых телеангиэктазии наблюдаются как одно из проявлений — диффузными болезнями соединительной ткани, пигментной ксеродермой, пойкилодермией, атаксией-телеангиэктазией. Лечения эссенциальная генерализованная телеангиэктазия не требует. Больного следует заверить, что она не нарушает состояние здоровья.

Односторонняя невоидная телеангиэктазия. Редкое заболевание, для которого характерно появление телеангиэктазий на одной стороне тела, преимущественно на лице, шее, груди, руке. Приобретенная форма встречается, как правило, у женщин и начинается в период менархе или во время беременности. Врожденная форма, наоборот, встречается в основном у мужчин и ни с какими гормональными изменениями не связана. При приобретенной форме телеангиэктазии обычно появляются в период повышения уровня циркулирующих эстрогенов, вызванного любыми причинами. Возникшие во время беременности телеангиэктазии после родов могут побледнеть или исчезнуть.

Наследственная доброкачественная телеангиэктазия. Редкое заболевание, которое наследуется аутосомно-доминантно и развивается в детстве. Телеангиэктазии возникают преимущественно на лице, верхней части туловища и руках. Заболевание склонно к прогрессированию, но за пределы кожи не выходит.

Врожденная генерализованная флебэктазия (cutis marmorata telangiectatica congenita). Эта доброкачественная аномалия представляет собой расширение поверхностных капилляров и вен, которая проявляется уже при рождении. На пораженных участках кожи имеется красный или пурпурный сетчатый рисунок, похожий на физиологическую мраморность кожи, но более выраженный и относительно стойкий (рис. 360.4). Изменения кожи могут быть ограничены пределами одной конечности или части тела либо быть более распространенными. Мраморный рисунок становится более выраженными при изменениях температуры воздуха, физическом усилии, крике. В некоторых случаях наблюдаются недоразвитие подлежащей подкожной клетчатки и изъязвления пораженных участков кожи. Иногда изменениям кожи сопутствуют нарушения роста костей и другие врожденные аномалии. Специфического лечения не существует. Мраморный рисунок постепенно бледнеет и к подростковому возрасту частично или полностью исчезает.



Рис. 360.4. Мраморный рисунок на коже правой ноги при врожденной генерализованной флебэктазии. См. также цветную вкладку

Атаксия-телеангиэктазия (см. п. 184.2). Это нарушение (*синдром Луи-Бар*) обусловлено мутацией гена *ATM* и наследуется аутосомно-рецессивно. Характерные телеангиэктазии появляются в возрасте около 3 лет, прежде всего на конъюнктиве глазных яблок, позднее на переносице, щеках, ушных раковинах, твердом нёбе, передневерхней части груди, в локтевой и подколенной ямках. Кроме того, наблюдаются пятна цвета кофе с молоком на коже, преждевременное поседение волос, склеродермические изменения.

Ангиокератомы. Описано несколько форм ангиокератом, но некоторые из них у детей и подростков не встречаются. Для ангиокератом характерны расширение поверхностных сосудов дермы и гиперкератоз покрывающего их эпидермиса. Ангиокератомы выглядят как плоские гемангиомы с неровной бородавчатой поверхностью. *Ангиокератомы Мибелли*, по-видимому, наследуются аутосомно-доминантно. Они представляет собой красные, пурпурные или черные папулы либо узлы диаметром 1–8 мм, покрытые чешуйками, иногда корками, имеющие бородавчатую поверхность. Они располагаются на разгибательной поверхности пальцев рук и ног, коленях и локтях, реже — на ладонях, подошвах, ушных раковинах и возникают, в большинстве случаев, на месте обморожения или озноблення. При травмировании узлы кровоточат и после травмы могут подвергнуться инволюции. *Ограниченные ангиокератомы* — редкие одиночные образования в виде бляшек или узлов с бородовчатой поверхностью. Они обычно развиваются в грудном возрасте или в первые годы жизни, увеличиваются в размерах к подростковому возрасту и располагаются преимущественно на ногах. Их можно полностью удалить путем криотерапии, электроискровой коагуляции, иссечения, лазерной деструкции.

Диффуэная ангиокератома туловища (болезнь Фабри) (см. т. 2, гл. 134). Это врожденное расстройство метаболизма гликолипидов, наследуемое рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой, с полной пенетрантностью у мужчин и вариабельной пенетрантностью у женщин-носительниц. Ангиокератомы появляются до пубертатного возраста и обильно покрывают половые органы, бедра, ягодицы, паховую или околопупочную область. Они представляют собой папулы диаметром 1–3 мм, имеющие окраску от красной до синевато-черной и часто гиперкератотическую поверхность. Отмечаются телеангиэктазии на слизистых оболочках и конъюнктиве. При световой микроскопии в ангиокератомах определяются расширенные, наполненные кровью полости, выстланные эндотелием и гранулярные отложения липидов в макрофагах дермы, фиброцитах и эндотелиальных клетках.

Другие *клинические проявления* — рецидивирующие эпизоды лихорадки, мучительная боль, цианоз и гиперемия кистей и пальцев, парестезия кистей и стоп, помутнение роговицы, заметное в свете щелевой лампы, гипогидроз. Причиной смерти обычно бывает поражение почек и сердца. Биохимический дефект состоит в дефиците лизосомного фермента α-галактозидазы с накоплением в тканях церамида тригексозида в тканях, в частности в эндотелии сосудов, и экскрецией почками. Сходные изменения кожи описаны и при других лизосомных ферментных дефектах, в частности при дефиците α-L-фукозидазы, сиалидозе, болезни накопления с дефицитом нейраминидазы. Лечение см. т. 2, гл. 134.

Анемические невусы. Имеются уже при рождении, но на первом году жизни они неразличимы. Эти невусы представляют собой единичные или множественные четко очерченные бледные пятна, большей частью на туловище, реже на шее и конечностях. Эти невусы могут имитировать бляшки витилиго, лейкодерму, невоидные пигментные дефекты, но их можно четко различить по реакции на удар. Последний вызывает появление линейной эритемы и яркой окраски окружающей нормальной кожи, но анемический невус остается бледным. Гистологически сосуды кожи невуса выглядят нормальными, но на введение сосудорасширяющих средств не реагируют. Считается, что стойкая бледная окраска анемических невусов обусловлена постоянным местным адренергическим спазмом сосудов.

Лимфангиомы. См. т. 4, гл. 582.

Литература

Barlow C. E., Priebe C. J., Mulliken J. B. et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. J Pediatr 1998; 132: 527.

Batta K., Goodyear H. M., Moss C. et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: Results of a 1-year analysis. Lancet 2002; 360: 521–7.

Blei F. Vascular anomalies: From bedside to bench and back again. Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care 2002; 32: 67–102.

Boon L. M., Enjolras O., Mulliken J. B. et al. Congenital hemangioma: Evidence of accelerated involution. J Pediatr 1996; 128: 329.

Drolet B. A., Esterley N. B., Frieden I. J. Hemangiomas in children. N Engl J Med 1999; 341: 173.

Drolet B. A., Scott L. A., Esterly N. B. et al. Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon. J Pediatr 2001; 138: 756–8.

Enjolras O., Garzon M C. Vascular stains, malformations, and tumors. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 324.

Enjolras O., Wassef M., Mazoyer E. et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have «true» hemangiomas. J Pediatr 1997; 130: 631.

Frieden U., Reese V., Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangioma, arterial anomalies, coarctation of the aorta, and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch Dermatol 1996; 132: 307.

Guttmacher A. E., Marchuk D. A., White R. I. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 1995; 333: 918.

Hohenleutner U., Landthaler M. Laser treatment of childhood haemangioma: Progress or not? Lancet 2002; 30: 502–3.

Huang S. A., Tu H. M., Harney J. W et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangioma. N Engl J Med 2000; 343: 185.

Klein J. A., Barr R. J. Bannayan-Zonana syndrome associated with lymphangiomyomatous lesions. Pediatr Dermatol 1990; 7: 48.

Lacour M., Syed S., Linward J. et al: Role of the pulsed dye laser in the management of ulcerated capillary haemangiomas. Arch Dis Child 1996; 74: 161.

Metry D. W., Dowd C. F., Barkovish A. J. et al. The many faces of PHACE syndrome. J Pediatr 2001; 139: 117–23.

Metry D. W., Herbert A. A. Benign cutaneous vascular tumors of infancy. Arch Dermatol 2000; 136: 905–14.

Orlow S J., Isakoff M. S., Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a «beard» distribution. J Pediatr 1997; 131: 643.

Picascia D. D., Easterly N. B. Cutis marmorata telangiectatica congenita: A report of 22 cases. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 1098.

Sadan N., Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. J Pediatr 1996; 128: 141.

Tallman B., Tan O. T., Morelli J. G. et al. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. Pediatrics 1991; 87: 323

Tay Y. K., Weston W. L., Morelli J G. Treatment of pyogenic granuloma in children with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. Pediatrics 1997; 99: 368.

Van der Horst C. M., Koster P. H., De Borgie C. A. et al. Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed dve laser. S Engl J Med 1998; 338: 1028.

Глава 361
Невусы кожи

Гистологически *невусы* представляют собой скопления хорошо дифференцированных нормальных клеток кожи. Сосудистые невусы рассмотрены в гл. 360. Меланоцитарные невусы подразделяются на две большие группы: появившиеся после рождения (приобретенные) и имевшиеся уже при рождении (врожденные) невусы.

Приобретеиные меланоцитариые невусы. Представляют собой скопления меланоцитарных клеток, образовавшихся в результате пролиферации меланоцитов на границе эпидермиса и дермы. Клетки невусов по происхождению сходны с меланоцитами, а возможно идентичны. Менее популярна, но имеет распространение теория о двойном происхождении невусов — из поверхностных клеток — производных меланоцитов (*меланоцитарные невусы*) и клеток глубоких слоев — производных шванновских клеток (*невроидные невусы*).

Эпидемиология. На протяжении детства число приобретенных меланоцитарных невусов увеличивается постепенно, в подростковом периоде — резко, в молодом возрасте — более медленно. На 3–4-м десятилетии жизни их число находится на одном уровне, в более позднем возрасте медленно уменьшается. У взрослого человека в среднем бывает 25–30 меланоцитарных невусов. Чем больше таких невусов, тем выше риск меланомы. В каждом отдельном случае число этих невусов определяется воздействием солнечного света в детстве, особенно перемежающимся, интенсивностью солнечного облучения при светлой коже, склонностью к солнечным ожогам и веснушкам, а не к ровному загару. Увеличением количества невусов сопровождается также иммуносупрессия и химиотерапия.

Клинические проявления. Течение невоцеллюлярных невусов хорошо известно. Их подразделяют на пограничные, сложные и внутридермальные. У детей более 90% невоцеллюлярных невусов являются пограничными — меланоциты

пролиферируют и образуют скопления на границе эпидермиса и дермы. *Пограничные невусы* располагаются на любом участке кожи, относительно мелкие, четко очерченные, плоские, разнообразны по форме, имеют коричневую окраску разной интенсивности. Они состоят из кубических или эпителиоидных пигментных клеток, образующих скопления на границе эпидермиса и дермы над базальной мембраной. Иногда невусы, в частности, расположенные на ладонях, подошвах, половых органах, остаются пограничными на протяжении всей жизни, но в большинстве случаев они становятся сложными: меланоциты мигрируют в сосочковый слой дермы и образуют скопления как на границе эпидермиса и дермы, так и в дерме. Если меланоциты над базальной мембраной перестают размножаться, то остаются их скопления в дерме и невус становится внутридермальным. При созревании *сложные* и *внутридермальные невусы* выступают над поверхностью кожи, приобретают выпуклое очертание, форму бородавки или образования на ножке. Слегка выступающие над поверхностью кожи невусы обычно сложные, а значительно выступающие — внутридермальные. С возрастом скопления меланоцитарных клеток подвергаются инволюции и невусы постепенно исчезают.

Прогноз и лечение. Приобретенные пигментные невусы — образования доброкачественные. Злокачественному перерождению они подвергаются очень редко. Тревожными симптомами, требующими иссечения и гистологического исследования, служит быстрое увеличение невуса, появление его неровной окраски с пятнами красного, коричневого, серого и черного цвета, недержания пигмента, зазубренности и неровности краев, изменений поверхности — шелушения, эрозий, изъязвлений, уплотнения, возникновение новых невусов вокруг имевшегося и увеличение регионарных лимфатических узлов. В большинстве случаев они обусловлены раздражением, воспалением, созреванием, обычными изменениями невусов в подростковом возрасте — потемнением, постепенным увеличением, возвышением над поверхностью кожи. При оценке показаний к иссечению и гистологическому исследованию следует учитывать факторы риска и желание родителей избавить ребенка от косметического дефекта. Иссечение — безопасная амбулаторная операция, которая оправдана при любом сомнении в доброкачественности образования.

Диспластические (атипичные) меланоцитарные невусы. Эти невусы наблюдаются при наследуемом аутосомно-доминантном предрасположении к меланоме (семейном синдроме родимых пятен и меланомы, синдроме диспластических невусов), а также как спорадическое явление. Меланомы как компонент семейного синдрома родимых пятен и меланомы у детей составляют 2% всех меланом. В возрасте до 20 лет меланома развивается у 10% лиц, страдающих этим синдромом. Меланомы описаны у детей, начиная с 10-летнего возраста. При синдроме диспластических невусов риск меланомы практически равен 100%, если в семейном анамнезе больного фигурируют по крайней мере 2 случая меланомы. Термин «*синдром атипичных родимых пятен*» относят к случаям множественных (более 50 невусов), некоторые из которых атипичны, но указаний на аутосомно-доминантное наследование меланомы в семье нет. В подобных случаях риск злокачественного перерождения диспластических невусов оценивают в 5–10%.

Атипичные невусы большей частью крупные (5–15 мм), круглые и овальные. Они имеют неровные края, пеструю окраску, частично приподняты над поверхностью кожи. Атипичные невусы обычно располагаются на задней поверхности туловища. Возможно, определенную роль в их возникновении играет перемежающееся интенсивное солнечное облучение, но встречаются они и на закрытых участках кожи — молочных железах, ягодицах, волосистой части головы. До полового созревания атипичные невусы обычно не возникают, за исключением локализующихся на волосистой части головы. Гистологически в атипичных невусах выявляются расстройство пролиферации атипичных внутриэпидермальных меланоцитов, лимфоцитарная инфильтрация, фиброплазия, образование новых сосудов. Гистологическая картина диспластических изменений подтверждает атипичный характер невуса. Иссечение пограничных атипичных невусов оправдано при иммунодефицитных состояниях и у детей, получавших лучевую или противоопухолевую терапию. Последняя сопровождается увеличением количества меланоцитарных невусов, но указаний на прямую ее связь с возрастанием риска меланомы нет. Показания к удалению атипичных невусов расширяют при их локализации, затрудняющей наблюдение, например на волосистой части главы. При атипичных невусах у детей необходим осмотр всей поверхности

кожи каждые 10–12 мес. Родителям следует объяснить, что дети должны как можно меньше бывать на солнце и пользоваться средствами защиты кожи от солнечного облучения. Важно ознакомить родителей с первыми признаками злокачественного перерождения невуса и рекомендовать отслеживать их каждые 3–4 мес.

Врожденные меланоцитарные невусы. Эти невусы обнаруживаются приблизительно у 1% новорожденных. Подобные невусы подразделяют по размерам: гигантские имеют диаметр более 20 см (у взрослых), мелкие — менее 2 см, диаметр промежуточных лежит между этими показателями. Для врожденного невуса характерно наличие меланоцитарных клеток в нижней части сетчатого слоя дермы, между пучками коллагеновых волокон, окружающими придатки кожи, нервы и сосуды. Иногда эти клетки распространяются в подкожную жировую клетчатку. Гистологическая картина их часто неопределенна. Они могут иметь гистологические черты пограничного, сложного или внутридермального невуса. Некоторые невусы, возникшие постнатально, обнаруживают гистологические черты врожденных. Более того, врожденные невусы не всегда легко дифференцировать с другими пигментными образованиями по клинической картине, хотя родители указывают, что невус при рождении имелся. Дифференциальный диагноз включает «монгольские» пятна, пятна цвета кофе с молоком, гладкомышечную гамартому и дермальные меланоцитозы (невусы Оты и Ито).

Мелкие врожденные невусы локализуются на нижней части туловища, в поясничной области, на плечах, груди, в проксимальных отделах конечностей. Эти невусы бывают плоскими или приподнятыми над поверхностью кожи, бородавчатыми или узловатыми. Окраска их в различных пропорциях включает коричневый, синий или черный цвет. Из-за трудностей четкой идентификации мелких врожденных невусов данные о частоте их злокачественного перерождения противоречивы. По анамнестическим критериям из мелких врожденных невусов формируется приблизительно 15% меланом. По гистологическим критериям элементы врожденного невуса при меланоме обнаруживаются приблизительно в 3–8% случаев. Удаление всех мелких врожденных невусов неоправдано, особенно в свете того, что меланомы из врожденных невусов до пубертатного возраста возникают исключительно редко. Решая, удалять или не удалять невус, учитывают его локализацию и возможность постоянного клинического наблюдения, риск образования обезображивающего рубца, наличие других факторов риска меланомы и клинических проявлений атипичности невуса.

Гигантские врожденные пигментные невусы встречаются с частотой менее 1 случая на 20 000 родов. Локализуются они преимущественно на задней поверхности туловища, но могут также располагаться на голове или конечностях. Особое их значение определяется тем, что они предрасполагают к меланоме и могут сопровождаться меланоцитозом мягкой мозговой оболочки. Последний наиболее часто бывает при расположении невуса на голове или по срединной линии туловища, особенно если он сопровождается сателлитными меланоцитарными невусами. Присутствие меланоцитов в мягкой мозговой оболочке и паренхиме головного мозга приводит к повышению ВЧД, гидроцефалии, судорогам, умственной отсталости, двигательным расстройствам, меланоме. Диагностировать последнюю позволяет тщательное цитологическое исследование СМЖ для определения клеток, содержащих меланин. Бессимптомный меланоз мягкой мозговой оболочки обнаруживается при МРТ почти в 30% случаев врожденных гигантских невусов. Общая частота меланом при гигантских врожденных невусах оценивается приблизительно в 5–10%. Из этих невусов возникает около 3% всех меланом. 50% меланом, возникающих из врожденных гигантских невусов, развивается к 5 годам. Летальность при них составляет 45%. Относительно ведения врожденных гигантских невусов единого мнения нет. Решение принимается с участием педиатра, дерматолога, специалиста по пластической хирургии и с учетом желаний родителей. При локализации невуса на голове или над позвоночником показана МРТ для исключения меланоза ЦНС. Наличие последнего делает бесполезным полное иссечение кожного невуса. Если меланоз ЦНС исключен, раннее иссечение невуса с закрытием дефекта путем растяжения или пересадки кожи уменьшает количество невусных клеток и, следовательно, риск меланомы, но нередко ценой образования обезображивающего рубца. Даже при этом невусные клетки глубоко в подкожной клетчатке от удаления ускользают. Делать биопсию любого невуса бесполезно. Она показана только при увеличении невуса. Периодичность проспективного наблюдения в первые 5 лет жизни — 6 мес., далее

ежегодно. Помогает уловить изменения фотографирование при каждом осмотре.

Меланома. Меланома составляет 1–3% злокачественных новообразований у детей, а у лиц 25–29 лет является самым частым злокачественным новообразованием. Частота меланомы с 1973 г. возросла на 150%. Наиболее подвержены меланоме лица с белой кожей. Самая частая ее локализация у мужчин — голова и туловище, у женщин — конечности. Факторы риска меланомы включают семейный синдром атипичных родимых пятен и меланомы или наследственную пигментную ксеродерму, обилие меланоцитарных невусов, в том числе приобретенных, гигантские врожденные невусы, атипичные невусы, очень светлую кожу, чрезмерное солнечное облучение, особенно перемежающееся, меланому в анамнезе самого больного или его родственников первой степени родства, иммуносупрессию. У детей, до того здоровых, главная причина меланомы — УФО. Менее 5% меланом у детей возникает при гигантских врожденных невусах или в связи с синдромом семейных атипичных родимых пятен и меланомы. В 40–50% случаев меланома появляется на внешне нормальной коже. Летальность зависит в первую очередь от толщины меланомы и степени ее инвазии в кожу. В целом летальность достигает приблизительно 40% как у детей, так у взрослых. Поскольку эффективного лечения меланомы не существует, особое значение приобретает ее профилактика и ранняя диагностика. Меры профилактики следующие: избегать воздействия солнечного облучения в часы, когда оно наиболее интенсивно (с 10 до 15 часов), носить одежду с длинным рукавом, брюки, шляпу с полями, пользоваться защитным кремом. С целью ранней диагностики необходимо частое проспективное наблюдение и фотографирование лиц с синдромом диспластического невуса, немедленное исследование при быстром изменении его размера, формы и окраски, его воспалении, появлении кровотечения, корок, чувствительности при пальпации.

Галоневус (приобретенная центробежная лейкодерма). Галоневус наблюдается преимущественно в детском и молодом возрасте, чаще на спине (рис. 361.1). В большинстве случаев депигментированный ободок появляется в период полового созревания или во время беременности, часто одновременно у нескольких пигментных невусов. Обычно несколько мес. спустя пигментированный центр невуса исчезает, а депигментированный ободок сохраняется или приобретает нормальную окраску. Иссечение и гистологическое исследование показаны только при сомнениях в природе пигментированного центрального образования. Иногда ободок депигментации возникает через несколько дней или недель после появления приобретенного меланоцитарного невуса. Этот ободок представляет собой воспалительную лимфоцитарную и гистиоцитарную инфильтрацию, сопутствующую клеткам невуса. Бледная окраска ободка отражает исчезновение меланоцитов. Феномен наблюдается при врожденном невусе, голубом невусе, невусе Шпиц, диспластическом невусе, нейрофиброме, первичной и вторичной меланоме, иногда при полиозе (поседении волос), синдроме Фогта–Коянаги–Харады и пернициозной анемии. К галоневусу предрасположены больные с витилиго. При галоневусе обнаруживаются антитела к цитоплазме клеток меланомы в сыворотке крови и усиление способности лимфоцитов к их цитолизу.



Рис. 361.1. Галоневус с четко выраженным ободком

Невус Шпиц (веретенообразноклеточный или эпителиоидноклеточный невус). Этот тип возникает преимущественно во 2-м десятилетии жизни. Он представляет собой розово-красную, гладкую, выпуклую, плотную папулу без роста волос на лице, плечах или руках. Диаметр невуса Шпиц в большинстве случаев не превышает 1 см, но может достигать 3 см. Изредка наблюдается образование группы невусов. Внешне они напоминают пиогенную гранулему, гемангиому, невоцел-

люлярный невус, ювенильную ксантогранулему, базальноклеточный рак, но все эти образования легко дифференцировать гистологически. При гистологическом исследовании трудности вызывает дифференциальная диагностика невуса Шпиц и меланомы, так как атипичность ядер при невусе Шпиц, особенно рецидивирующем, наблюдается часто. Местный рецидив после иссечения невуса Шпиц возникает в 5% случаев. При подозрении на меланому показано его полное иссечение. Если на месте иссечения невуса Шпиц обнаруживаются его клетки, целесообразно повторное иссечение во избежание трудностей при интерпретации гистологической картины в будущем.

Зостериформный лентигинозный невус (групповой лентигиноз). Этот невус представляет собой одностороннее линейное лентовидное скопление множественных пятен коричневого или черного цвета диаметром 2–10 мм на лице, туловище и конечностях. Он обнаруживается при рождении или возникает в детском возрасте. При гистологическом исследовании выявляется увеличение количества меланоцитов в удлиненной сети гребешков эпидермиса.

Пятнистый лентигинозный невус (nevus spilus). Этот невус представляет собой коричневое плоское пятно, на фоне которого располагаются более темные плоские или выпуклые меланоцитарные элементы. Невусы могут располагаться на любой части тела. Размеры их варьируют в значительных пределах. Врожденным пятнистый невус бывает редко. Обычно он возникает в конце первого года жизни или в преддошкольном возрасте. Сначала появляются более темные элементы. Число их постепенно увеличивается. Они представляют собой пограничные или дермальные невусы, в то время как светлую часть пятна образуют меланоциты, располагающиеся в эпидермисе, как при лентиго. Насколько пятнистые невусы склонны к злокачественному перерождению, неизвестно, хотя у больных меланомой их обнаруживали чаще, чем у лиц контрольной группы. Иссечение пятнистых невусов не показано, если они не имеют атипичных черт или клинически не изменяются.

Невус Оты чаще встречается у лиц азиатского происхождения и афроамериканцев. Он представляет собой стойкое пятно, состоящее, в свою очередь, из синих, черных и коричневых пятен меньшего размера, частично сливающихся между собой. Интенсивность их окраски может меняться. Со временем невус может становиться больше и темнее. Отдельные его части иногда бывают приподняты над поверхностью кожи. По цвету он напоминает «монгольское» пятно и располагается на одной стороне лица в зоне иннервации первой и второй ветвей тройничного нерва. От «монгольского» пятна невус Оты отличается не только локализацией, но и неоднородностью окраски. Кроме того, в невусе Оты в относительно большем количестве представлены удлиненные отростчатые дермальные меланоциты, которые локализуются в основном в верхнем, а не в нижнем слое дермы. Невус Оты бывает врожденным или возникает на 1–2-м десятилетии жизни. Иногда он захватывает конъюнктиву, слизистую оболочку твердого нёба, глотки, носа, щеки или барабанную перепонку. Его злокачественное перерождение наблюдается крайне редко. Эффективно ослабляет пигментацию невуса лазерная терапия.

Невус Ито располагается в надключичной, лопаточной и дельтовидной области. Он имеет более расплывчатые границы и более однородную окраску, чем невус Оты. Для устранения связанного с ним косметического дефекта используют лазерную терапию или маскирующие косметические средства.

Голубой невус. *Обычный голубой невус* представляет собой одиночную, не причиняющую неприятных ощущений гладкую выпуклую папулу синего или синевато-черного цвета диаметром менее 10 мм на тыльной поверхности кисти или стопы. Изредка встречаются голубые невусы в виде крупных бляшек. Голубые невусы почти никогда не бывают врожденными. Они появляются на протяжении жизни, часто в детстве, преимущественно у женщин. Гистологически они представляют собой скопления сильно пигментированных веретенообразных меланоцитов в дерме. Голубой невус — доброкачественное образование.

Клеточный голубой невус обычно имеет диаметр 1–3 см и располагается в большинстве случаев на ягодицах или в крестцово-копчиковой области. Кроме скоплений пигментированных отростчатых меланоцитов глубоко в дерме, он содержит островки, состоящие из веретенообразных клеток, которые располагаются в дерме и проникают в подкожную клетчатку. Клеточный голубой невус способен к злокачественному перерождению, хотя его частота и невелика, следовательно, подлежит иссечению. *Комбинированный невус* представляет

собой сочетание голубого невуса и покрывающего его меланоцитарного невуса.

Синевато-серая окраска, обусловленная оптическим эффектом скопления меланина в дерме, — основная характеристика этих невусов. Длинные световые волны видимого спектра проникают глубоко в дерму и поглощаются меланином, короткие волны синей части спектра глубоко проникнуть не могут, отражаются от меланина и попадают в глаз наблюдателя.

Беспигментные невусы (nevus depigmentosus). Эти невусы обычно бывают врожденным. Они представляют собой ограниченные пятна или полосы гипопигментации, часто с неровными, причудливыми краями. Клинически они напоминают гипомеланоз Ито, но более ограничены и часто имеют одностороннюю локализацию. Мелкие бесцветные невусы напоминают белые листовидные пятна при туберозном склерозе — это очаговые дефекты переноса меланосом к кератиноцитам.

Эпидермальные невусы. Эпидермальные невусы бывают врожденными или появляются в первые месяцы и годы жизни, спорадические, с одинаковой частотой поражают лиц обоего пола. Представляют собой гамартомы, в основе которых гиперплазия эпидермиса и/или его добавочных структур на ограниченном участке кожи. Пролиферация невоцеллюлярных клеток в этих невусах не происходит.

Эпидермальные невусы подразделяют на несколько вариантов в зависимости от строения, величины и преобладающих эпидермальных структур. Первоначально они выглядят как депигментированные слегка шелушащиеся пятна, созревая, приобретают форму, близкую к линейной, становятся толстыми, гиперпигментированными с бородавчатой поверхностью. *Систематизация* основывается на распространенности и протяженности поражения. Так, для *ichthyosis hystrix* характерна распространенность и двусторонняя локализация. Морфологические типы включают пигментированные папилломы, часто линейные, односторонние полосы гиперкератоза на конечностях и, частично, на туловище, бархатистые гиперпигментированные бляшки, гиперкератоз в виде завитков или мраморного рисунка на ограниченных бляшках (рис. 361.2), больших участках кожи вдоль линий Блашко. Воспалительный линейный бородавчатый вариант сопровождается значительным зудом, склонностью к эритеме, шелушению и образованию корок.



Рис. 361.2. Линейный бородавчатый эпидермальный невус на шее

Гистологическое исследование выявляет зрелость образования и некоторую степень гиперплазии эпидермиса на всех стадиях развития с преобладанием в отдельных случаях структур тех или иных придатков кожи. Эпидермальные невусы следует дифференцировать с полосатым лишаем (lichen striatus), ограниченной невиформной лимфангиомой, шагреневыми пятнами при туберозном склерозе, врожденным волосяным невусом, линейным порокератозом, линейным плоским лишаем, линейным псориазом, бородавчатой стадией недержания пигмента, невусом сальных желез. Кератолитические агенты, такие как ретиноевая или салициловая кислота, вызывают умеренный эффект, уменьшая шелушение и зуд, но полное *излечение* достигается иссечением невуса на всю глубину. Относительно поверхностное иссечение нередко приводит к рецидиву. Альтернативная тактика — отказ от иссечения. В редких случаях из бородавчатого эпидермального невуса развивается базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи, что проявляется внезапным быстрым увеличением невуса, его эрозированием или образованием узла.

Эпидермальные невусы иногда сочетаются с другими аномалиями кожи, мягких тканей глаз, нервной и сердечно-сосудистой систем, мышц, скелета, мочевой системы, половых органов. Подобные случаи относят к синдрому эпидермальных невусов с мозаичной экспрессией фенотипа. Этот синдром, однако, не составляет единого клинического целого. К четко очерченным синдромам,

включающим эпидермальные невусы и определенные пороки развития, относятся невус сальных желез, синдром Протея и синдром CHILD (аббревиатура, означающая врожденную гемидисплазию с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей).

Невус сальных желез (Ядассона). Этот невус представляет собой относительно мелкие, четко очерченные бляшки, овальные или линейные, желто-оранжевые, возвышающиеся над поверхностью кожи. У грудных детей они располагаются на голове и шее, иногда на туловище и лишены роста волос. Гистологически эти невусы отличаются обилием сальных желез. В них представлены все элементы кожи. В раннем детстве они часто плоские и незаметные. По мере созревания, обычно в подростковом возрасте, их поверхность становится бородавчатой, покрытой упругими узелками. Клиническая картина отражает гистологические особенности невусов: выраженный в разной степени гиперкератоз, гиперплазия эпидермиса, аномальное строение волосяных фолликулов, избыток сальных желез и наличие эктопических апокриновых потовых желез. Полагают, что невусы сальных желез формируются из полипотентных первичных эпителиальных зародышевых клеток, способных переходить в менее дифференцированные клетки различных эпителиальных новообразований. Позднее, в зрелом возрасте они осложняются злокачественным перерождением или образованием доброкачественных опухолей придатков кожи, чаще всего базальноклеточным раком или папиллиформной сирингоцистаденомой. Риск злокачественного перерождения ниже, чем полагали ранее. Для базальноклеточного рака он близок к 1%. Значительно выше риск доброкачественных опухолей. При невусе сальных желез обнаруживается делеция гена *PTCH* — генный дефект, предположительно, лежащий в основе базальноклеточного рака. Диагноз невуса сальных желез подтверждают биопсией. Общепринятая тактика — иссечение невуса до начала полового созревания. Сочетание невусов сальных желез с пороками развития ЦНС, скелета и глаз представляет собой вариант синдрома эпидермальных невусов.

Невус (меланоз) Беккера. Это форма эпидермального невуса, которая наблюдается преимущественно у мужчин и возникает в детском или подростковом возрасте первоначально в виде пигментированного пятна. Позднее оно превращается в одностороннюю, слегка утолщенную пигментированную бляшку с неровными краями и гиперкератозом, не выходящим за ее пределы. Излюбленная локализация — верхняя часть туловища и руки. При гистологическом исследовании невуса обнаруживаются увеличение количества базальных меланоцитов и разной степени гиперплазия эпидермиса. Невус Беккера нередко сопровождается гладкомышечными гамартомами в виде слегка возвышающихся над поверхностью кожи перифолликулярных папул или легких уплотнений. Легкое поколачивание вызывает сокращение гладкомышечных волокон и поднятие волос. Определенную роль в генезе невуса Беккера играет чувствительность к андрогенам. Невус Беккера не склонен к злокачественному перерождению и редко сопровождается какими-либо пороками развития.

Комедоиовый невус (nevus comedonicus). Это редкий органоидный невус эпителиального происхождения в виде линейной бляшки фолликулов с роговыми пробками, имитирующими комедоны. Он бывает врожденным или возникает в детские годы. Роговые пробки представляют собой кератиновый детрит в расширенных, неправильно сформированных выводных протоках сальных желез. Невус, обычно односторонний, может располагаться на любой части тела. Изредка он сочетается с пороками развития скелета и головного мозга, катарактой. Как правило, он не вызывает неприятных ощущений, но иногда сопровождается рецидивирующим воспалением с образованием кист, свищей и рубцов. Единственный способ лечения — иссечение на всю глубину. При большом невусе некоторое улучшение дает регулярное местное применение препаратов ретиноевой кислоты.

Соединительнотканный невус. Представляет собой гамартому из коллагена, эластина и/или гликозаминогликанов во внеклеточном веществе дермы, встречается как изолированный дефект или проявление системного расстройства. Располагаться он может на любой части тела, но излюбленная его локализация — спина, ягодицы, руки и бедра. Соединительнотканный невус — бляшка диаметром 2–15 см, имеющая обычную окраску кожи (цвет слоновой кости или желтый) и представляющая собой скопление множества мелких папул или узлов, часто трудно различимых при осмотре из-за отсутствия выраженных изменений окраски кожи. На ощупь бляшка упругая или комковатая. Гистологическая картина разнообразна. Она вклю-

чает увеличенное количество и/или дегенерацию и фрагментацию коллагена дермы, эластической ткани или основного вещества. Сходные поражения (шагреневые пятна) наблюдаются при туберозном склерозе, но в них обнаруживается избыток коллагена. Сочетание множественных мелких папулезных соединительнотканных невусов с остеопойкилией носит название *диссеминированный лентикулярный дерматофиброз* (синдром Бушке–Оллендорфф).

Гладкомышечная гамартома. Это аномалия развития в виде гиперплазии гладких мышц, поднимающих волосы. Обычно она бывает врожденной или возникает вскоре после рождения в виде слегка пигментированной или имеющей мясисто-красный цвет бляшки, обильно покрытой волосами на туловище или конечности. При сокращении гладкомышечных пучков, которое можно спровоцировать поколачиванием, поверхность бляшки временно приподнимается или делается волнистой. Гладкомышечную гамартому иногда ошибочно принимают за врожденный пигментный невус, однако их необходимо различать, так как гладкомышечная гамартома не связана с риском меланомы и не требует удаления.

Литература

Berg P., Lindelof B. Differences in malignant melanoma between children and adolescents. Arch Dermatol 1997; 133: 295.

Bittencourt F. V., Marghoob A. A., Kopf A. W. et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. Pediatrics 2000; 106: 736.

Casso E. M., Grin-Jorgensen C. M., Grant-Kels J. M Spitz nevi. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 901.

Ceballos P. I., Ruiz-Maldonado R., Mihm M. C. Melanoma in children. N Engl J Med 1995; 332: 656.

Cribier B., Scrivener Y., Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceous: A study of 596 cases. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 261.

De David M., Orlow S. J., Provost N. et al. Neurocutaneous melanosis: Clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 529.

Frieden I. J., Williams M. L., Barkovich A. J. Giant congenital melanocytic nevi: Brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children. J Am Acad Dermatol 994; 31: 423.

Fry A., Verne J. Preventing skin cancer. BMJ 2003; 326: 114–5.

Gallagher R. P., McClean D. I., Yang C. P. et al. Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. Arch Dermatol 1990; 125: 466.

Gallagher R. P., McClean D. I., Yang C. P. et al. Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Arch Dermatol 1990; 126: 770.

Glanz K., Saraiya M., Wechsler H. et al. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. MMWR 2002; 51: 1–19.

Green M. H., Clark W. H., Tucker M. A. et al. Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma. (The familial dysplastic nevus syndrome.) N Engl J Med 1985; 312: 91.

Jacobs A. H., Walton R. G. The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics 1976; 58: 2811.

Marghoob A. A., Orlow S. J., Kopf A. W. Syndromes associated with melanocytic nevi. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 373.

Ruiz-Maldonado R., Orozco-Covarrubias M. L. Malignant melanoma in children. Arch Dermatol 1997; 133: 363.

Shpall S., Frieden I., Chesney M. et al. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi in blacks. Pediatr Dermatol 1994; 11: 204.

Tucker M., Halpern A., Holly E. et al. Clinically recognized dysplastic nevi. JAMA 1997; 277: 1439.

Vandeweyer E., Sales F., Deraemaecker. Cutaneous malignant melanoma in children. Eur J Pediatr 2000; 159: 582–4.

Williams M. L., Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. J Pediatr 1994; 124: 833.

Xin H., Matt D., Burg G. et al. Deletions in the PTCH gene in sebaceous nevi. J Invest Dermatol 1999; 112: 587.

Глава 362
Расстройства, сопровождающиеся гиперпигментацией

Расстройства пигментации. Усиление пигментации кожи может быть локальным или генерализованным. В его основе лежат различные дефекты образования меланоцитов, их дифференцировки, миграции и распределения или дефекты образования либо распределения меланина. Одни подобные дефекты — проявление системных заболеваний (например, гиперпигментация при болезни Аддисона), другие — очаговые или генерализованные дефекты развития (частичный альбинизм). Ряд

дефектов неспецифичен и представляет собой постинфекционную гиперпигментацию.

Веснушки. Это светло- или темно-коричневые пятна диаметром менее 3 мм с нечеткими границами, возникающие на участках кожи, открытых воздействию солнечного света — лице, верхней части спины, руках, в том числе на кистях. Они появляются под влиянием солнечного света, преимущественно летом, а зимой бледнеют и даже исчезают. Наиболее подвержены им лица со светлыми волосами. Впервые веснушки появляются в дошкольном возрасте. Склонность к их образованию наследуется аутосомно-доминантно. При гистологическом исследовании веснушек обнаруживается увеличение количества меланина в клетках базального слоя эпидермиса. В коже веснушки меланоцитов больше и их ветвление богаче, чем в окружающей светлой коже. От лентиго они отличаются отсутствием пролиферации меланоцитов и удлинения эпидермальных гребней. Веснушки являются фактором риска меланомы, независимым от меланоцитарных невусов.

Лентиго. Их нередко ошибочно принимают за веснушки или пограничные невусы, представляют собой мелкие (< 3 см), круглые темно-коричневые пятна на любой части тела. Их возникновение с воздействием солнечного света не связано. Появившись, они не исчезают. При гистологическом исследовании в лентиго обнаруживают вытянутые в форме барабанных палочек эпидермальные гребни с увеличенным количеством меланоцитов и плотными отложениями меланина в дерме. Очаговые скопления меланоцитов отсутствуют. Лентиго — доброкачественные образования и при небольшом их количестве рассматриваются как нормальное явление.

Во время беременности и при болезни Аддисона количество лентиго увеличивается, они становятся более темными. *Профузный лентигиноз* характеризуется обилием мелких пигментных пятен, которые носят врожденный характер или появляются в детские годы. Он не сопровождается другими аномалиями и не захватывает слизистые оболочки. *Синдром LAMB* (аббревиатура от **L**entigo, **A**trial myxoma, **M**ucocutaneous myxomas, **B**lue nevi) включает лентиго лица и вульвы, миксому предсердия, миксомы кожи и слизистых оболочек и голубые невусы. *Синдром LEOPARD* (*множественный лентигиноз*) — аутосомно-доминантно наследуемое расстройство, включающее симметричный генерализованный лентигиноз, аномалии ЭКГ, гипертелоризм глаз, стеноз легочной артерии, аномалии половых органов (крипторхизм, гипогонадизм, гипоспадию), отставание в росте, нейросенсорную глухоту. (Название синдрома — аббревиатура соответствующих английских терминов. — *Примеч. пер.*) Кроме того, при нем наблюдается обструктивная кардиомиопатия и воронкообразная или килевидная грудная клетка.

Синдром Пейтца–Егерса — очаговая гиперпигментация губ и слизистых оболочек в сочетании с полипозом ЖКТ, наследуется аутосомно-доминантно. Его причина — мутация гена *LKB1*, кодирующего ядерную серин/треонинкиназу, подавляющую опухолевый рост. Заболевание проявляется в первые годы жизни пятнами гиперпигментации на губах и слизистой оболочке щек. Обычно их диаметр не превышает нескольких миллиметров, но иногда достигает 1–2 см. Пятна могут также располагаться на нёбе, деснах, языке и слизистой оболочке влагалища, на коже носа, кистей, стоп, лица (вокруг рта и глаз) и околопупочной области. Отмечается гиперпигментация ногтей — диффузная или в виде полос. На коже и губах к пубертатному или зрелому возрасту пятна нередко бледнеют, но на слизистых оболочках остаются. Наиболее постоянный симптом синдрома Пейтца–Егерса — очаговая гиперпигментация слизистой оболочки щек. У отдельных членов семей, в которых этот синдром наследуется, поражение ограничивается только нарушением пигментации. У взрослых иногда возникают внешне не отличимые от синдрома Пейтца–Егерса нарушения пигментации, но они спорадические и не сопровождаются полипозом ЖКТ.

Полипоз обычно поражает тощую и подвздошную кишку, но может локализоваться на слизистой оболочке полости та, двенадцатиперстной, толстой и прямой кишки (см. т. 4, гл. 427). Часто он осложняется приступами боли в животе, поносом, инвагинацией кишки. Синдром Пейтца–Егерса значительно повышает риск рака ЖКТ в молодом возрасте. Он развивается у 2–3% больных. Риск рака ЖКТ на протяжении жизни в целом составляет 13%, других органов (яичника, шейки матки, яичка) — 9%. Синдром Пейтца–Егерса необходимо дифференцировать с обычными веснушками и другими синдромами, сопровождающимися множественным лентигинозом — *Ложье–Ханцикера*, *Гарднера* и *Кронкхайта–Канада*. Последний харак-

теризуется полипозом ЖКТ, алопецией, дистрофией ногтей и диффузной пигментацией ладоней, ладонной поверхности пальцев и тыльной стороны кистей. Пятна гиперпигментации при синдроме Пейтца–Егерса в некоторых случаях удается устранить криодеструкцией диоксидом углерода или воздействием лазера, рубинового или аргонового.

Пятна цвета кофе с молоком. Эти пятна имеют четкие границы и однородную окраску, зависящую от нормальной окраски кожи их носителя. У белых они коричневато-желтые или светло-коричневые, у афроамериканцев — темно-коричневые. Пятна цвета кофе с молоком чрезвычайно разнообразны по размерам. Иногда они бывают очень большими, занимающими значительную часть туловища или конечности. Границы, как правило, ровные, но в отдельных случаях чрезвычайно извилистые. Гистологически в пятнах увеличено количество меланоцитов и меланина в эпидермисе, но эпидермальных гребешков в виде барабанных палочек, типичных для лентиго, в них нет. 1–3 пятна — вариант нормы, который наблюдается у 10% здоровых детей. Пятна бывают врожденными или появляются в детские годы.

Большие, часто асимметричные пятна цвета кофе с молоком с неровными краями характерны для *синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта* (см. т. 2, п. 152.6) — множественной фиброзной остеодисплазии, приводящей к патологическим переломам, в сочетании с преждевременным половым созреванием и гиперфункциональной эндокринопатией. Пигментированные пятна обнаруживаются уже при рождении или возникают в детские годы. Они преобладают над областями наиболее выраженной остеодисплазии. Полная форма синдрома, включающая преждевременное половое созревание, наблюдается только у девочек. Причина синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта — мутация гена α-субъединицы G_s, усиливающая образование АМФ.

Нейрофиброматоз типа I (болезнь фон Реклингхаузена). Пятна цвета кофе с молоком — наиболее характерное семейное кожное проявление этого наследуемого аутосомно-доминантно нервно-кожного синдрома (см. т. 5, п. 619.1). Они встречаются и при некоторых других заболеваниях, в том числе при иных типах нейрофиброматоза (см. ниже). Как диагностический критерий рассматривается наличие 5 пятен цвета кофе с молоком и более диаметром свыше 5 мм в препубертатном возрасте или 6 и более диаметром свыше 15 мм — в постпубертатном. Множественные пятна цвета кофе с молоком нередко имитируют веснушки на участках кожи, не подвергающихся воздействию солнечного света, таких как подмышечная и паховая область, под молочными железами или под подбородком (симптом Кроу).

Заболевания, для которых характерны пятна цвета кофе с молоком:

- Нейрофиброматоз.
- Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта.
- Синдром Рассела–Сильвера.
- Атаксия-телеангиэктазия.
- Анемия Фанкони.
- Туберозный склероз.
- Синдром Блума.
- Синдром базальноклеточных невусов.
- Болезнь Гоше.
- Синдром Чедиака–Хигаси.
- Синдром Гунтера.
- Синдром Маффуччи.
- Множественная неврома слизистых оболочек.
- Синдром Уотсона.

Недержание пигмента (синдром Блоха–Сульцбергера). Редкая наследственная аномалия развития эктодермы, включающая поражения кожи, зубов и глаз. У женщин фенотипически характеризуется функциональным мозаицизмом вследствие случайной инактивации Х-хромосомы. Наследуется доминантно, сцепленно с Х-хромосомой. Для плодов мужского пола мутация гена, очевидно, летальна. Правильность этого предположения подтверждается редкостью синдрома у мужчин, наследованием по женской линии и частыми самопроизвольными абортами у женщин — носительниц мутантного гена. Данный ген — ядерный фактор каппа В эссенциального модулятора, располагается на Xq28.

Клинические проявления. Заболевание претерпевает четыре фазы, но в каждом отдельном случае какая-либо фаза может отсутствовать. *Первая фаза* проявляется уже при рождении или в первые недели жизни линейными полосами или бляшками, состоящими из везикул, в основном на конечностях или по окружности туловища. В дифференциальный диагноз этой фазы входят герпес, буллезное импетиго и мастоцитоз, но исключительно линейное расположение высыпаний для них нехарактерно. Гистологическое исследование выявляет отек эпидермиса и внутриэпидермальные ве-

зикулы, наполненные эозинофилами. Отмечается также эозинофильная инфильтрация прилежащего эпидермиса и дермы. В крови эозинофилия нередко достигает 65%. К 4 мес. первая стадия обычно разрешается, но на протяжении всего детства при острых лихорадочных заболеваниях возникают кратковременные легкие рецидивы везикулярных высыпаний. Во *второй фазе* пузыри на конечностях подсыхают с образованием гиперкератоза и образуют бородавчатые бляшки, которые обычно за 6 мес. претерпевают обратное развитие. На лице и туловище они располагаются редко. Характерны гиперплазия эпидермиса, гиперкератоз и папилломатоз. *Третья*, пигментная фаза является для недержания пигмента наиболее характерной. Она развивается спустя несколько недель или месяцев, но может частично совпадать во времени с предыдущими фазами, проявляясь уже при рождении или, чаще, в первые недели жизни. Гиперпигментация появляется сначала на туловище, затем на конечностях в виде завитков, сетчатых пятен, крапинок и линейных полос по ходу линий Блашко. Подмышечные и паховые области поражаются всегда. Гиперпигментация необязательно располагается на местах предшествующих везикулярных и бородавчатых высыпаний. Возникнув, она сохраняется на протяжении всего детства (рис. 362.1). В подростковом возрасте она, как правило, начинает бледнеть и к 16 годам исчезает. Иногда гиперпигментация сохраняется всю жизнь, особенно в паховой области. При гистологическом исследовании обнаруживаются вакуолизация клеток базального слоя эпидермиса и меланофаги, содержащие меланин в верхнем слое дермы, как следствие недержания пигмента. В *четвертой фазе* возникают пятна или полосы гипопигментации, лишенные волос и потовых желез. Это поздние проявления недержания пигмента, однако могут возникать до исчезновения характерной для третьей стадии гиперпигментации. Гипопигментированные полосы и пятна располагаются в основном на сгибательной поверхности голеней, реже — на руках и туловище.



Рис. 362.1. Пятна гиперпигментации с рисунком в виде завитков при недержании пигмента

Иногда поражение кожи бывает изолированным, но приблизительно в 80% случаев имеются и другие дефекты. Так, в 40% случаев наблюдается алопеция, рубцовая, гнездная или диффузная, особенно в теменной области. Волосы тусклые, грубые, жесткие. У 80% пациентов отмечаются аномалии зубов — позднее прорезывание, отсутствие части зубов, их коническая форма, в $^1/_3$ случаев — поражение ЦНС с задержкой моторного развития и развития познавательных функций, судорожными припадками, микроцефалией, спастичностью, параличами. Аномалии глаз отмечаются в 30% случаев и включают неоваскуляризацию, микрофтальм, косоглазие, атрофию зрительных нервов, катаракту, ретролентальные массы. Тем не менее у 90% больных зрение остается нормальным. Поражение глаз и ЦНС в части случаев вторично, обусловлено васкулопатией. Реже встречаются аномалии ногтей (гребешки, ямки) и скелета.

Диагноз недержания пигмента ставится на основании клинической картины. Для облегчения этой задачи сформулированы большие и малые диагностические критерии. Осмотр в свете лампы Вуда полезен в старшем детском и подростковом возрасте, когда имеются флюоресцирующие пигментные изменения.

Лечение. Выбор методов исследования и тактики ведения зависит от внекожных дефектов, так как поражения кожи имеют доброкачественный характер. В виду частых сопутствующих тяжелых аномалий оправдано генетическое консультирование.

Поствоспалительная пигментация. Вследствие воспаления возникает как гипер-, так и гипопигментация. Обычно изменения пигментации

наступают после тяжелых воспалительных процессов, но в отдельных случаях — после легкого дерматита. У детей с темной кожей они наблюдаются чаще, чем у детей со светлой. Поствоспалительные изменения пигментации за несколько недель или месяцев исчезают. Больного следует успокоить, что это вопрос времени. Поствоспалительные изменения пигментации следует дифференцировать с невусами и проявлениями некоторых заболеваний, например витилиго.

Литература

Bolognia J. L., Orlow S. J., Glick S. A. Lines of Blaschko. J Acad Dermatol 1994; 31: 157.

Eichenfield L. F., Gibbs N. F. Hyperpigmentation disorders. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 370.

Gutman D., Aylsworth A., Carey J. et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997; 278: 51.

Hizawa K., Iida M., Matsumoto T. et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. Dis Colon Rectum 1993; 36: 953.

Hyer W. Polyposis syndromes: Pediatric implications. Gastrointest Endosc Clin North Am 2001; 11: 659.

Landy S. J., Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). J Med Genet 1993; 30: 53.

Lee A., Goldberg M., Gillard J. et al. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging, angiography, and spectroscopic imaging. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 573.

Smahi A., Courtois G., Vabres P. et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappa B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti Consortium. Nature 2000; 405: 466.

Глава 363
Расстройства, сопровождающиеся гипопигментацией

Альбинизм. Существует несколько типов врожденного кожно-глазного альбинизма — частичного или полного отсутствия выработки меланина в коже, волосах и глазах, несмотря на нормальное количество, строение и распределение меланоцитов. Альбинизм проявляется 9 аутосомно-рецессивными и 1 редкой аутосомно-доминантной формами, отличающихся друг от друга клинической картиной, морфологией меланосом и результатами пробы инкубации волосяных луковиц (луковицы вырванных волос инкубируют с тирозином, чтобы установить, имеется ли в их клетках тирозиназа). Последняя представляет собой медьсодержащий фермент — катализатор по крайней мере 3 фаз синтеза меланина (см. т. 2, п. 133.2). Наиболее распространены тирозиназаположительные варианты альбинизма, при которых волосяные луковицы при инкубации с тирозином темнеют.

Изолированный глазной альбинизм имеет сцепленные с Х-хромосомой, аутосомно-доминантные и один аутосомно-рецессивный варианты. Два из них сопровождаются глухотой.

У женщин — носительниц вариантов, сцепленных с Х-хромосомой, наблюдается неравномерная пигментация радужки.

При тирозиназаотрицательном (1-м) типе кожно-глазного альбинизма активность тирозиназы резко снижена или отсутствует. При наиболее тяжелом его варианте (тип 1А) волосы, кожа и глаза лишены видимой пигментации. Кожа и волосы белые. Наблюдаются светобоязнь, снижение остроты зрения, нистагм. Радужка серо-голубая при косом освещении и ярко-розовая в отраженном свете. Альбинизм типа 1В (желтая мутация) проявляется при рождении белой окраской волос. Кожа розовая, радужка серая. Этот тип распространен преимущественно среди выходцев из общин аманитов. С возрастом, однако, волосы приобретают ярко-рыжую окраску, а кожа — способность к легкому загару. Радужка накапливает некоторое количество коричневого пигмента. Острота зрения повышается. Светобоязнь и нистагм становятся менее выраженными. В основе альбинизма типов 1А и 1В лежит множество разнообразных мутаций гена тирозиназы. У белых не существует какой-то единой для большинства случаев альбинизма мутации гена тирозиназы, что осложняет выявление носителей и пренатальную диагностику молекулярными методами.

Тирозиназаположительный (2-й) тип альбинизма фенотипически варьирует от почти нормальной окраски до альбинизма, близкого к типу 1. При рождении он проявляется отсутствием или резкой недостаточностью меланина, но на протяжении

детских лет пигмент, особенно желто-красный, быстро накапливается и кожа у лиц белой расы приобретает обычный соломенный или коричневатый оттенок. С возрастом нарастает острота зрения и уменьшается нистагм. У афроамериканцев кожа приобретает желто-коричневую окраску с мелкими темно-коричневыми пятнами на открытых воздействию солнечного света участках, а радужка становится коричневой. Генный дефект при альбинизме типе 2 локализуется на хромосоме 15 (ген *P*) и касается кодирования тирозинспецифического транспортного белка. Делеции в этой области имеются при синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана, одним из проявлений которых является гипопигментация.

Синдром Хержманского–Пудлака, обусловленный мутацией гена HPS, представляет собой тирозиназаположительный альбинизм с разной степенью пигментации и кровоточивостью вследствие недостатка мегакариоцитов в костном мозге. Им сопутствуют накопление цероидоподобного пигмента в клетках ретикулоэндотелиальной системы, фиброз легких и гранулематозный колит.

Синдром Кросса–Мак-Кьюсика–Брина — тирозиназаположительный альбинизм с аномалиями глаз, умственной отсталостью, спастичностью и атетозом. У некоторых больных на голове, бровях и ресницах среди бесцветных волос имеются темноокрашенные.

Поскольку кожа больных не защищена от воздействия УФ-излучения из-за отсутствия достаточного количества меланина, они предрасположены к солнечному кератозу и раку кожи. Им необходимо носить защищающую от солнечного света одежду и пользоваться защитными средствами широкого спектра действия (см. гл. 366).

Частичный альбинизм. Аутосомно-доминантное наследственное расстройство, для которого характерны четко очерченные депигментированные пятна, в основном на лбу, в переднетеменной области (с седыми прядями волос), на передней поверхности туловища, локтях и коленях. На депигментированных участках сохраняются островки нормально окрашенной кожи. Депигментация обусловлена отсутствием меланоцитов или меланосом либо уменьшением числа меланоцитов при их аномально больших размерах. Частичный альбинизм обусловлен мутацией протоонкогена *KIT*, кодирующего клеточную трансмембранную тирозиназкиназу фактора роста тучных и стволовых клеток. Характер депигментации дает основание предполагать пролиферацию дефектных меланоцитов или их миграцию в процессе внутриутробного развития из нервного гребня. В дифференциальный диагноз частичного альбинизма входят витилиго (заболевание, как правило, приобретенное и склонное к прогрессированию), непигментированные невусы и синдром Варденбурга.

Синдром Варденбурга. Аутосомно-доминантное наследственное заболевание, для которого характерны расстройства пигментации и дефекты других тканей — производных нервного гребня. Причина синдрома — мутации одного из трех факторов транскрипции: PAX3, MITF и SOX10, приводящие к определенным фенотипическим проявлениям. Наиболее частые из них телекант (99% случаев), широкая переносица (80%), гетерохромия радужки (25%), врожденная глухота (20%), седые пряди волос на лбу (17%) и гипопигментация кожи. В отдельных случаях нарушения гипопигментации кожи внешне неотличимы от частичного альбинизма. В возрасте 20–30 лет появляется преждевременная седина. Синдром Варденбурга наследуется аутосомно-доминантно с вариабельной пенетрантностью. В основе его проявлений — нарушение миграции и дифференцировки клеток нервного гребня.

Синдром Чедиака–Хигаси. См. п. 188.3.

Туберозный склероз (см. т. 5, п. 619.2). Представляет собой полиорганное расстройство, поражающее в первую очередь ткани эктодермального происхождения, а также производные мезо- и эндодермы, в частности глаза, почки и сердце. Классическая триада его проявлений — поражение кожи, судорожные приступы и умственная отсталость.

Этиология и эпидемиология. Наследование аутосомно-доминантное с вариабельной экспрессией. Локализация генных дефектов 9q34.3 (ген *TSC1*) и 16p13.3 (ген *TSC2*). Последний кодирует образование туберина, имеющего последовательность, гомологичную белку, который активирует ГТФазу и участвует в регуляции роста клеток посредством активации гена — супрессора роста. Считается, что и белок, кодируемый геном *TSC1*, подавляет рост клеток. Почти 50% случаев обусловлено новыми мутациями соответствующих генов. Наиболее надежный ранний диагностически значимый признак — белые пятна на коже в форме листа ясеня, которые обнаруживаются при рождении или появляются в первые месяцы жизни, часто

на несколько лет раньше других симптомов. Такие пятна размером 0,5–3,0 см наблюдаются у 2–3 из 1000 здоровых новорожденных. Они имеют четкие границы, бледную окраску и по форме часто напоминают лист горного ясеня.

Клинические проявления. Единичные или множественные пятна в форме листа ясеня большей частью располагаются на туловище (рис. 363.1, *А*), реже — на лице и конечностях. В некоторых случаях обнаруживаются мелкие гипопигментированные пятна, напоминающие конфетти. Они возникают вследствие недостатка меланина в меланосомах меланоцитов. Самое частое и характерное для туберозного склероза поражение кожи — *аденомы сальных желез*, в 80% случаев возникающие на лице у срединной линии к подростковому возрасту. Это гладкие блестящие папулы диаметром 1–19 мм красно-коричневого или мясисто-красного цвета с телеангиэктазией, распространяющейся от носогубных складок к щекам и подбородку (рис. 363.1, *Б*). От обыкновенных угрей их отличают телеангиэктазия и отсутствие комедонов. Термин «аденома сальных желез» ошибочный, так как в действительности эти образования скорее ангиофибромы, чем опухоли сальных желез. Такие же фиброматозные узелки бывают разбросаны по лбу, туловищу и конечностям. В пояснично-крестцовой области наблюдаются крупные бляшки, имеющие



Рис. 363.1. Туберозный склероз:

А — множественные белые пятна в форме листьев ясеня, фибромы в виде мелких папул, шагреневые бляшки в поясничной области; *Б* — ангиофибромы и ангиофиброматозные бляшки в височной области; *В* — околоногтевые фибромы

окраску нормальной кожи и неровной структурой напоминающие апельсиновую корку или булыжную мостовую (*шагреневые бляшки*). К пубертатному возрасту иногда появляются плотные *околоногтевые фибромы* (рис. 363.1, *В*) мясисто-красного цвета и фибромы на деснах, не связанные с применением противосудорожных средств. Пятна цвета кофе с молоком встречаются относительно часто, но они не столь многочисленны, как при нейрофиброматозе. В 60–70% случаев наблюдается умственная отсталость, почти в 100% — эпилепсия. Она имеет место у 70% больных с нормальным интеллектом. Эпилепсия начинается в грудном или преддошкольном возрасте и часто прогрессирует, приобретая более тяжелое течение. Приблизительно у 50% больных на первом году жизни обнаруживается рабдомиома сердца, которая обычно претерпевает обратное развитие, но сопряжена с угрозой механической обструкции его полости. Изредка первым симптомом туберозного склероза бывает гематурия, обусловленная характерной для этого заболевания ангиомиолипомой почки. Около 75% больных туберозным склерозом умирают до 25-летнего возраста, в основном от осложнений эпилепсии, интеркуррентных инфекций, иногда от сердечной недостаточности или фиброза легких.

Гипомеланоз Ито (incontinentia pigmenti achromians). Это врожденное заболевание, поражающее детей обоего пола и часто сочетающееся с дефектом других органов и систем. Доказательств его наследственной передачи нет, но при нем описаны хромосомный мозаицизм и хромосомные транслокации. Пока диагноз гипомеланоза Ито ставится по клиническим данным без подтверждения лабораторными или гистологическими исследованиями.

Свойственные гипомеланозу Ито изменения кожи, как правило, обнаруживаются уже при рождении. Реже они возникают в первые 2 года жизни. Эти изменения похожи на негативное изображение изменений при недержании пигмента. Они представляют собой причудливый узор из гипопигментированных пятен на поверхности тела в виде четко очерченных завитков, полос и пятен по ходу линий Блашко (Blaschko) (рис. 363.2). Ладони, подошвы и слизистая оболочка не поражаются. На протяжении детских лет этот узор остается неизменным, но у взрослых постепенно бледнеет. Интенсивность депигментации колеблется от гипопигментации до полного отсутствия пигмента. Предшествующих воспалительных изменений или везикулярных высыпаний, как при недержании пигмента, не бывает. В гипопигментированной коже количество меланоцитов и их размеры, а также количество гранул меланина в клетках базального слоя эпидермиса меньше, чем в норме. Воспалительной инфильтрации и недержания пигмента не бывает.



Рис. 363.2. Мраморные полосы депигментации при гипомеланозе Ито (incontinentia pigmenti achromians)

Из других органов и систем наиболее часто поражается ЦНС. В 70% случаев наблюдается умственная отсталость, в 40% — судороги, в 25% — микроцефалия, в 15% — мышечная гипотония. На 2-м месте по частоте поражения опорно-двигательного аппарата — сколиоз, деформация грудной клетки и конечностей. В 25% случаев наблюдаются мелкие аномалии глаз (косоглазие, нистагм), в 10% — пороки сердца. Дифференциальный диагноз включает систематизированные беспигментные невусы, при которых стойкая депигментация кожи не сопровождается поражением других органов, а также недержание пигмента, особенно в 4-й стадии (гипопигментации). Дифференцировать с последним особенно важно, так как недержание пигмента, в отличие от гипомеланоза Ито, наследуется.

Витилиго. Это приобретенное расстройство пигментации приблизительно в 50% случаев развивается в возрасте до 20 лет в виде четко очерченных депигментированных пятен разных форм и размеров.

Эпидемиология и этиология. Тип наследования точно не установлен, но в 30–49% случаев отмечается семейная отягощенность. Поражению кожи могут сопутствовать увеит и преждевременное поседение волос. При синдроме Фогта–Коянаги витилиго, увеит и преждевременное поседение

волос сочетаются с поражением ЦНС. К витилиго предрасполагают заболевания щитовидной железы (как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз), надпочечниковая недостаточность, пернициозная анемия, сахарный диабет. Причина витилиго неизвестна. В качестве пускового момента определенную роль играет травма. Согласно наиболее распространенной гипотезе, в основе патогенеза витилиго лежит аутоиммунный механизм, так как органоспецифические аутоиммунные антитела к тканям щитовидной железы, ЖКТ и надпочечников обнаруживаются у больных чаще, чем среди населения в целом. Согласно другой гипотезе (нейрогенной), медиаторы, выделяемые периферическими нервными окончаниями, подавляют образование меланина. Согласно еще одной гипотезе, при витилиго имеет место саморазрушение меланоцитов вследствие недостаточности защитных механизмов, в норме удаляющих токсичные предшественники меланина.

Клинические проявления. Поражаются преимущественно участки кожи, в норме наименее пигментированные — вокруг глаз, рта, в подмышечной и паховой областях, а также наружные половые органы, ареолы и места, часто подвергающиеся трению и травмам — кисти, стопы, локти, колени, лодыжки (рис. 363.3). В очагах витилиго на волосистой части головы и бровях волосы седеют. Очаги депигментации обычно симметричны, но иногда встречается одностороннее расположение или соответствующее дерматомам.



Рис. 363.3. Множественные, четко очерченные, симметричные очаги депигментации при витилиго

Течение витилиго разнообразно. Одни очаги спонтанно исчезают, другие появляются. Иногда депигментация прогрессирует неуклонно. В 10–20% случаев нормальная окраска кожи восстанавливается самопроизвольно, чаще всего на участках кожи, открытых воздействию солнечного света. В очагах депигментации меланоциты отсутствуют. При восстановлении нормальной окраски кожи они мигрируют в эпидермис из эпителия волосяных фолликулов. Диагностировать витилиго обычно можно по клинической картине. Отсутствие меланоцитов, выявленное при окраске биоптата ДОФА или электронной микроскопией, подтверждает диагноз.

Лечение витилиго представляет трудную задачу. У взрослых обычно используют псорален внутрь или местно в сочетании с солнечным или искусственным УФО. Для частичного или полного восстановления окраски кожи требуется многомесячное лечение. Насколько благоприятное действие УФО превышает его опасность у детей, неясно. Сильнодействующие кортикостероиды для местного применения иногда обеспечивают восстановление нормальной окраски кожи при мелких очагах витилиго или в их начальной стадии в местах, где невозможно использовать УФО (например, на губах). Мелкие очаги можно замаскировать средствами декоративной косметики (Covermark, Dermablend). Из-за отсутствия меланина очаги витилиго подвержены солнечному ожогу. Их необходимо защищать от солнечного света соответствующими средствами. Опираясь на непроверенные данные, используют дотацию витаминов, крем с псевдокаталазой в сочетании с УФО, иммуномодуляторы, например такролимус местно, но контролируемых исследований эффективности этих методов лечения не проводилось.

Литература

Bologna J., Pawelek J. M. Biology of hypopigmentation. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 217.

Bondurand N., Pingault V., Goerich D. E. et al. Interaction among SOX 10, PAX 3, MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. Hum Mol Genet 2000; 9: 1907.

Ellis S. S., Mallory S. B. Hypopigmentation disorders. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Prieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 353.

Grimes P. E. Vitiligo: An overview of therapeutic approaches. Dermatol Clin 1993; 11: 325.

Kuster W., Happle R. Neurocutaneous disorders in children. Curr Opin Pediatr 1993; 5: 436.

Naughton G. K., Reggiardo D., Bystryn J.-C. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 978.

Nordlund J. J., Haider R. M., Grimes P. Management of vitiligo. Dermatol Clin 1993; 11: 27.

Northrup H., Wheless J. W., Benin T. K. et al. Variability of expression in tuberous sclerosis. J Med Genet 1993; 30: 411.

Selvaag E., Aas A. L. M., Heide S. Structural hair shaft abnormalities in hypomelanosis of Ito and other ectodermal dysplasia. Acta Paediatr 2000; 89: 610–2.

Spritz R. A. Molecular genetics of oculocutaneous albinism. Semin Dermatol 1993; 12: 167.

Thibaut H., Parizel P. M., Van Goethem J. et al: Tuberous sclerosis: CT and MRI characteristics. Eur J Radiol 1993; 16: 176.

Vanderhooft S., Francis J., Pagon R. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. J Pediatr 1996; 129: 355.

Winship I., Young K., Martell P. et al. Piebaldism: An autonomous autosomal dominant entity. Clin Genet 1991; 39: 330.

Глава 364
Везикулярные и буллезные поражения

Везикулярные и буллезные высыпания наблюдаются при множестве кожных заболеваний, различных по этиологии, возрасту пациентов, в котором они возникают, особенностям поражения кожи. Часть из них (например, ветряная оспа) рассмотрены в других разделах настоящего руководства, часть — в других главах данного раздела (те, при которых высыпания везикул и пузырей представляют собой преходящую фазу, например недержание пигмента, или наблюдаются как случайное явление, например мастоцитоз). Характер пузырей часто позволяет понять, в каком слое кожи они локализуются. У интраэпителиальных пузырей покрышка тонкая, относительно дряблая, легко рвется. Субэпидермальные пузыри более твердые и имеют напряженную толстую покрышку. Ценную диагностическую информацию дает биопсия пузыря, позволяющая установить уровень отслойки кожи и характер воспалительной инфильтрации, типичные для того или иного заболевания. Дифференцировать заболевания со сходными по гистологической картине везикулярными и буллезными высыпаниями нередко помогают иммунофлюоресцентное исследование и электронная микроскопия (табл. 364.1).

Полиморфная экссудативная эритема. Характеризуется разнообразием элементов высыпаний: эритематозные пятна, папулы, везикулы, пузыри, волдыреподобные бляшки, обширные участки сливной эритемы. Заболевание встречается преимущественно в возрасте 10–30 лет. Высыпания обычно не сопровождаются неприятными ощущениями. Иногда отмечаются жжение и зуд. *Диагноз* полиморфной экссудативной эритемы не вызывает сомнений при наличии классических мишеневидных элементов — так называемой эритемы-радужки с темно-багровым или некротическим центром, окруженным внутренним кольцом неизмененной кожи и наружным эритематозным.

Высыпания при полиморфной экссудативной эритеме появляются внезапно и располагаются симметрично, преимущественно на разгибательной поверхности рук. На лице, туловище и ногах они относительно скудные. Часто они сначала имеют вид эритематозных пятен или волдырей, которые, расширяясь, образуют элементы эритемы-радужки диаметром до 2 см с темно-багровым или некротическим центром. Высыпания появляются на протяжении 72 ч и не склонны к распространению. Может поражаться слизистая оболочка полости рта. Другие слизистые, как правило, не страдают. В 25% случаев высыпания ограничиваются слизистой оболочкой полости рта, располагаясь в основном на красной кайме губ и слизистой щек. Десны, как правило, не страдают. Обычно высыпания разрешаются без последствий за 2 нед., не переходя в синдром Стивенса–Джонсона.

Высыпания полиморфной экссудативной эритемы сначала выглядят как волдыри, но в отличие от крапивницы не имеют тенденции к обратному развитию в ближайшие сутки. Элементы сыпи, похожие на эритему-радужку, наблюдаются при сходной с сывороточной болезнью реакции на цефаклор. Они имеют характерный темный или пурпурный центр, но сопровождаются зудом. Высыпания мигрируют и быстро разрешаются. По-видимому, по своей природе они ближе к крапивнице, чем к полиморфной экссудативной эритеме.

Дифференциальный диагноз полиморфной экссудативной эритемы включает буллезный пемфигоид, пузырчатку, линейный IgA-дерматоз, РТПХ, буллезную лекарственную сыпь, крапивницу, вирусные инфекции, такие как герпес, синдром Рей-

Таблица 364.1

Уровень места образования пузырей и диагностические исследования при везикуло-буллезных высыпаниях

Заболевание	Уровень места образования пузырей	Диагностические исследования кожи
Энтеропатический акродерматит	Интраэпидермальный	—
Буллезное импетиго	Зернистый слой эпидермиса	Мазок, посев
Буллезный пемфигоид	Субэпидермальный (пограничный)	Прямое и непрямое иммунофлюоресцентное исследование
Кандидоз	Субкорнеальный	Препарат с добавлением гидроксида калия, посев
Хронический детский буллезный дерматоз	Субэпидермальный	Прямое иммунофлюоресцентное исследование
Герпетиформный дерматит	Субэпидермальный	Прямое иммунофлюоресцентное исследование
Дерматофития	Интраэпидермальный	Препарат с добавлением гидроксида калия, посев
Дисгидротическая экзема	Интраэпидермальный	—
Простой буллезный эпидермолиз	Интраэпидермальный	Электронная микроскопия, иммунофлюоресцентное картирование
Вирусная пузырчатка полости рта и конечностей	Интраэпидермальный	То же
Врожденный летальный пограничный буллезный эпидермолиз	Субэпидермальный, пограничный	То же
Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз	Субэпидермальный	То же
Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз	Субэпидермальный	То же
Эпидермолитический гиперкератоз	Интраэпидермальный	—
Полиморфная экссудативная эритема	Субэпидермальный	—
Токсическая эритема	Субэпидермальный, интраэпидермальный	Мазок для выявления эозинофилов
Недержание пигмента	Интраэпидермальный	Мазок для выявления эозинофилов
Укусы насекомых	Интраэпидермальный	—
Мастоцитоз	Субэпидермальный	Мазок для выявления тучных клеток
Потница	Интракорнеальный	—
Врожденная пахионихия	Интракорнеальный	—
Листовидная пузырчатка	Зернистый слой эпидермиса	Прямое и непрямое иммунофлюоресцентное исследование
		Проба Тцанка
Обыкновенная пузырчатка	Супрабазальный	Прямое и непрямое иммунофлюоресцентное исследование
		Проба Тцанка
Инфекция, вызванная *Pseudomonas spp.*	Субэпидермальный, интраэпидермальный	Мазок, посев
Чесотка	Интраэпидермальный	Соскоб
Стафилококковый синдром «ошпаренной» кожи	Зернистый слой эпидермиса	Биопсия с получением срезов на замораживающем микротоме
Сифилис	Субэпидермальный	Микроскопия в темном поле
Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)	Субэпидермальный	Биопсия с получением срезов на замораживающем микротоме
Преходящий пустулезный меланоз новорожденных	Субэпидермальный, интраэпидермальный	Мазок для цитологического исследования
Везикуло-буллезные высыпания вирусной этиологии	Интраэпидермальный	Проба Тцанка для диагностики герпетической инфекции

тера, болезнь Кавасаки, синдром Бехчета, аллергический васкулит, кольцевидную мигрирующую эритему, полиартериит (узелковый периартериит). Если высыпания полиморфной экссудативной эритемы начинаются со слизистой оболочки полости рта, ее бывает трудно отличить от целого ряда заболеваний: буллезного пемфигоида, обыкновенной пузырчатки, буллезного или эрозивного плоского лишая, синдрома Бехчета, рецидивирующего афтозного стоматита, первичного герпетического стоматита.

Среди множества *этиологических факторов* полиморфной экссудативной эритемы самый распространенный — герпетическая инфекция. В 60% случаев эпизоду полиморфной экссудативной эритемы предшествуют герпетические высыпания на губах, реже — герпес половых органов. По-видимому, несмотря на напряженный иммунитет к ВПГ, герпетическая инфекция, часто в сочетании с солнечным облучением, является пусковым фактором почти всех рецидивов полиморфной экссудативной эритемы. Антигены к ДНК ВПГ обнаруживаются при ней в элементах сыпи, но отсутствуют в неизмененной коже. Фактором риска полиморфной экссудативной эритемы, индуцированной герпетической инфекцией, особенно рецидивирующей, является наличие лейкоцитарных антигенов B62, B35 и DR53. В большинстве случаев имеет место единственный эпизод полиморфной экссудативной эритемы, склонный к самоизлечению. Высыпания рецидивирующей эритемы, индуцированной герпетической инфекцией, обычно появляются спустя 10–14 дней от начала герпетических высыпаний. При каждом рецидиве они выглядят одинаково, но частота и продолжительность высыпаний от рецидива к рецидиву может меняться. Рецидивом эритемы у предрасположенных к ней больных сопровождается не каждый рецидив герпетической инфекции.

Патогенез полиморфной экссудативной эритемы остается неясным. По-видимому, она представляет собой специфичную для данного индивидуума реакцию клеточного иммунитета на антигенные стимулы, приводящую к повреждению кератиноцитов. Очевидно, гибель клеток эпидермиса и связанные с ней клинические проявления обусловлены цитокинами, которые выделяют активированные фагоциты и кератиноциты.

Макроскопическая и гистологическая картина высыпаний зависит от стадии развития и имеет важное *диагностическое* значение. На ранней стадии обычно наблюдается легкий межклеточный отек, редкие дискератотические кератиноциты, вакуолизация клеток базального слоя эпидермиса, периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация с отеком в верхнем слое дермы. Для более зрелых элементов высыпаний характерны усиление этих изменений, лимфоцитарный экзоцитоз, интенсивная периваскулярная и интерстициальная мононуклеарная инфильтрация в отсутствие значительного количества эозинофилов и нейтрофилов в верхней трети дермы. В тяжелых случаях наступает некроз всех слоев эпидермиса.

Лечение полиморфной экссудативной эритемы симптоматическое. Смягчающие кожу средства местно, антигистаминные средства и НПВС внутрь или парентерально облегчают неприятные ощущения, но на течение заболевания не влияют. Контролируемых проспективных исследований эффективности кортикостероидов при полиморфной экссудативной эритеме не проводилось. Можно предположить, что они не только неэффективны, но и способствуют активизации герпетической инфекции и рецидивированию полиморфной экссудативной эритемы и даже учащению ее эпизодов. Противоположное действие оказывает профилактическое применение ацикловира внутрь на протяжении 6 мес., предотвращающее рецидивы герпетической инфекции и провоцируемые ими рецидивы полиморфной экссудативной эритеме. После прекращения приема ацикловира рецидивы обоих заболеваний возобновляются, но становятся реже и легче.

Синдром Стивенса–Джонсона. При синдроме Стивенса–Джонсона на коже появляются эритематозные пятна, в центре которых быстро развивается некроз с образованием везикул, пузырей и обширной эрозированной поверхности на лице, туловище и конечностях. Высыпания более распространенные, чем при полиморфной токсической эритеме, в них вовлекается слизистая оболочка двух органов и более — глаз, рта, верхних дыхательных путей, пищевода, ЖКТ, прямой кишки, половых органов с первыми симптомами часто в виде жжения, отека и гиперемии губ и слизистой оболочки щек. Затем образуются пузыри, эрозии и кровянистые корки. Иногда высыпаниям предшествуют гриппоподобные явления со стороны верхних дыхательных путей. Эрозии слизистой оболочки часто очень болезненны, кожные пора-

жения, в отличие от таковых при синдроме Лайелла, почти или совсем безболезненны. Возможны такие тяжелые осложнения, как язвенный кератит, передний увеит, панофтальмит, бронхит, пневмония, миокардит, гепатит, энтероколит, полиартрит, гематурия и почечная недостаточность вследствие острого канальцевого некроза. Обширные эрозии и обильные пузыри вызывают значительную кровопотерю, увеличивают скрытую потерю воды, часто инфицируются и осложняются сепсисом. Новые высыпания появляются волнами. Полное заживление наступает через 4–6 нед. и может сопровождаться образованием рубцов роговицы, нарушающих зрение, стриктуры пищевода, бронхов, влагалища, мочеиспускательного канала, заднего прохода. Неспецифические изменения лабораторных показателей при синдроме Стивенса–Джонсона включают лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение активности печеночных аминотрансфераз и снижение уровня альбумина. Наиболее тяжелый вариант заболеваний данного спектра — синдром Лайелла (*токсический эпидермальный некролиз*). Он сопровождается выраженным токсикозом, обширным некрозом слизистой оболочки и некрозом более 30% поверхности кожи.

Наиболее доказана связь с синдромом Стивенса–Джонсона микоплазменной инфекции. *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживается при нем в элементах высыпаний. Лекарственные средства, в частности сульфаниламиды, НПВС (производные бутазона и пиразолона, ибупрофен, пироксикам, салицилаты) и противосудорожные (фенитоин), — наиболее распространенные причины синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла (бокс 364.1).

Лечение синдрома Стивенса–Джонсона симптоматическое. Лекарственное средство, которое могло быть его причиной, немедленно отменяют. Необходима консультация офтальмолога, так как возможно образование рубцов роговицы, приводящих к ухудшению зрения. При поражении слизистой оболочки рта назначают полоскание и смазывание глицерином. Необходимо тщательно следить за состоянием слизистой оболочки влагалища и лечить ее эрозии во избежание стриктуры или сращения. Для облегчения болезненных ощущений используют местные анестетики (дифенгидрамин, диклонин, вязкий раствор лидокаина). Их, в частности, накладывают на эрозии слизистой оболочки полости рта перед едой. Эрозированные участки кожи очищают, накладывая влажные повязки с изотоническим раствором натрия хлорида или жидкостью Бурова. При осложнении бактериальной инфекцией показана соответствующая антибактериальная терапия. Лечение проводится в условиях отделения интенсивной терапии, так как требует внутривенного введения жидкости, зондового или парентерального питания, приме-

◆ **Бокс 364.1.** Возможные причины полиморфной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса–Джонсона и синдрома Лайелла (токсического эпидермального некролиза)

Патогенные микроорганизмы
- ВПГ типов 1 и 2*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Стрептококки группы А
- Вирус гепатита В
- Вирус Эпштейна–Барр
- *Francisella tularensis*
- *Yersinia spp.*
- Энтеровирусы
- *Histoplasma spp.*
- *Coccidioides spp.*

Злокачественные новообразования
- Лейкоз
- Лимфома

Антибактериальные препараты
- Пенициллины
- Сульфаниламиды
- Изониазид
- Тетрациклины
- Цефалоспорины
- Хинолоны

Противосудорожные средства
- Фенитоин
- Фенобарбитал
- Карбамазепин
- Ламотригин
- Вальпроевая кислота

Другое
- Лучевая терапия
- Каптоприл
- Этопозид
- НПВС
- Аспирин
- Воздействие солнечного света
- Беременность
- Аллопуринол

* Рецидивирующая полиморфная экссудативная эритема. Прием лекарственного средства за 1–3 нед. до заболевания.

нения прокладок из овчины или воздушно-водяного матраца, ежедневных влажных повязок с изотоническим раствором натрия хлорида или жидкостью Бурова и повязок из парафинированной марли или гидрогеля на эрозированные участки кожи, повязок с изотоническим раствором натрия хлорида на веки, губы, нос, применения обезболивающих средств, иногда — постановки мочевого катетера. Для предотвращения отдаленных последствий крайне важна настороженность в отношении первых признаков инфекции и поражения глаз. Поскольку инфекция является главной причиной смерти, при инфицировании кожных поражений, инфекции мочевых путей и подозрении на бактериемию показана системная бактериальная терапия, но профилактическое применение антибактериальных препаратов не рекомендуется. При тяжелом синдроме Стивенса–Джонсона иногда считают целесообразной кортикостероидную терапию, но контролируемых проспективных исследований ее эффективности пока не опубликовано и большинство экспертов высказываются против ее применения, так как, по некоторым данным, она повышает частоту инфекционных осложнений и летальность от сепсиса. Используют внутривенное введение иммуноглобулина, но эффективность его не исследовалась.

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз)

Эпидемиология и этиология. Патогенез синдрома Лайелла точно не установлен. Очевидно, в его основе гиперергическая воспалительная реакция, повреждающая преимущественно базальный слой эпидермиса. Повреждение эпидермиса наступает в результате Fas-опосредованного апоптоза кератиноцитов, пусковые факторы которого те же, что и синдрома Стивенса–Джонсона, в основном лекарственные средства (сульфаниламиды, амоксициллин, фенобарбитал, гидантоин, производные бутазона, аллопуринол). Диагностические критерии синдрома Лайелла: 1) распространенные высыпания пузырей, кореподобная сыпь или сливная эритема с болезненностью кожи; 2) отсутствие мишеневидных элементов; 3) внезапное начало и генерализация высыпаний за 24–48 ч; 4) гистологически — некроз всех слоев эпидермиса при минимальной инфильтрации дермы или ее отсутствии. На основании этих критериев синдром Лайелла рассматривается как особое заболевание, отличное от полиморфной экссудативной эритемы. Однако некоторые эксперты полагают, что он является наиболее тяжелой формой полиморфной экссудативной эритемы. У детей до 6 мес. синдром Лайелла встречается исключительно редко. Известно только 3 достоверных случая.

Клинические проявления. Продромальные явления включают лихорадку, недомогание, местную болезненность кожи, распространенную эритему. Воспалительные изменения век, конъюнктивы, слизистой оболочки полости рта и половых органов могут предшествовать поражению кожи. Наблюдаются вялые пузыри на коже, но они не главное в клинической картине. Характерно слущивание эпидермиса по всей толще на большом протяжении. *Симптом Никольского* — слущивание эпидермиса при легком потирании — наблюдается только в зонах эритемы. Поражение конъюнктивы и слизистой оболочки полости рта обычно менее тяжелое, чем при синдроме Стивенса–Джонсона. Заживление занимает не менее 14 дней. Рубцы роговицы могут привести к ее помутнению. Высыпания неуклонно прогрессируют, приводят к тяжелому обезвоживанию, нарушению электролитного баланса, шоку, осложняются местной инфекцией и септицемией. Часто сходят ногти и выпадают волосы. Поздние осложнения включают нарушения пигментации кожи, стойкие изменения глаз (отсутствие образования слез, рубцы конъюнктивы, выпадение ресниц), стриктуры слизистой оболочки. В дифференциальный диагноз входят стафилококковый синдром ошпаренной кожи, при котором пузыри располагаются интраэпидермально, РТПХ, химический ожог, лекарственная сыпь, пузырчатка.

Синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам — мультисистемная реакция, которая развивается в сроки от 4 нед. до 3 мес. от начала приема фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или примидона. Высыпания на коже и слизистой оболочке идентичны таковым при полиморфной токсической эритеме, синдроме Стивенса–Джонсона или синдроме Лайелла, но они обычно сопровождаются лихорадкой, гепатитом, эозинофилией и лейкоцитозом.

Лечение. Критически важно установить этиологический фактор: если им является лекарственное средство, его применение должно быть немедленно прекращено. Лечение ведут по тем же принципам, что и лечение тяжелых ожогов, поэтому больного лучше всего поместить в ожоговое отделение. Ему

обеспечивают строгую изоляцию в асептических условиях, тщательное восполнение потери воды и электролитов, помещают на воздушно-водяной матрац, ежедневно берут пробы для бактериологического исследования. При симптомах инфицирования или подозрении на него показана системная антибактериальная терапия. Уход за кожей состоит в очистке изотоническим раствором натрия хлорида или жидкостью Бурова и наложении мупироциновой мази. Биологические повязки и повязки с гидрогелем уменьшают боль и потерю жидкости. Для обезболивания часто приходится применять наркотические анальгетики. Уход за слизистой оболочкой полости рта и глаз в основном такой же, как при полиморфной экссудативной эритеме. Благоприятное действие раннего применения больших доз кортикостероидов не доказано. В небольших неконтролируемых исследованиях получены данные о благоприятном влиянии пульс-терапии метилпреднизолоном, изолированной или в сочетании с ВВИГ.

Буллезный эпидермолиз. Это неоднородная группа врожденных, наследственных буллезных дерматозов, различных по тяжести и прогнозу, клинической и гистологической картине, типу наследования (табл. 364.2), для которых характерны пузыри на местах травматизации кожи и усиленное их образования при высокой температуре окружающего воздуха. Эти дерматозы делят на три основные подгруппы: простой, пограничный и дистрофический буллезный эпидермолиз.

Простой буллезный эпидермолиз. Аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, не приводящее к образованию рубцов. Дефект при простом буллезном эпидермолизе всех типов локализуется в центральном α-витке кератина 5 или кератина 14, которые составляют промежуточные нити базальных кератиноцитов. Гены кератина 5 и кератина 14 локализуются соответственно на хромосомах 17 (17q) и 12 (12q). Интраэпидермальные пузыри образуются вследствие цитолиза в базальном слое эпидермиса.

Обычно пузыри имеются при рождении или появляются в первый месяц жизни. Их излюбленная локализация — кисти, стопы, локти, колени, голени, волосистая часть головы. Слизистая оболочка полости рта поражается слабо. Дистрофия ногтей встречается редко. После схождения ногтевые пластинки восстанавливаются. Зубы не изменены. При заживлении пузырей рубцы и милиум почти или совсем не образуются. Основное осложнение — инфекция. С возрастом склонность к образованию пузырей уменьшается. Отдаленный прогноз благоприятный. Пузыри дренируют пункцией, не снимая их покрышки, чтобы защитить подлежащие слои кожи. Эрозии покрывают полупроницаемой

Таблица 364.2

Типы буллезного эпидермолиза

Тип буллезного эпидермолиза	Преобладающий тип наследования	Уровень места образования пузырей	Характеристика
Простой (эпидермолитический)	Аутосомно-доминантный	Поверхностный; базальный; над гемидесмосомами	Обычно проявляется с рождения; поражение кистей и стоп; иезначительное поражение слизистой оболочки; отсутствие рубцов; дефекты кератина 5 или 14 базальных кератиноцитов
Пограничный (летальный)	Аутосомно-рецессивный	Прозрачная пластинка, между антигеном буллезного пемфигоида и ламинином; редкость или отсутствие гемидесмосом	Поражение врожденное, локализованное или прогрессирующее; заживление с образованием рубцов; атрезия привратника; поражение слизистой оболочки; дисплазия зубов; схождение ногтей; дефекты белков, связанных с базальной мембраной, например ламинина 5, антигена буллезного пемфигоида 2, интегрина $\alpha_6\beta_4$
Рецессивный дистрофический (дермолитический)	Аутосомно-рецессивный	Глубоко в дерме ниже плотной пластинки; чрезмерное образование аномального коллагена дермы; отсутствие удерживающих нитей	Поражение врожденное, рубцы в виде перчаток и носков, значительные деформации; поражение слизистой оболочки со стриктурой пищевода или перфорацией ЖКТ; течение различное; риск быстро прогрессирующего плоскоклеточного рака кожи, языка, пищевода; дефекты коллагена типа VII
Доминантный дистрофический (дермолитический)	Аутосомно-доминантный	Глубоко в дерме ниже плотной пластинки, ниже слоя коллагена типа IV; удерживающие нити редкие	Поражение врожденное, гиперкератотические изменения; тяжесть вариабельна; риск плоскоклеточного рака; дефекты коллагена типа VII

повязкой. При инфицировании применяют мупироцин местно. Показано генетическое консультирование семьи больного.

Ограниченный *простой буллезный эпидермолиз кистей и стоп* (тип Вебера–Коккейна) обычно проявляется, когда ребенок начинает ходить, но может начаться и значительно позднее, в пубертатном или юношеском возрасте, когда подростки начинают носить тесную обувь и чаще травмируют стопы. Обычно пузыри образуются только на кистях и стопах, реже на других участках кожи, в частности на разгибательной поверхности рук и голеней. При незначительном высыпании пузыри не причиняют больших неудобств, при обильном — препятствуют нормальному образу жизни. *Генерализованный простой буллезный эпидермолиз* (тип Кебнера) характеризуется образованием пузырей в грудном возрасте на затылке, спине и ногах, а в последующие годы — на кистях, стопах и местах, подвергающихся трению. Для *герпетиформного варианта простого буллезного эпидермолиза* (*типа Dowling-Meara*) характерно образование пузырей группами. В грудном возрасте высыпания пузырей обильны и обширны, сопровождаются поражением слизистой оболочки, схождением ногтей, образованием милиум, легкими изменениями пигментации кожи, но без формирования рубцов. После первых месяцев жизни высокая температура окружающего воздуха не усиливает образования пузырей. Наблюдается гиперкератоз и гипергидроз ладоней и подошв. С возрастом проявления заболевания ослабевают.

Пограничный буллезный эпидермолиз. *Летальный буллезный эпидермолиз* (тип Херлитца) — аутосомно-рецессивно наследуемое смертельное заболевание, сопровождающееся грубым обезображиванием и инвалидизацией. Пузыри при нем обычно обнаруживаются уже при рождении или появляются в периоде новорожденности. Их излюбленная локализация — периоральная область, волосистая часть головы, ноги, промежность, грудная клетка. В отличие от буллезного эпидермолиза другого типа, кисти и стопы поражаются относительно мало, за исключением дистальных фаланг пальцев и ногтевого ложа, которые подвергаются дистрофии и необратимо утрачиваются. Данный тип сопровождается тяжелым поражением слизистой оболочки. Во многих случаях (хотя и реже, чем при тяжелом рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе) имеются изъязвления слизистой оболочки дыхательных и мочевых путей, ЖКТ. Заживление эрозированных участков кожи, особенно при генерализованном (Херлитца) варианте происходит медленно, с образованием вегетирующих грануляций. Длительно сохраняющиеся эрозированные мокнущие бляшки являются воротами инфекции, которая часто приводит к смерти от септицемии. В местах повторного высыпания пузырей происходит легкая атрофия кожи. Наблюдаются аномалии числа и строения зубов и их ранняя утрата из-за тяжелого кариеса. Почти всегда имеет место задержка роста и не поддающаяся лечению анемия. Большинство больных умирает, не дожив до 3 лет, от инфекции, кахексии и гемодинамических расстройств.

При световой микроскопии в биоптатах обнаруживаются субэпидермальные пузыри, при электронной — расслоение прозрачной пластинки между цитоплазматическими мембранами клеток базального слоя эпидермиса и базальной мембраной, отсутствие или резкое уменьшение количества удерживающих нитей и ламинина 5. Причина пограничного буллезного эпидермолиза — мутация генов, кодирующих белки области базальной мембраны, обеспечивающие прикрепление кератиноцитов к плотной пластинке (lamina densa), в частности, ламинина 5 — гликопротеида, компонента удерживающих нитей под гемидесмосомами. У больных с сопутствующим стенозом привратника описаны также дефекты других компонентов гемидесмосом — антигена 2 буллезного пемфигоида и интегрина $\alpha_6\beta_4$. Отсутствие ламинина в амниотических клетках — пренатальный маркер пограничного буллезного эпидермолиза типа Херлитца.

Генерализованный атрофический доброкачественный буллезный эпидермолиз — более легкий вариант с аутосомно-рецессивным наследованием, при котором пузыри обнаруживаются с рождения и заживают без образования рубцов. Его гистологическая картина не отличается от таковой при буллезном эпидермолизе типа Херлитца. До 2–3-летнего возраста провести дифференциальный диагноз с ним невозможно. Отличительная черта генерализованного атрофического доброкачественного буллезного эпидермолиза — очаговая алопеция с выраженной атрофией кожи волосистой части головы. На рост и продолжительность жизни этот вариант буллезного эпидермолиза не влияет. Причина его — мутации коллагена типа XVII (антигена буллезного пемфигоида 180).

Лечение симптоматическое: достаточно калорийное питание с дотацией железа, немедленное лечение инфекционных осложнений, переливания эритроцитной массы при неэффективности препаратов железа и эритропоэтина в лечении анемии. Благоприятное действие оказывает трансплантация искусственной кожи, созданной биотехнологическими методами из человеческих кератиноцитов и фибробластов.

Дистрофический буллезный эпидермолиз. Иногда *доминантно наследуемый буллезный эпидермолиз* встречается как спорадический, хотя во многих семьях четко прослеживается аутосомно-доминантное наследование. Все формы дистрофического буллезного эпидермолиза обусловлены мутацией гена коллагена типа VII, основного компонента удерживающих нитей, которые обеспечивают прикрепление базальной мембраны с покрывающим ее эпидермисом к подлежащей дерме. Тяжесть фенотипических проявлений зависит от типа и локализации мутации. Пузыри обнаруживаются уже при рождении, но высыпания обычно ограничиваются кистями, стопами и крестцовой областью. Пузыри быстро заживают с образованием мягких морщинистых рубцов и милиум и изменением пигментации. Состояние здоровья в целом остается удовлетворительным. Поражение кожи обычно нетяжелое. На рост и развитие оно не влияет, возможности ребенка ограничивает мало. Слизистая оболочка поражается незначительно, но часто утрачиваются ногти.

Вариант Коккейна–Турена — доминантно наследуемый дистрофический буллезный эпидермолиз, проявляющийся в грудном или преддошкольном возрасте. Пузыри располагаются, главным образом, на конечностях, хотя иногда наблюдается и распространенное высыпание. *Белопапулоидный врожденный буллезный эпидермолиз Пазини* — вариант буллезного эпидермолиза, который проявляется в подростковом возрасте высыпанием пузырей, распространенным, но с преобладанием на кистях, стопах, локтях и коленях, и белесоватыми папулами на туловище. Преходящие высыпания пузырей в период новорожденности отмечаются только при редком спонтанно исчезающем дистрофическом буллезном эпидермолизе, наследуемом, как правило, аутосомно-доминантно. Высыпание пузырей, склонное к генерализации, наблюдается при нем с рождения, но спонтанно прекращается в возрасте 1–2 года. Одновременно с разрешением высыпаний исчезают иммунохимически выявляемые нарушения распределения коллагена типа VII. При всех вариантах пузыри образуются субэпидермально — отслойка эпидермиса происходит ниже базальной мембраны. Электронная микроскопия выявляет уменьшение количества и аномалии строения удерживающих нитей, основным компонентом которых является коллаген типа VII по всей поверхности коже при варианте Пазини или только в местах излюбленной локализации пузырей при варианте Коккейна–Турена. Очевидно, дистрофический буллезный эпидермолиз связан с мутацией гена коллагена типа VII, располагающегося на коротком плече хромосомы 3.

Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз, по-видимому, оказывает наибольшее инвалидизирующее действие, хотя тяжесть его колеблется в значительных пределах. В одних случаях пузыри, рубцы и милиум располагаются преимущественно на кистях, стопах, локтях и коленях, в других — наблюдается распространенное высыпание пузырей и образование эрозий уже с рождения, резко затрудняющих уход и вскармливание. Часто страдает слизистая оболочка, что влечет за собой недоедание даже у детей старше 1 года и отставание в росте. На протяжении детских лет происходит инвалидизация вследствие эрозий и стриктур пищевода, рубцов слизистой оболочки полости рта, сгибательной контрактуры суставов в результате рубцевания покрывающей их кожи, сращений пальцев (рис. 364.1) и рака кожи. Пузыри образуются субэпидермально, под базальной мембраной, где отсутствуют удерживающие нити.

Хотя с возрастом кожа становится менее чувствительной к травме, в целом прогноз остается неблагоприятным из-за прогрессирующих стойких деформаций. Необходимо избегать травматизации слизистой оболочки полости рта и пищевода пищей. При рубцовой деформации пищевода может потребоваться полужидкая диета и бужирование, при обструкции — иссечение стриктур или создание искусственного пищевода путем перемещения толстой кишки. При тяжелом поражении слизистой оболочки полости рта и пищевода возникает необходимость в специальных приспособлениях для питания, например гастростомии с пуговичным зондом. Улучшают общее состояние и расширяют возможности больных непрерывное лечение анемии препаратами железа, антибактериальная терапия инфекционных осложнений (частой при-



Рис. 364.1. Деформация кистей рук по типу перчаток при рецессивном дистрофическом буллезном эпидермолизе

чины смерти), рассечение сращений пальцев по мере их образования. Благоприятное действие оказывает пересадка искусственной кожи, созданной биотехнологическими методами из кератиноцитов и фибробластов.

Пузырчатка. У детей встречаются обыкновенная и листовидная пузырчатка.

Обыкновенная пузырчатка. Обычно первым и на протяжении недель и месяцев единственным проявлением заболевания бывают болезненные эрозии на слизистой оболочке полости рта. Затем без предшествующей эритемы на коже появляются крупные дряблые пузыри с преимущественной локализацией на лице, туловище, местах давления, в паховой и подмышечной областях. Имеется симптом Никольского. Пузыри лопаются с образованием расширяющейся болезненной мокнущей поверхности, почти не склонной к заживлению. Если оно все же происходит, рубцы не образуются, но часто остается гиперпигментация. Пузырчатку с образованием на месте лопнувших пузырей, особенно в складках кожи, гранулематозной поверхности с вегетациями и дурным запахом называют вегетирующей.

Биопсия (лучше маленького свежего пузыря) определяет его супрабазальную (интраэпидермальную) локализацию и акантолиз, вследствие которого пузырь содержит свободные, утратившие контакт друг с другом эпидермальные клетки. Практически во всех случаях прямое иммунофлюоресцентное исследование выявляет присутствие антител IgG к межклеточному веществу эпидермиса как в пораженной, так и в неизмененной коже (см. табл. 355.1). Титр этих антител в сыворотке соответствует, в большинстве случаев, тяжести заболевания. Его изменения при многократном определении имеют прогностическое значение. Антитела оказывают повреждающее действие. Они направлены против гликопротеида с молекулярной массой 130 кДа, известного как десмоглеин III и образующего комплекс с плакоглобином, бляшечным белком десмосом. Десмоглеины составляют подсемейство клеточных адгезивных молекул кадгерина.

Неонатальная обыкновенная пузырчатка возникает внутриутробно вследствие перехода через плаценту антител при активной обыкновенной пузырчатке у матери, но иногда на фоне ремиссии заболевания. Чем выше титр специфических антител и клиническая активность пузырчатки у матери, тем вероятнее неблагоприятный исход вплоть до антенатальной гибели плода.

Дифференциальный диагноз включает полиморфную экссудативную эритему, буллезный пемфигоид, синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла. Поскольку заболевание быстро приводит к нарастающему ухудшению состояния, истощению и смерти, жизненно важна своевременная диагностика. Обыкновенная пузырчатка хорошо поддается системной кортикостероидной терапии большими дозами. Эффективны также азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат и препараты золота.

Листовидная пузырчатка. Очень редкое заболевание с образованием интраэпителиальных пузырей на уровне более высоком, чем супрабазальный при обыкновенной пузырчатке. Поверхностные пузыри быстро лопаются, оставляя эрозии с венчиком гиперемии, корками и шелушением при заживлении. Наблюдается симптом Никольского. Очаговые высыпания располагаются на волосистой части головы, лице, шее, верхней части туловища. Слизистая оболочка почти или совсем не поражается. Высыпания нередко сопровождаются зудом, жжением, болезненностью. Генерализованные вы-

сыпания напоминают эксфолиативный дерматит или какой-либо хронический дерматоз с буллезными высыпаниями, ограниченные высыпания эритематозных бляшек — себорейный дерматит, псориаз, импетиго, экзему, красную волчанку. Течение разнообразно, но в целом более доброкачественно, чем обычной пузырчатки. Бразильская пузырчатка (Fogo selvagem), эндемичная для некоторых районов Бразилии, клинически, гистологически и иммунологически от листовидной пузырчатки не отличается.

Для листовидной пузырчатки характерны интраэпидермальные акантолитические пузыри в верхних слоях эпидермиса, из-за чего для биопсии надо выбирать свежий пузырь. Фиксированные и циркулирующие антитела к межклеточному веществу связываются с 50-кДа частью 160-кДа десмосомного гликопротеида, десмоглеина I (см. табл. 355.1). Системная кортикостероидная терапия обычно приводит к длительной ремиссии. Иногда бывает достаточно дапсона и местной кортикостероидной терапии.

Буллезный пемфигоид. Это заболевание, которое у детей встречается редко, но о нем следует помнить, проводя дифференциальную диагностику хронических буллезных дерматозов.

Клинические проявления. Буллезные высыпания появляются волнами на неизмененной коже или эритематозном либо уртикарном основании. Излюбленная локализация пузырей — сгибательная поверхность конечности, подмышечная и паховая области, центральная часть живота. У грудных детей ладони, подошвы и лицо поражается чаще, чем после 1 года. Пузыри разнообразные по размеру, напряженные, с серозным содержимым, которое может становиться мутным или геморрагическим. Поражение слизистой оболочки полости рта встречается реже (50% случаев) и бывает менее тяжелым, чем при обыкновенной пузырчатке. У детей оно наблюдается чаще, чем у взрослых. Высыпания сопровождаются жжением, зудом, отеком подкожной клетчатки, но эти симптомы не главные в клинической картине.

Диагноз и дифференциальная диагностика. Для биопсии следует выбирать свежий пузырь на эритематозном основании. Гистологическое исследование обнаруживает субэпидермальную локализацию пузыря и воспалительную инфильтрацию дермы, преимущественно эозинофильную. При прямом иммунофлюоресцентном окрашивании срезов определяются полоски иммуноглобулинов (обычно IgG) и компонента комплемента C3 в области базальной мембраны (см. табл. 355.1). Непрямое иммунофлюоресцентное исследование сыворотки приблизительно в 70% случаев выявляет антитела IgG к базальной мембране, однако соответствия между их титром и течением заболевания нет. Дифференциальный диагноз включает полиморфную экссудативную эритему с буллезными высыпаниями, пузырчатку, линейный IgA-дерматоз, буллезную лекарственную сыпь, герпетиформный дерматит, герпес кожи и слизистой оболочки, буллезное импетиго и требует гистологического, иммунофлюоресцентного и бактериологического исследований. Крупные напряженные пузыри буллезного пемфигоида, как правило, нетрудно отличить от мелких дряблых пузырей обыкновенной пузырчатки. Антитела при буллезном пемфигоиде направлены главным образом против белков с молекулярной массой 230 и 180 кДа. Первый входит в состав гемидесмосом, в то время как белок с молекулярной массой 180 кДа — в состав как гемидесмосом, так и верхней прозрачной пластинки. Он представляет собой трансмембранный коллагеновый белок.

Лечение. Буллезный пемфигоид хорошо поддается лечению кортикостероидами местно или системно и их сочетанием с азатиоприном, сульфапиридином или дапсоном. Клобетазол местно оказывает благоприятное действие при минимальном побочном. В конце концов наступает стойкая ремиссия.

Герпетиформный дерматит. Наиболее часто встречается в возрасте 2–7 лет. Для него характерны симметричные сгруппированные высыпания мелких напряженных везикул и папул с зудом и жжением. Одновременно наблюдаются эритема, уртикарные элементы, пузыри. Излюбленная локализация высыпаний — локти, колени, плечи, ягодицы и волосистая часть головы. Слизистые оболочки обычно не поражаются. На ладонях и подошвах встречаются геморрагические элементы. При сильном зуде прежде всего обращают на себя внимание экскориации.

Этиология. Как и целиакия, герпетиформный дерматит тесно связан с геном HLA-DQ на хромосоме 6.

По-видимому, с антителами IgA к эндомизиальному антигену трансглутаминазе (тканевой, эпидермальной) связано как расстройство пищевари-

ния, так и поражение кожи. Это не доказано, однако связь с глютеновой энтеропатией прослеживается в 75–90% случаев герпетиформного дерматита, в остальных обнаруживается при нагрузке глютеном (см. т. 4, п. 421.8). В биоптатах субэпидермальные пузыри, содержащие преимущественно нейтрофилы, располагаются в сосочковом слое дермы. На верхушках сосочков неизмененной и окружающей элементы высыпаний кожи при иммунофлюоресцентных исследованиях обнаруживаются IgA и C3 под плотной пластинкой на границе эпидермиса и дермы. В сыворотке крови часто выявляются иммунные комплексы и аутоиммунные антитела, что указывает на роль иммунных механизмов в патогенезе заболевания, так же, как и наличие приблизительно у 85% больных HLA-B8. Антитела к эндомизию гладких мышц обнаруживаются у 70% с герпетиформным дерматитом, сочетающимся с глютеновой энтеропатией. Титр антител соответствует тяжести энтеропатии. При переводе больных на безглютеновую диету он быстро падает. Фактором риска глютеновой энтеропатии и герпетиформного дерматита у генетически предрасположенных к ним лиц является инфекция, вызванными аденовирусами типов 12 и 40.

Лечение. Герпетиформный дерматит может имитировать другой хронический дерматоз с буллезными высыпаниями и напоминать чесотку, папулезную крапивницу, укус насекомых, контактный дерматит и папулезную экзему. Наиболее эффективен сульфапиридин или дапсон внутрь. Они сразу уменьшают зуд, но использовать их следует осторожно из-за риска опасного побочного действия. Приносят облегчение и местные противозудные средства. Для диагностики глютеновой энтеропатии показана биопсия тонкой кишки, так как герпетиформный дерматит часто предшествует нарушению всасывания. Энтеропатия уступает безглютеновой диете быстрее кожных высыпаний.

Линейный IgA-дерматоз (хронический детский буллезный дерматоз). Этот редкий дерматоз встречается преимущественно в первом 10-летии жизни, особенно в дошкольном возрасте. Высыпания состоят из крупных напряженных пузырей с прозрачным или геморрагическим содержимым на неизмененном или уртикарном основании. Излюбленная их локализация — половые органы и ягодицы, периоральная область, волосистая часть головы. Колбасовидные пузыри могут располагаться кольцами или розетками вокруг центральной



Рис. 364.2. Розеткообразное расположение пузырей вокруг центральной корки, характерное для линейного IgA-дерматоза (хронического детского буллезного дерматоза)

корки (рис. 364.2). На обширных участках кожи появляются эритематозные папулы со спирально свернутыми краями, окруженные пузырями с целой покрышкой. Зуд бывает не всегда, но иногда очень интенсивен. Общие симптомы отсутствуют, так же как глютеновая энтеропатия, но выявляется четкая связь с HLA-B8.

Этиология неизвестна. Субэпидермальные пузыри сопровождаются смешанной воспалительной инфильтрацией. На вершинах сосочков дермы обнаруживаются нейтрофильные инфильтраты, как при герпетиформном дерматите, или эозинофильные, как при буллезном пемфигоиде, поэтому для уточнения диагноза требуется прямое иммунофлюоресцентное исследование, которое выявляет линейные отложения IgA и иногда C3 на границе эпидермиса и дермы в местах пузырей и вокруг них (см. табл. 355.1). Непрямое иммунофлюоресцентное исследование иногда выявляет антитела в сыворотке крови. Иммуноэлектронная микроскопия показывает, что антитела направлены против плотной подпластинки (sublamina densa), а иногда, кроме того, против прозрачной пластинки. Антиген линейного IgA-буллезного дерматоза имеет

молекулярную массу 120 кДа. Гистологическое и иммунофлюоресцентное исследования позволяют провести дифференциальный диагноз с пузырчаткой, буллезным пемфигоидом, герпетиформным дерматитом и полиморфной экссудативной эритемой. Чтобы отличить от буллезного импетиго, сходного по начальным проявлениям, достаточно микроскопии окрашенного мазка и посева содержимого пузыря. В отличие от буллезного эпидермолиза отсутствует склонность к образованию пузырей в ответ на травмирование кожи.

Лечение. Во многих случаях эффективен сульфапиридин или дапсон внутрь. При лечении сульфапиридином необходимо поддерживать достаточный диурез и щелочную реакцию мочи во избежание отложения кристаллов препарата в паренхиме почек и регулярно проводить гематологические и биохимические исследования, чтобы не пропустить побочного действия. При неэффективности каждого из указанных препаратов по отдельности благоприятное действие может оказать их сочетание или кортикостероидная терапия. Обычная длительность заболевания 2–4 года. Иногда оно бывает более длительным или рецидивирующим, но отдаленных последствий не оставляет.

Литература

Assier H., Bastuji-Garin S., Revuz J. et al. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol 1995; 131: 539.

Becker D. S. Toxic epidermal necrolysis. Lancet 1998; 351: 1417.

Christiano A. M., Uitto J. Molecular complexity of the cutaneous basement membrane zone. Exp Dermatol 1996; 5: 1.

Cote B., Wechsler J., Bastuji-Garin S. et al. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 1995; 131: 1268.

Falabella A. F., Valencia I. C., Eaglstein W. H. et al. Tissue-engineered skin (Apligraf) in the healing of patients with epidermolysis bullosa wounds. Arch Dermatol 2000; 136: 1225–30.

Fine J. D. Management of acquired bullous skin diseases. N Engl J Med 1995; 333: 1475.

Fridge J. L., Vichinsky E. P. Correction of the anemia of epidermolysis bullosa with intravenous iron and erythropofetin. J Pediatr 1998; 132: 871.

Garcia-Doval I., LeCleach L., Bocquet H. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome. Arch Dermatol 2000; 136: 323–7.

Jiang Q. I., Izakovic J., Zenker M. et al. Treatment of two patients with Herlitz junctional epidermolysis bullosa with artificial skin bioequivalents. J Pediatr 2002; 141: 553–9.

Joly P., Roujeau J. C., Benichou J. et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med 2002; 346: 321–7.

Kakourou T., Klontza D., Soteropoubu F. et al. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. Eur J Pediatr 1997; 156: 90.

Morici M. V., Galen W. K., Shetty A. K. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. J Rheumatol 2000; 27: 2494–7.

Nakano A., Pulkkinen L., Murrell D. et al. Epidermolysis bullosa with congenital pyloric atresia: Novel mutations in the β54 integrin gene (ITGB4) and geno-type/phenotype correlations. Pediatr Res 2001; 49: 618–26.

Nemeth A. J., Klein A. D., Gould E. W. et al. Childhood bullous pemphigoid: Clinical and immunologic features, treatment, and prognosis. Arch Dermatol 1991; 127: 378.

Paller A. S. The genetic basis of hereditary blistering disorders. Curr Opin Pediatr 1996; 8: 367.

Rabinowitz L. G., Esterly N. B. Inflammatory bullous diseases in children. Dermatol Clin 1993; 11: 565.

Roujeau J. C., Kelly J. P., Naldi L. et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333: 1600.

Sahn E. E. Vesiculopustular lesions of neonates and infants. Curr Opin Pediatr 1994; 6: 442.

Sheridan R. L., Schulz J. T., Ryan C. M. et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 2002; 109: 74–8.

Spies M., Sanford A. P., Low J. F. A. et al. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 2001; 108: 1162–8.

Tay Y. K., Huff C., Weston W. L. Mycoplasma pneumonias infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). J Am Acad Dermatol 1996; 35: 757.

Weston W. L., Morelli J. G. Herpes simplex virus-associated erythema multiforme in prepubertal children. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 1014.

Глава 365
Экзематозные поражения

Для экземы характерны экссудация, лихенизация и зуд. Острые экзематозные поражения влажные, мокнущие, с микровезикулами в эпидермисе, при хронических, как правило, кожа утолщенная, су-

хая, шелушится, имеется усиление кожного рисунка (лихенизация), изменение пигментации. У детей встречается экзема многих типов. Преобладает среди них атопический дерматит (см. гл. 203), но довольно распространены и себорейный дерматит, простой и аллергический контактный дерматит, монетовидная экзема, дисгидротическая экзема. Различные зудящие дерматозы подвергаются экзематизации вследствие расчесов. При атопическом дерматите зуд усиливают такие факторы, как мыло, шерстяная одежда, холодный воздух, пищевые аллергены.

Диагностировав экзему, важно более точно определить ее тип, так как от этого зависит терапевтическая тактика. Сделать это помогают анамнез и наблюдение за течением заболевания и характером высыпаний. Гистологические изменения малоспецифичны. Для экзематозного дерматита любого типа характерен отек эпидермиса, известный как спонгиоз.

Контактный дерматит. Этот тип подразделяют на простой, вызванный неспецифическим повреждением кожи, и аллергический, в основе которого аллергическая реакция замедленного типа. У детей, особенно в первые годы жизни, чаще встречается простой контактный дерматит.

Простой контактный дерматит возникает вследствие длительного или многократного воздействия целого ряда веществ: слюна, сок цитрусовых, пенящиеся средства для ванн, моющие средства, абразивные материалы, резко щелочное мыло, патентованные медикаменты. Слюна, возможно, самый распространенный повреждающий фактор. Она вызывает контактный дерматит на лице и в складках шеи при слюнотечении у грудных и умственно отсталых детей и периоральный дерматит с четкими границами у детей более старшего возраста, имеющих привычку бессознательно облизывать губы при их сухости (рис. 365.1). Из экзогенных факторов самые распространенные — сок цитрусовых, патентованные медикаменты и пенящиеся средства для ванн. Последние могут вызывать резкий зуд. Причиной простого контактного дерматита бывает также скопление пота и влажность кожи при ношении закрытой обуви.

Клинически простой контактный дерматит неотличим от аллергического контактного и атопического дерматита. Дифференцировать их позволяет подробный анамнез и учет возраста ребенка и локализации поражения. Склонность к контактному дерматиту весьма индивидуальна. Некоторые дети настолько чувствительны к самым незначительным воздействиям, что определить этиологический фактор на основании анамнеза невозможно. Как правило, устранение повреждающего агента и кратковременное местное применение кортикостерои-

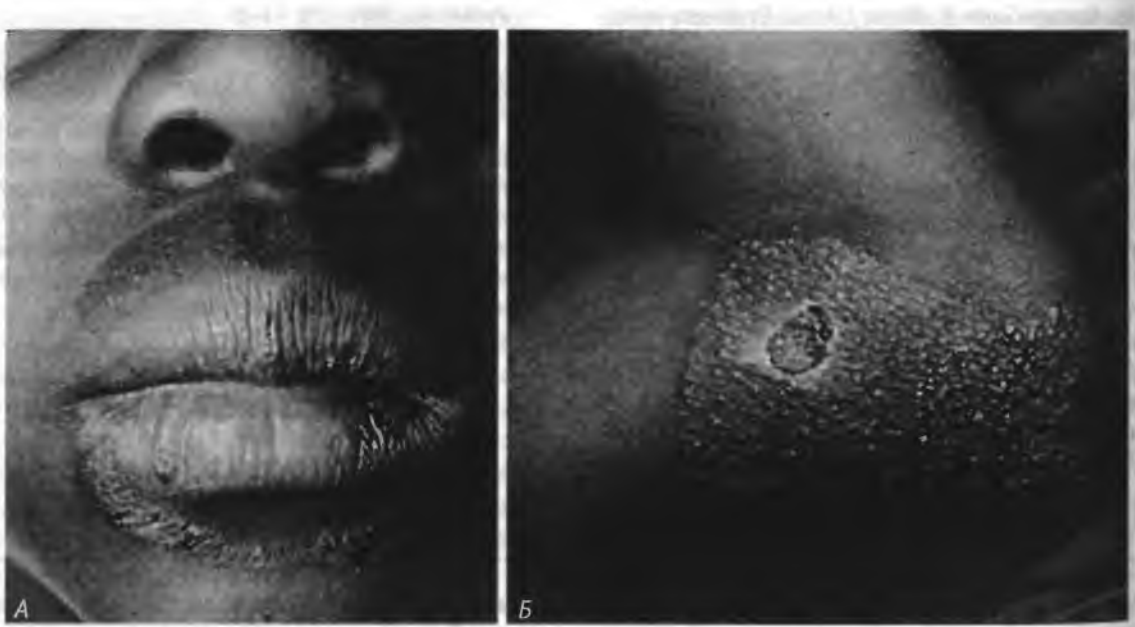


Рис. 365.1. Периоральный контактный дерматит вследствие облизывания губ (*А*). Аллергический контактный дерматит, вызванный аэрозолем тимеросала (мертиолата). Четкие прямоугольные очертания пораженного участка (*Б*)

дов приводит к выздоровлению. Важно объяснить ребенку и родителям, как избежать воздействия повреждающего агента.

Пеленочный дерматит можно рассматривать как прототип контактного дерматита. В ответ на постоянную влажность кожи, трение, мацерацию, длительный контакт с мочой, калом, остающимися в пеленках моющими средствами и препаратами для ухода за кожей на соответствующих участках кожи появляются эритема, шелушение, часто — высыпание папул, везикул или пузырей, трещины, эрозии. Высыпания бывают очаговыми или сливными. Бедренно-половые складки часто остаются непораженными. При длительном течении гипертрофированные широкие папулы и инфильтративные узлы могут имитировать сифилитические высыпания. Часто присоединяется бактериальная или кандидозная инфекция. При резком воспалении ребенок становится беспокойным, так как испытывает болезненные ощущения. При стойком и не поддающемся общепринятому лечению дерматите, проводя дифференциальную диагностику надо иметь в виду аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, кандидоз, атопический дерматит и такие редкие заболевании, как гистиоцитоз X (клеток Лангерганса) и энтеропатический акродерматит.

В большинстве случаев пеленочный дерматит уступает простым терапевтическим средствам. Однако некоторые дети к нему очень предрасположены, лечение у них представляет трудную задачу. Необходима частая смена подгузников и тщательное обмывание наружных половых органов и прилежащей кожи во избежание повреждающего действия избыточной влажности и длительного контакта с калом и аммиаком мочи. Поддерживать относительную сухость кожи помогают одноразовые подгузники (памперсы) с интенсивно адсорбирующими наполнителями. Эффективно предупреждает дерматит частое наложение средств, полностью закрывающих кожу (вазелин, паста с окисью цинка) после ее тщательного обмывания. В случаях, когда эти простые меры к излечению не приводят, нередко оказывается достаточным наложить небольшое количество 0,5–1% гидрокортизоновой мази при каждой смене подгузников. Однако при длительном применении кортикостероидов, особенно фторированных, возможно их побочное действие. До применения кортикостероидов необходимо исключить кандидоз кожи. Для него характерна розово-красная болезненная эритема с множественными папулами и пустулами диаметром 1–2 мм по краям. Кандидоз лечат противогрибковыми препаратами, активными в отношении *Candida spp.*, местно.

Детский подошвенный дерматоз — распространенная форма контактного дерматита, в основном наблюдающаяся у детей препубертатного возраста. Он поражает места, испытывающие нагрузку при ходьбе, и сопровождается скорее болью, чем зудом. Кожа подошв кажется блестящей. На ней появляются обширные трещины, причиняющие боль. Причина дерматита — попеременное воздействие чрезмерной влажности и быстрого высыхания, вызывающее растрескивание рогового слоя эпидермиса и образование трещин. Заболеванию способствуют потливость стоп или быстрое вытирание кожи без применения увлажняющих средств, ношение закрытой обуви из синтетических материалов. Для его предупреждения достаточно применять густые смягчающие средства после снятия обуви и носков или после купания.

Аллергический контактный дерматит представляет собой аллергическую реакцию замедленного типа в ответ на попадание на кожу антигена, опосредованную механизмами клеточного иммунитета. Антиген проникает в кожу, связывается с белками кожи и в виде гаптен-протеиновых комплексов и переносится АПК Лангерганса в регионарные лимфатические узлы. Первичный иммунный ответ происходит в лимфатических узлах. Его генерализация, по-видимому, обусловлена распространением сенсибилизированных Т-лимфоцитов. Сенсибилизация занимает несколько дней и при новом воздействии антигена проявляется аллергическим контактным дерматитом. Генерализация может произойти также путем попадания достаточного количества антигена в кровоток. Если сенсибилизация произошла, она сохраняется много лет и каждый новый контакт с аллергеном вызывает воспалительную реакцию через 8–12 ч.

Острый аллергический контактный дерматит представляет собой экзематозный дерматит с эритемой, резким зудом, в тяжелых случаях с отеком, везикулярным и буллезным высыпанием. При хроническом течении он имеет черты хронической экземы: лихенизация, шелушение, трещины, изменение пигментации. Расположение высыпаний часто имеет диагностическое значение. Летучие антигены обычно вызывают дерматит лица

и рук. Дерматит, обусловленный сенсибилизацией компонентами ювелирных изделий, косметических средств, одежды, обуви, растительными аллергенами имеет соответствующую локализацию.

Дерматит вследствие сенсибилизации растительными аллергенами (плющ, сумах ядовитый, дуб) отличается линейным расположением везикулярных высыпаний в местах, где листья задели кожу. Вопреки распространенному мнению, экссудат из лопнувших везикул, попадая на кожу, новых высыпаний не вызывает. Их может спровоцировать аллерген, оставшийся на коже, под ногтями или на одежде, если он не был удален мытьем и стиркой. Аллерген может находиться на шерсти животных. Аллергены смолы присутствуют не только в живых растениях, но и в древесине. При сенсибилизации аллергенами одних растений возможна перекрестная реакция на аллергены других.

Никелевый дерматит обычно вызывается контактом с содержащими никель ювелирными изделиями и металлическими застежками на одежде. Причиной контактного аллергического дерматита на ушных раковинах нередко бывают так называемые лечебные серьги, которые вставляют в отверстие после прокола мочки уха, так как никельсодержащая проволока обеспечивает формирование раневого канала лучше, чем проволока из нержавеющей стали или неметаллические материалы. При высокой чувствительности к никелю дерматит вызывают даже его следы в золотых украшениях.

Обувной дерматит поражает тыл стопы и пальцев ног, обычно симметрично. Кожа между пальцами остается непораженной. Другие формы аллергического контактного дерматита, в отличие от простого контактного, редко поражают ладони и подошвы. Аллергенами при обувном дерматите бывают антиоксиданты и ускорители вулканизации обувной резины, соли хрома, используемые в дубильном процессе, и красители кожи. Причиной их попадания на кожу нередко бывает чрезмерная потливость ног.

Одежда содержит целый ряд аллергенов: красители, фиксаторы, отделочные материалы, волокна, смолы, моющие средства. Красители часто недостаточно прочно связаны с тканью и выделяются из нее при воздействии пота, так же как формальдегидные смолы. Частая причина дерматита — одежда из эластика.

Косметические препараты и лекарственные средства для местного применения нередко ускользают от внимания при сборе анамнеза, особенно если больной применял их по поводу уже существовавшего дерматита. Наиболее часто причинами контактного аллергического дерматита бывают неомицин, тимеросал (мертиолат) (см. рис. 365.1, *Б*), антигистаминные средства для местного применения (каладрил), анестетики (дибукаин/наперкейнал и циклометикаин/сурфакейн), консерванты (эфиры параоксибензойной кислоты) и этилендиамин, присутствующий во многих лекарственных средствах в качестве стабилизатора. Все типы косметических препаратов способны вызывать дерматит на лице. При аллергическом дерматите, вызванном лаком для ногтей, часто поражаются веки.

В дифференциальный диагноз контактного аллергического дерматита входят другие типы экземы, дерматофитии, везикуло-буллезный дерматоз. Установить этиологию дерматита помогает аппликационная проба. При его *лечении* главное — прекратить контакт с аллергеном. Для снятия воспалительной реакции назначают холодные примочки и кортикостероидную мазь. Благоприятное действие оказывает прием внутрь антигистаминных препаратов. При остром обильном образовании пузырей, массивном отеке вокруг глаз или в области наружных половых органов показан короткий (2 нед., включая постепенную отмену) курс кортикостероидов внутрь. Осложнение инфекцией требует антибактериальной терапии. Специфическую десенсибилизацию используют редко.

Монетовидная экзема. Эта форма не сходна с другими типами экземы. Для нее характерно образование того или иного количества монетовидных бляшек, которые обычно располагаются на разгибательной поверхности конечностей (рис. 365.2), ягодицах и плечах, относительно изолированно друг от друга. Бляшки имеют влажную, мокнущую поверхность, покрытую везикулами и сильно зудят. При хроническом течении кожа на них утолщается и подвергается лихенизации. Дифференцировать монетовидную экзему необходимо, в первую очередь, с дерматофитией гладкой кожи. В отличие от нее бляшки при монетовидной экземе не возвышаются над уровнем кожи и имеют четкие края. При микроскопии соскоба с них с добавлением гидроксида калия мицелий грибов не обнаруживается, а взятие соскоба сопровождается кровотечением или истечением серозной жидкости. Монетовидная экзема нередко осложняется инфекцией. Местное применение фторированных



Рис. 365.2. Множественные гиперпигментированные шелушащиеся бляшки монетовидной экземы



Рис. 365.3. Гипопигментированная бляшка с расплывчатыми краями, характерная для белого лишая. См. также цветную вкладку

кортикостероидов обычно устраняет зуд. Благодаря четкому краю экзематозных очагов удобно использовать пропитанные кортикостероидами наклейки, которые одновременно оказывают барьерное действие и защищают от повреждений и инфицирования. Антигистаминные препараты, особенно при приеме на ночь, оказывают успокаивающее действие. При осложнении инфекцией назначают антибактериальные препараты.

Белый лишай (pityriasis alba). Встречается в основном у детей. Он представляет собой круглые или овальные гипопигментированные пятна или слегка приподнятые над поверхностью кожи бляшки, покрытые тонкими, плотно прикрепленными чешуйками (рис. 365.3). Они слегка эритематозны и явно отличаются от окружающей кожи, хотя и не имеют четких границ. Пятна или бляшки располагаются на лице, шее, верхней части туловища, плечах и почти или совсем не сопровождаются зудом. Высыпания усиливаются при сухости воздуха. Белый лишай принято расценивать как легкую форму экземы. В его дифференциальный диагноз входят отрубевидный лишай и дерматофития гладкой кожи, для их распознавания используют микроскопию соскоба с гидроксидом калия. Белый лишай держится длительно, то обостряясь, то стихая, но в конце концов исчезает. Благоприятное действие оказывают смягчающие кожу средства. При значительном зуде более эффективна 1% гидрокортизоновая мазь 3–4 раза в день. Пигментация кожи восстанавливается через несколько недель или месяцев.

Ограниченный нейродермит (простой хронический лишай). Представляет собой одиночные с четким краем зудящие экзематозные бляшки, существующие длительно и обычно сопровождающиеся лихенизацией и гиперпигментацией. Наиболее часто они располагаются на шее, тыльной стороне стоп, лодыжках и запястьях. Стойкости бляшек способствует травматизация кожи трением и расчесами, хотя первые бляшки исчезают быстро, напоминая следы от укусов насекомых. Устранение зуда способствует более быстрому заживлению. Местное применение фторированных кортикостероидов обычно эффективно, однако следует избегать постоянного раздражения кожи. Для предупреждения расчесов накладывают повязки.

Дисгидротическая экзема (дисгидроз). Это рецидивирующие, иногда сезонно, везикуло-буллезные высыпания на кистях и стопах. Встречаются в любом возрасте, но у грудных детей редко. Патогенез неизвестен. Никаких наследственных факторов не выявлено, хотя у больных и их родственников отмечается склонность к атопии. Для дисгидротической экземы характерно волнообразное высыпание на стопах и кистях, преимущественно на ладонях, подошвах и боковой поверхности пальцев мелких зудящих везикул. Они не носят воспалительного характера. Содержимое их про-



Рис. 365.4. Инфицированные везикулярные высыпания на ладони при дисгидротической экземе

зрачно, но в отличие от пота имеет нейтральную реакцию и содержит белок. Возникают и более крупные пузыри. Расчесы предрасполагают к образованию мокнущей поверхности и присоединению инфекции (рис. 365.4). В хронической стадии образуются утолщенные бляшки с трещинами, довольно болезненные. Диагноз ставят на основании клинической картины. Дифференциальный диагноз включает аллергический контактный дерматит, который обычно поражает тыльную, а не ладонную или подошвенную поверхность стоп и кистей, и дерматофитию, для исключения которой делают микроскопию препарата из покрышки везикул с добавлением гидроксида калия и посев на среды для культивирования грибов.

В острой фазе дисгидротической экземы эффективны примочки с последующим местным применением кортикостероидов. Хроническая стадия поддается лечению хуже. В ней показаны смягчающий крем или мазь с добавлением легких кератолитиков в сочетании с сильными фторированными кортикостероидами для местного применения. При осложнении инфекцией соответствующий антибактериальный препарат назначают внутрь или парентерально. Больных следует ставить в известность, что заболевание склонно к рецидивированию и рекомендовать им оберегать кисти и стопы от чрезмерной потливости, повреждающего действия химических препаратов, резко щелочного мыла, неблагоприятных погодных условий.

Себорейный дерматит. Это хроническое воспалительное заболевание кожи, преимущественно у грудных детей и подростков соответственно распределению, величине и активности сальных желез. Причина его неизвестна, так же как и роль сальных желез в его патогенезе. Генерализованные изменения кожи, характерные для себорейного дерматита, очень часто наблюдаются у детей и подростков, больных ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления. Заболевание начинается на первом месяце жизни и наиболее ярким бывает в грудном возрасте. Первое, а иногда и единственное его проявление — диффузное или очаговое шелушение и образование корок на волосистой части головы (так называемый *молочный струп*). Сальные шелушащиеся эритематозные папулы, обычно не сопровождающиеся зудом, располагаются на лице, шее, за ушными раковинами, в подмышечной и паховой областях, на промежности. Дерматит может быть ограниченным, очаговым или распространенным, иногда захватывающим почти всю поверхность кожи (рис. 365.5). Часто, особенно у детей с темной кожей, возникают поствоспалительные нарушения пигментации. При обильном образовании чешуек клиническая картина напоминает псориаз. Иногда дифференцировать оба заболевания бывает очень трудно. При остром зудящем экссудативном дерматите следует иметь в виду возможность сопутствующего атопического



Рис. 365.5. Распространенный себорейный дерматит у грудного ребенка

дерматита. Не поддающееся лечению заболевание, сходное по клинической картине с себорейным дерматитом, сопровождающееся хроническим поносом и задержкой развития — *десквамативная эритродермия Лейнера*, связано с дефектом иммунной системы. Картина хронического заболевания, сходного с себорейным дерматитом, но упорно не поддающегося лечению, наблюдается при гистиоцитозе X. У молодых взрослых себорейный дерматит — частое кожное проявление СПИДа, для которого характерны толстые жирные чешуйки на волосистой части головы и крупные гиперкератотические эритематозные бляшки на лице, груди и половых органах.

У подростков себорейный дерматит бывает более ограниченным — локализуется в пределах волосистой части головы и складок кожи. Иногда наблюдается краевой блефарит и дерматит наружного слухового прохода. Тяжесть поражения волосистой части головы колеблется от распространенного с коричневыми корками до очагового с эритемой, покрытой толстыми жирными желтыми корками. Волосы выпадают редко. Зуд может быть выраженным, но может и отсутствовать. При тяжелом себорейном дерматите наблюдаются эритема и шелушение по линии роста волос на лбу, медиальной части бровей, в носогубных и заушных складках. В подмышечной и паховой областях, межъягодичной складке, вокруг пупка возникают красные, покрытые чешуйками бляшки. На конечностях бляшки себорейного дерматита бывают более или менее экзематозными и четко отграниченными.

Этиология. Себорейный дерматит в некоторых случаях обостряется в стрессовых ситуациях, при несоблюдении гигиены, усиленном потоотделении. Считают, что определенную роль в этиологии себорейного дерматита играет грибок *Malassezia furfur*, хотя, какова она при этом заболевании у грудных детей, неясно. *Дифференциальный диагноз* включает псориаз, атопический дерматит, дерматофитию, кандидоз. Вторичная бактериальная или кандидозная инфекция наблюдается редко.

Лечение. При поражении волосистой части головы ежедневно применяют антисеборейный шампунь (с сульфидом селена, серой, салициловой кислотой, пиритионом цинка, дегтем). Воспалительные изменения обычно быстро уступают местному применению кортикостероидов 2–4 раза в день. Местное применение иммуномодуляторов (такролимус, пимекролимус) дает благоприятные результаты при атопическом дерматите у детей 2 лет и старше (см. гл. 203). Можно применять их и при других типах экземы, в частности при себорейном дерматите. Опасения относительно всасывания в кровоток и иммуносупрессии в наибольшей степени касаются грудных детей, которые, в основном, страдают себорейным дерматитом. Может быть рекомендовано и применение противогрибковых препаратов, активных против *Malassezia spp.* (например, тербинафина). На мокнущие и покрытые трещинами изменения накладывают влажные повязки, а затем кортикостероидную мазь. Во многих случаях для предотвращения рецидивов требуется постоянное применение антисеборейных шампуней. Если заболевание действительно представляет собой себорейный дерматит, в отсутствие осложнений оно быстро поддается лечению.

Литература

Faergemann J. Treatment of seborrhoeic dermatitis with oral terbinafine? Lancet 2001; 358: 170.

Fergusson D. M., Horwood J., Shannon F. T. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: A 10-year longitudinal study. Pediatrics 1990; 86: 541.

Krafchik B. R. Eczematous disorders. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 241.

Paller A. S. Use of non-steroidal topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis in the pediatric population. J Pediatr 2001; 138: 163.

Rothe M., Grant-Kels J. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. Lancet 1996; 348: 769.

Tollesson A., Frithz A., Stenlund K. Malassezia furfur in infantile seborrheic dermatitis. Pediatr Dermatol 1997; 14: 423.

Глава 366
Фотодерматозы

Фотодерматоз — это количественно и качественно аномальная реакция кожи на солнечное или искусственное УФ-облучение.

Солнечный ожог. Это наиболее частая аномальная реакция на воздействие солнечного света у детей. В основном, солнечный ожог вызывают УФ-лучи В (длина волны 290–320 нм). Солнечный свет содержит во много раз больше УФ-лучей А

(длина волны 320–400 нм), чем В, но способность лучей А вызывать ожог значительно слабее.

Патофизиология и клинические проявления. Падающие на кожу солнечные лучи с длиной волны менее 300 нм поглощаются в основном эпидермисом, бо, льшая часть лучей с длиной волны более 300 нм, несмотря на некоторое поглощение меланином эпидермиса, достигает дермы. Индивидуальная чувствительность ребенка к ультрафиолетовому излучению зависит от типа его кожи (количества в ней пигмента) (табл. 366.1). Усиление пигментации кожи под влиянием УФ-излучения А является следствием индуцированного излучением фотоокисления существующего меланина и его перехода из меланоцитов в кератиноциты. Этот процесс длится всего несколько часов после облучения и так же, как загар после искусственного облучения УФ-лучами А в солярии, светозащитного действия не оказывает. Действие УФ-лучей В проявляется через 6–12 ч после облучения и достигает максимума через 24 ч. Эти лучи вызывают гиперемию, отек, болезненность кожи и образование пузырей. Причина гиперемии — расширение сосудов, опосредованное простагландинами E_2 и F_2. Позднее образование меланина под влиянием УФ-лучей В начинается через 2–3 дня после облучения и длится от нескольких дней до нескольких недель. Оно обусловлено выработкой меланоцитами нового меланина, переносом его из меланоцитов в кератиноциты, увеличением размеров и ветвления меланоцитов и активацией меланоцитов, находившихся в состоянии покоя.

Таблица 366.1

Классификация типов кожи по реакции на солнечное облучение

Тип	Окраска кожи и волос	Анамнез в отношение загара и солнечных ожогов
I	Рыжие волосы, веснушки (кельтский тип)	Неспособность к загару; солнечные ожоги после каждого пребывания на солнце
II	Светлая кожа, светлые волосы, голубые глаза (европейский тип)	Слабая способность к загару; после пребывания на солнце обычно солнечные ожоги
III	Смуглая кожа (европейский тип)	Склонность к загару умеренная; солнечные ожоги иногда
IV	Средиземноморский тип	Загар появляется всегда; солнечные ожоги — редко или никогда
V	Средневосточный (европейский) тип, мексиканский тип	Темно-коричневый загар; солнечные ожоги редко
VI	Негритянский тип	Темная кожа; солнечных ожогов не бывает

Позднее образование меланина снижает светочувствительность кожи (повышает эритемную дозу облучения) приблизительно в 2–3 раза. Кроме того, солнечное облучение приводит к утолщению рогового слоя эпидермиса и провоцирует обострение многих заболеваний, в частности герпеса кожи и слизистой оболочки полости рта и красной волчанки (бокс 366.1).

Лечение. При остром солнечном ожоге для снятия воспаления и боли используют холодные примочки и кортикостероиды местно. Гиперемию и боль уменьшает также прием внутрь ингибиторов простагландина (ибупрофен, индометацин). Патентованные средства с местными анестетиками малоэффективны и небезопасны, так как иногда вызывают контактный дерматит. Смягчающие средства, образующие на коже непроницаемый слой, оказывают благоприятное действие в десквамативной фазе ожога.

Прогноз и предупреждение последствий. Отдаленные последствия длительного и интенсивного солнечного облучения у детей встречаются нечасто, хотя большинство людей более 50% дозы УФО за всю жизнь получают до 20-летнего возраста. Понятна роль педиатра в медицинском просвещении детей и родителей относительно связанного с продолжительным солнечным облучением или облучением для загара в соляриях риска злокачественных новообразований и необратимых повреждений кожи. После повреждения кожи солнечным облучением чаще развиваются преждевременное старение кожи, старческий эластоз, плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи и меланома. В частности, солнечные ожоги с образованием пузырей значительно увеличивают риск *меланомы* у детей и подростков. Широкий круг защитных средств оказывает предохранительное действие. Физические защитные средства (с окисью цинка или двуокисью титана) препятствуют поступлению УФ-лучей к поверхности кожи, химические (с парааминобензойной кислотой или ее эфирами, салицилатами, производными бензофенона или дибензоилметана, циннаматами) поглощают его. Производные бензофенона или дибензоилметана защищают от УФ-лучей как А, так и В. Детям с кожей типов I, II и III (см. табл. 366.1) требуются защитные средства с коэффициентом защиты не менее 15. Коэффициент защиты определяют как отношение минимальной эритемной дозы после нанесения средства к минимальной эритемной дозе

◆ **Бокс 366.1.** Реакция кожи на солнечное облучение

Солнечный ожог

Фотоаллергические реакции, вызванные лекарственными препаратами

Вызывающие фотосенсибилизацию средства для системного применения: тетрациклины, псоралены, хлортиазиды, сульфаниламиды, барбитураты, гризеофульвин, тиазиды, хинидин, фенотиазины

Вызывающие фотосенсибилизацию средства для местного применения: препараты каменноугольного дегтя, псоралены, галогенизированные салициланилиды (мыла), парфюмерные эфирные масла (например, масло бергамота), некоторые компоненты солнцезащитных средств (парааминобензойная кислота, циннаматы, бензофеноны)

Фототоксические лекарственные реакции

В высоких дозах фототоксические реакции вызывают: налидиксовая кислота, 5-фторурацил, псорален, фуросемид, НПВС (напроксен, пироксикам), сульфаниламиды, тетрациклины, фенотиазины, фурокумарины (растительные соединения, имеющиеся в лайме, лимоне, моркови, сельдерее, укропе, пастернаке, петрушке)

Наследственные расстройства, сопровождающиеся фотосенсибилизацией

Пигментная ксеродерма, синдромы Блума, Коккейна, Ротмунда–Томсона

Врожденные метаболические расстройства

Порфирия

Болезнь Хартнупа

Пеллагра

Инфекционные заболевания, сопровождающиеся фотосенсибилизацией

Рецидивирующий герпес

Венерическая лимфогранулема

Вирусные экзантемы, локализующиеся преимущественно на местах воздействия солнечного света (например, ветряная оспа)

Кожные заболевания, проявляющиеся или обостряющиеся при воздействии солнечного света

Красный плоский лишай

Болезнь Дарье

Красная волчанка

Дерматомиозит

Склеродермия

Солнечная крапивница

Полиморфный фотодерматоз (?)

Световая оспа и вакциниформный пустулез (?)

Кольцевидная гранулема

Псориаз

Полиморфная экссудативная эритема

Саркоидоз

Атопический дерматит

Болезнь Хейли–Хейли (семейная хроническая доброкачественная пузырчатка)

Пузырчатка

Розовые угри

Буллезный пемфигоид

Недостаточная защита от повреждающего действия УФ-излучения при отсутствии пигментации

Витилиго

Кожно-глазной альбинизм

Частичный альбинизм

Фенилкетонурия

Синдром Чедиака–Хигаси

в отсутствие защиты. Вполне оправданы отказ от пребывания на солнце с 10 ч до 14 ч и ношение прикрывающей кожу одежды и шляпы с полями.

Фотосенсибилизация. Фотосенсибилизирующие вещества вызывают фотоаллергический или фототоксический дерматит при воздействии света с определенной длиной волны. Одни из них действуют при непосредственном контакте с кожей, другие — при всасывании из ЖКТ или парентеральном введении. Некоторые вещества усиливают светочувствительность кожи за счет образования фотосенсибилизаторов в самом организме.

Фотоаллергические реакции развиваются при сочетанном воздействии солнечного излучения и фотосенсибилизаторов далеко не у всех, получивших их, и только через определенное время после сенсибилизации. Таким образом, дерматит возникает приблизительно через сутки после воздействия фотосенсибилизатора и солнечного света. Фотоаллергические реакции представляют собой аллергические реакции замедленного типа, опосредованные механизмами клеточного иммунитета. Лекарственное средство гаптен приобретает антигенные свойства в сочетании с белком кожи. Проявления фотоаллергических реакций разнообразны по морфологии и могут наблюдаться не только на открытых, но и на частично защищенных участках кожи. Основные группы фотосенсибилизирующих лекарственных препаратов и других фотосенсибилизирующих факторов см. в боксе 366.1.

Фототоксические реакции развиваются без предварительной сенсибилизации у всех получивших соответствующее лекарственное средство или химическое соединение, если эти вещества накопились коже в достаточном количестве. Дерматит развивается в ближайшие часы после воздействия

излучения с длиной волны 285–450 нм. Поражаются только открытые участки кожи. Клиническая картина часто сходна с тяжелым солнечным ожогом. Иногда возникают пузыри или уртикарные высыпания. После стихания дерматита остается гиперпигментация. Все вещества, вызывающие фотоаллергические реакции, способны в достаточно высокой дозе вызывать и фототоксические. Кроме того, вызывать последние может и ряд других лекарственных средств. Некоторые вещества становятся причиной фототоксической реакции при непосредственном контакте с кожей. Среди них растительные соединения фурокумарины (см. бокс 366.1). В последнем случае дифференциальный диагноз с контактным дерматитом (например, вследствие контакта с плющем или дубом) представляет определенные трудности. При контактном дерматите обычно более выражен зуд. При фотофитодерматите растительного происхождения поражение сходно с солнечным ожогом и ограничивается открытыми участками кожи. Верхние веки, кожа под носом, подбородком и за ушами, как правило, остаются непораженными.

Подтвердить диагноз фотодерматита можно с помощью фотоаппликационной пробы, но приспособления для нее мало доступны лечебным учреждениям и врачам. При условии достаточной настороженности врача фотоаллергическая или фототоксическая реакция без затруднений диагностируется на основании характерного расположения высыпаний и указаний в анамнезе на контакт с определенным фотосенсибилизирующим веществом или прием фотосенсибилизирующего лекарственного средства. Прием фотосенсибилизирующего препарата (или контакт с фотосенсибилизатором наружного действия) должен быть прекращен. Следует избегать солнечного облучения. Для снятия зуда назначают антигистаминные препараты внутрь и кортикостероиды местно. При тяжелой реакции может потребоваться короткий курс системной кортикостероидной терапии.

Порфирии (см. т. 2, гл. 139). Это разнообразные по клиническим проявлениям приобретенные или врожденные расстройства, обусловленные мутацией генов определенных ферментов, участвующих в метаболизме гема. Две из трех форм порфирии, для которых характерен фотодерматоз, встречаются у детей. Зимой, когда солнечное облучение незначительно, их проявления почти стихают.

Врожденная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера) — редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, обусловленное дефицитом фермента уропорфириноген III-косинтетазы. Оно проявляется в первые месяцы жизни чрезвычайной фоточувствительностью, которая приводит к тяжелому буллезному дерматиту с образованием обезображивающих рубцов. На открытых участках кожи наблюдаются гиперпигментация, гиперкератоз, везикулярные высыпания, хрупкость кожи. На слабо пораженных участках имеется гирсутизм, на тяжело пораженных — рубцовая алопеция. Характерны также розовая или красная окраска мочи и коричневая — зубов, гемолитическая анемия, спленомегалия, повышение концентрации уропорфирина I в моче, сыворотке и эритроцитах, копропорфирина I — в кале. В лучах лампы Вуда моча больных флюоресцирует красновато-розовым светом.

Эритропоэтическая протопорфирия — наследуемое аутосомно-доминантно заболевание, обусловленное низкой активностью феррохелатазы — фермента, превращающего протопорфирин в гем. Повышенная чувствительность к свету проявляется в раннем детстве покалыванием, жжением и болью приблизительно через 30 мин после воздействия солнечного света, а затем эритемой, отеком, уртикарной и, реже, везикулярной сыпью на открытых участках кожи. Наблюдаются также изменения ногтей — помутнение ногтевых пластинок, онихолиз, болезненность ногтей и боль в них. Острая кожная реакция сопровождается легкими общими симптомами — недомоганием, ознобом, лихорадкой. Повторное воздействие солнечного света приводит к хроническому экзематозному дерматиту с утолщением и лихенизацией кожи, особенно в области межфаланговых суставов, стойкой эритемой с фиолетовым оттенком, язвами, атрофическими рубцами с точечными или линейными втяжениями и корками на лице и вокруг ушных раковин. Пигментация, гиперкератоз, хрупкость кожи и обезображивающие рубцы наблюдаются редко. Поражение печени обычно легкое. В возрасте 10–11 лет происходит спонтанное улучшение.

При порфирии наиболее опасно световое излучение с длиной волны около 400 нм. Оконное стекло пропускает свет с длиной волны более 320 нм, поэтому защитного действия не оказывает. Опасен для больных и свет искусственных источников с такой длиной волны. Больным необходимо избегать прямого солнечного света, носить одежду,

закрывающую кожу, использовать защитные средства, препятствующие поступлению к коже световых лучей с длиной волны около 400 нм. Прием β-каротина (солатен) приводит к исчезновению свечения молекул порфирина за счет пожелтения кожи. Чувствительность к свету снижается в разной степени через 1–3 мес.

Коллоидный милиум. Редкое поражение кожи, не вызывающее неприятных ощущений, представляет собой обильные высыпания сгруппированных папул, очень мелких, плотных, желтых или цвета слоновой кости на лице, иногда на шее и тыльной стороне кистей. Высыпания появляются в препубертатном возрасте на неизмененной коже после солнечного ожога или длительного воздействия солнечного света. (При взрослом варианте того же расстройства высыпания возникают после солнечного ожога на измененной коже.) На протяжении приблизительно 3 лет заболевание прогрессирует, затем приобретает стабильное течение. После полового созревания может наступить спонтанная ремиссия. Гистологически элементы сыпи — это скопление эозинофильного материала, прерывающегося трещинами, в основном в верхнем слое дермы, на границе с эпидермисом. Клетки базального слоя эпидермиса, превращающиеся в подобные скопления, обнаруживают аномальную склонность к дегенерации под влиянием солнечного света.

Световая оспа. Везикуло-буллезные высыпания, которые появляются в раннем детстве, у мальчиков чаще, чем у девочек, и исчезают после полового созревания. Наиболее часто заболевание возникает весной и летом. Через несколько часов после пребывания на солнце на ушных раковинах, носу, губах, щеках, разгибательной поверхности кистей и предплечий появляются красные зудящие пятна, которые превращаются в болезненные с ощущением жжения папулы, а затем в везикулы и пузыри с геморрагическим содержимым. При обильных высыпаниях световая оспа напоминает ветряную. Везикулы и пузыри приобретают пупковидные вдавления, лопаются, подсыхают с образованием втянутых рубцов и телеангиэктазии. На высоте высыпаний отмечаются лихорадка и недомогание. Гистологически элементы представляют собой многокамерные интраэпидермальные пузыри, приводящие к очаговому некрозу эпидермиса и дермы. На ранней стадии в дерме отмечаются мононуклеарные периваскулярные инфильтраты. Позднее вокруг них возникают очаги некроза. При эритропоэтической протопорфирии, в отличие от световой оспы, везикулярные высыпания встречаются редко. Патогенез световой оспы неизвестен. Типичные высыпания при ней можно воспроизвести повторным облучением УФ-лучами. В качестве лечебного средства в воспалительной фазе высыпаний эффективны кортикостероиды местно, в качестве профилактических — защитные средства широкого спектра и курс облучения УФ-лучами В в малых дозах или УФ-лучами А в сочетании с псораленом. Иногда благоприятное действие оказывают β-каротин и противомалярийные средства.

Солнечная почесуха. Эта форма относится к хроническому семейному фотодерматозу, наследуемому аутосомно-доминантно среди северо- и южноамериканских индейцев. Заболевание обычно начинается в раннем детстве через несколько часов — 2 дня после интенсивного солнечного облучения, встречается у девочек чаще, чем у мальчиков, и сопровождается повышенной чувствительностью к УФ-излучения А. Высыпания зудящих эритематозных папул располагаются на лице, нижней губе, дистальных отделах конечностей, в тяжелых случаях на ягодицах. На лице, заживая, они линейные или точечные, слегка втянутые рубцы. Заболевание часто приобретает хроническое течение без полных ремиссий. Элементы высыпаний сливаются в экзематозные бляшки с лихенизаций и нередко инфицируются. Сопутствующие симптомы, отличающие солнечную почесуху от других фотодерматозов и атопического дерматита, включают хейлит, конъюнктивит, выпадение (травматическую алопецию) наружной половины бровей. Солнечная почесуха — хроническое заболевание, которое сохраняется на протяжении всей жизни, хотя в позднем подростковом возрасте течение его облегчается. Защитные средства широкого спектра, например бутилметоксидибензоилметан, довольно эффективны в предупреждении новых высыпаний, β-каротин и противомалярийные средства почти или совсем неэффективны. Кортикостероиды местно и талидомид уменьшают зуд и воспаление.

Солнечная крапивница. Редкое заболевание, которое вызывают УФ- и видимая части солнечного спектра. По-видимому, солнечная крапивница — это аллергическая реакция немедленного типа на аллерген, находящийся в коже или циркулирующий, которая приводит к деградации тучных клеток и выбросу гистамина. Она возникает в первые 5–10 мин воздействия солнечного света и бледнеет

через 1–2 ч. Обширные высыпания волдырей сопровождаются головной болью, тошнотой, обмороком, бронхоспазмом. Антигистаминные H_1-блокаторы эффективны в предупреждении и лечении солнечной крапивницы. Солнечная крапивница может быть следствием фотосенсибилизирующего действия экзогенных химических веществ или лекарственных средств системного применения, реже — проявлением эритропоэтической протопорфирии. Больным необходимо избегать воздействия части солнечного спектра, оказывающей повреждающее действие, и приема фотосенсибилизирующих препаратов.

Полиморфный фотодерматоз. Наиболее часто встречается у женщин моложе 30 лет. Первые высыпания обычно появляются весной или летом после пребывания на солнце. Обычно они возникают спустя несколько часов или дней после облучения и держатся от нескольких часов до нескольких недель. Они в большинстве симметричны. Их расположение отличается у каждого больного индивидуальными особенностями. Поражаются некоторые, но не все открытые или слегка прикрытые участки кожи на лице, шее, верхней части груди и дистальных отделах конечностей. Элементы высыпаний разнообразны, но преобладают сгруппированные зудящие эритематозные папулы диаметром 2–5 мм, везикуло-папулезные элементы или отечные бляшки более 5 см в диаметре. В большинстве случаев имеет место повышенная чувствительность к УФ-лучам А, иногда к лучам В. Больным следует избегать пребывания на солнце и применять защитные средства широкого спектра. Для лечения полиморфного фотодерматоза используют кортикостероиды местно или системно, β-каротин, никотинамид, противомалярийные средства, профилактическое облучение УФ-лучами В или лучами А в сочетании с псораленом.

Синдром Коккейна. Аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, для которого характерно появление в возрасте около 1 года после солнечного облучения эритемы в виде бабочки на лице с последующей атрофией подкожной жировой ткани и истончением, атрофией и гиперпигментацией кожи, особенно лица. Синдром, кроме того, включает: карликовость, умственную отсталость, крупные оттопыренные ушные раковины, относительно длинные конечности с непропорционально большими кистями и стопами, иногда холодными и цианотичными, тонкий нос, кариес зубов, неустойчивость походки с тремором, тугоподвижность суставов, прогрессирующую тугоухость, катаракту, дегенерацию сетчатки, атрофию зрительных нервов, сниженное образование пота и слез, преждевременное поседение волос, прогрессирующую генерализованную демиелинизацию периферической и центральной нервной системы. Как правило, в возрасте до 29 лет наступает смерть от атеросклероза. Повышенная чувствительность к солнечному свету обусловлена неспособностью восстанавливать вызванные УФО повреждения активных транскрибирующих участков ДНК. Прогерию (см. т. 2, гл. 138) от синдрома Коккейна отличает отсутствие повышенной чувствительности к солнечному свету и поражения глаз.

Пигментная ксеродерма. Редкое аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание вследствие нарушенного восстановления выпадений нуклеотидов. Оно включает 10 дополняющих друг друга вариантов, каждый из которых обусловлен особым типом нарушения способности к восстановлению повреждений ДНК. Последние вызываются световым излучением с длиной волны 280–340 нм. Изменение кожи появляется в грудном возрасте или в первые годы жизни на ее открытых участках — лице, шее, кистях, предплечьях, иногда на волосистой части головы. Они разнообразны — эритема, шелушение, пузыри, корки, веснушки, телеангиэктазии, кератоз, плоскоклеточный или базальноклеточный рак кожи, меланома. Им сопутствуют поражения глаз — светобоязнь, слезотечение, блефарит, симблефарон, кератит, помутнение роговицы, опухоли век, которые могут привести к потере зрения. У 20% больных развивается деменция и нейросенсорная глухота. Иногда фенотипические проявления пигментной ксеродермы совпадают с синдромом Коккейна. По-видимому, оба заболевания принадлежат к одному и тому же спектру дефектов восстановления повреждений ДНК. Сочетание пигментной ксеродермы с микроцефалией, умственной отсталостью, карликовостью и гипогонадизмом известно как *синдром Де Санктиса–Каккьоне.*

Пигментная ксеродерма представляет собой тяжелое инвалидизирующее заболевание, нередко приводящее к ранней смерти. Необходимо генетическое консультирование семей больных. Диагноз может быть поставлен пренатально с помощью амниоцентеза и культивирования клеток околоплодных вод. Даже легкие формы пигментной ксеро-

дермы требуют полной защиты от солнечного излучения: применение защитных средств, ношение закрывающей кожу одежды и темных очков. Для больных опасны даже часть солнечного спектра, проходящая через оконные стекла, и свет люминесцентных ламп. Необходимы постоянная настороженность в отношении злокачественных новообразований кожи и их раннее удаление. В некоторых случаях показаны пересадка кожи с закрытых участков и местное применение антимитотических средств, таких как 5-фторурацил.

Синдром Ротмунда–Томсона. Известен также под названием *врожденной пойкилодермии*, так как последняя является ведущим компонентом синдрома. Тип наследования аутосомно-рецессивный, хотя, по некоторым данным, среди больных преобладают женщины. Изменения кожи отмечаются уже в возрасте 3 мес. На щеках, лбу, шее, ушных раковинах, тыльной поверхности кистей, разгибательной поверхности рук, ягодицах появляются эритематозные бляшки и отек, которые постепенно замещаются атрофическими бляшками с сетчатым рисунком гиперпигментации и телеангиэктазией. В большинстве случаев наблюдается повышенная чувствительность к солнечному свету. Его воздействие вызывает образование пузырей. Однако область поражения не ограничена строго открытыми участками тела. Часто наблюдаются низкорослость, выбухание большого родничка, седловидный нос, прогнатизм, малые размеры кистей и стоп, скудный рост бровей, ресниц, волос на лобке и в подмышечной области, редкие, тонкие волосы на голове, ранняя седина, алопеция, дистрофия ногтей, аномалии формы и числа зубов, аномалия костей, гипогенитализм. В возрасте 2–7 лет обычно развивается катаракта. Интеллект и продолжительность жизни, как правило, в норме. На открытых участок кожи развивается гиперкератоз, в зрелом возрасте — плоскоклеточный рак кожи. Частота некожных злокачественных опухолей, в частности остеосаркомы, при синдроме Ротмунда–Томсона выше, чем среди населения в целом.

Болезнь Хартнупа (см. т. 2, п. 133.5). Редкое врожденное метаболическое расстройство с аутосомно-рецессивным типом наследования. Оно заключается в невозможности перехода нейтральных аминокислот, в том числе триптофана, через щеточную каемку эпителия тонкой кишки и почек; приводит к недостаточному синтеза никотинамида и, как следствие, пеллагроподобному синдрому при воздействии солнечного света и к высокой концентрации моноаминомонокарбоновых аминокислот. Изменения кожи, предшествующие неврологическим симптомам, развиваются в первые месяцы жизни. Они включают экзему и везикуло-буллезные высыпания на открытых участках кожи (на лице и в форме чулок и носок на конечностях). При продолжающемся воздействии солнечного света развиваются и усиливаются гиперпигментация и гиперкератоз. Пусковым толчком эпизодов высыпаний бывают острые лихорадочные заболевания, пребывание на солнце, эмоциональное напряжение, плохое питание. Интеллект, как правило, в норме, но в части случаев наблюдаются эмоциональная неустойчивость и эпизоды мозжечковой атаксии. Неврологические расстройства полностью обратимы. Применение никотинамида и защита от солнечного света ослабляют изменения кожи и неврологические симптомы. При приеме неомицина внутрь неврологические симптомы также ослабевают благодаря подавлению кишечной микрофлоры и уменьшению образования в кишечнике индола и индикана.

Синдром Блума. Представляет собой аутосомно-рецессивно наследуемый дефект хромосомы 15, который, по-видимому, заключается в отсутствие спирального закручивания ДНК. Фенотипически он проявляется уже в грудном возрасте эритемой-бабочкой с телеангиэктазией на лице после воздействия солнечного света, эритемой с телеангиэктазией на кистях и предплечьях, буллезным высыпанием на губах. Реже наблюдаются пятна цвета кофе с молоком, ихтиоз, acanthosis nigricans, гипертрихоз. Кроме того, характерны пре- или постнатальное отставание в росте и лицевая дизморфия — узкое лицо с мелкими чертами, сильно выступающим носом и оттопыренными ушными раковинами. Непостоянные признаки включают аномалии числа и формы зубов, эпителиальный копчиковый ход, ямки на крестце, синдактилию, полидактилию, клинодактилию мизинцев, короткие ноги, косолапость. Интеллект в норме. Нередко наблюдается предрасположенность к инфекциям из-за сниженного уровня IgA, IgM и IgG. У больных повышена чувствительность к УФО, значительно увеличена частота сестринского хроматидного обмена (кроссинговер — обмен участками гомологичных отцовской и материнской хромосом в процессе клеточного деления, обычно в профазе первого мейоза), отмечается склонность к лимфоретикулярным злокачественным новообразованиям.

Литература

Council on Scientific Affairs. Harmful effects of ultraviolet radiation. JAMA 1989; 262: 380.

Garzon M. C., DeLeo V. A. Photosensitivity in the pediatric patient. Curr Opin Pediatr 1997; 9: 377.

Glanz K., Saraiya M., Wechsler H. et al. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. MMWR 2002; 51: 1–18.

Gonzales E., Gonzales S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 871.

Gould J. W., Mercurio M. G., Elmets C. A. Cutaneous photosensitivity disease induced by exogenous agents. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 551.

Holzle E., Plewig G., von Kries R. et al. Polymorphous light eruption. J Invest Dermatol 1987; 88: 32s.

Lane P. R., Hogan D. J., Martel M. J. et al. Actinic prurigo: Clinical features and prognosis. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 683.

Poh-Fitzpatrick M. B., Ramsay C. A., Frain-Bell W. et al. Photodermatoses in infants and children. Pediatr Dermatol 1988; 5: 189.

Soter N. A. Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. Semin Dermatol 1990; 9: 11.

Vennos E. M., Collins M., James W. D. Rothmund-Thomson syndrome: Review of the world literature. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 750.

Глава 367
Заболевания эпидермиса

Псориаз. Это часто встречающееся хроническое заболевание кожи, приблизительно в $^1/_3$ случаев развивающееся в возрасте до 20 лет. Примерно в 50% случаев, начавшихся в детстве, имеется семейная отягощенность заболеванием. Девочки болеют чаще мальчиков. Тип наследования неизвестен. Очевидно, оно многофакторное и связано с антигенами системы HLA: BW17, B13, B16, BW37 и (особенно часто) CW6. Псориаз развивается у 10% носителей HLA-CW6. В то же время на склонность к пустулезному псориазу наличие того или иного антигена HLA не влияет. Патогенез псориаза не установлен. Однако известно, что у больных ороговение эпидермиса происходит значительно быстрее, чем в норме. Возможно, определенную роль в патогенезе заболевания играет инфильтрирующий эффектор Т-лимфоцитов и ФНО, так как медикаментозная блокада клеточных и гуморальных факторов воспаления оказывает при нем благоприятное действие.

Клинические проявления. Элементы высыпаний при псориазе представляют собой эритематозные папулы, которые, сливаясь, образуют четко очерченные бляшки с неровными краями. В отсутствие изменений, обусловленных лечением, бляшки бывают покрыты серебристыми или желтовато-белыми чешуйками, при соскабливании которых возникает точечное кровотечение (симптом Ауспитца). Характерен также *симптом Кебнера* (изоморфная реакция) — появление свежих высыпаний в местах повреждения кожи. Высыпания могут локализоваться на любом участке кожи, но преимущественно на волосистой части головы, коленях (рис. 367.1, *А*), локтях, в околопупочной области, в верхней части межягодичной складки, на половых органах. Поражение волосистой части головы необходимо дифференцировать с себорейным дерматитом, атопическим дерматитом, дерматофитией. Относительно часты каплевидные бляшки на лице. Характерны также поражение ногтей в виде их изрытости (рис. 367.1, *Б*), отслойка ногтевых пластинок (онихолиоз), их желто-коричневого окрашивания, скопления подногтевого детрита.

Возраст больного влияет на клиническую картину. У новорожденных псориаз встречается редко, но протекает тяжело и сложен для диагностики. Первые высыпания появляются на промежности, в паховой области и на нижней части ягодиц и могут напоминать себорейный дерматит, пеленочный дерматит с экзематизацией, перианальный стрептококковый дерматит или кандидоз. Для установления диагноза могут потребоваться длительное наблюдение или биопсия. Более редкие формы — псориатическая эритродермия, локализованный или генерализованный пустулезный псориаз, линейный псориаз. Тяжелые формы псориаза требуют госпитализации. У детей старше 3 лет встречается, преимущественно, *каплевидный псориаз*. Для него характерно взрывообразное обильное высыпание мелких овальных или круглых элементов, идентичных более крупным псориатическим бляшкам (рис. 367.1, *В*), преимущественно на туловище, лице, проксимальном отделе конечностей. Заболеванию нередко предшествует стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей, поэтому необходимы посев мазка из глотки и определение



Рис. 367.1. Стойкая псориатическая бляшка на колене (*А*). Псориатическое поражение (изрытость и дистрофия) ногтей (*Б*). Обильные высыпания каплевидного псориаза на туловище (*В*)

титра антистрептококковых антител. Высыпаниям каплевидного псориаза могут также предшествовать перианальный стрептококковый дерматит, вирусная инфекция, солнечный ожог, отмена системной кортикостероидной терапии. Псориатические высыпания у лиц с наследственным предрасположением индуцируются Т-лимфоцитами $CD4^+$, предварительно активированными стрептококковыми пирогенными экзотоксинами, действующими как суперантигены. Очаг стрептококковой инфекции локализуется в глотке или на коже. Некоторые активированные стрептококковыми суперантигенами Т-лимфоциты распознают в коже стрептококковый белок М и дают перекрестную реакцию с аномальным кератином, гомологичным этому белку. Аутореактивные Т-лимфоциты формируют и поддерживают псориатические высыпания. Эти высыпания необходимо дифференцировать с вирусными экзантемами и каплевидным парапсориазом (см. ниже).

Диагностика. Диагноз опирается на клиническую картину. Дифференциальный диагноз включает синдром Рейтера, для которого, в отличие от псориаза, характерны поражение слизистых оболочек и красный волосяной отрубевидный лишай. Сомнения разрешает биопсия нелеченного элемента, выявляющая гистологическую картину псориаза.

Лечение. Терапевтическая тактика зависит от возраста больного, типа, локализации и распространенности высыпаний. Лечение в основном паллиативное. Чрезмерно активной терапии следует избегать. По возможности надо предупреждать физические и химические травмы кожи, так как они способствуют возникновению свежих высыпаний (симптома Кебнера, о котором сказано выше).

Деготь используют в виде ежедневных ванн с добавлением дегтярных эмульсий, гелей, 1–5% мазей с сырым каменноугольный дегтем или смягчающих кремов с 5–15% его очищенных жидких фракций как единственное средство лечения или в сочетании с УФ-лучами В либо естественным солнечным облучением. Иногда солнечный свет, наоборот, оказывает неблагоприятное действие, поэтому использование дегтя, обладающего фотосенсибилизирующим действием, в летнее время следует сокращать. Салициловую мазь (1–3%) можно использовать вместо препаратов дегтя для удаления чешуек, но при ее наложении на обширную поверхность кожи, особенно у маленьких детей, возможно токсическое действие. Кортикостероидные кремы и мази на элементы высыпаний в первые недели лечения действенны, но затем их эффективность падает. К тому же местное применение кортикостероидов небезопасно. При наложении их фторированных

соединений на обширную поверхность или под окклюзионную повязку с полиэтиленовой пленкой на длительный период развивается атрофия кожи, происходит их всасывание в кровоток с подавлением функции надпочечников. Менее сильные, но достаточно эффективные кортикостероидные препараты накладывают 1–2 раза в день. При небольшой поверхности высыпаний эффективен аналог витамина D для местного применения — кальципотриен, который влияет на метаболизм кальция в 100 раз слабее, чем кальцитриол. Однако у детей применение кальципотриена не всегда возможно, так как он на месте наложения вызывает жжение и покалывание. Кроме того, его действие начинает сказываться лишь после нескольких недель применения. Хорошо удаляет чешуйки на волосистой части головы фенол в солевом растворе фирмы Baker P. & S. с последующим мытьем дегтярным шампунем. Удалив, по возможности, чешуйки, накладывают раствор, лосьон или гель с кортикостероидом. Иногда при тяжелой форме псориаза может потребоваться системное применение кортикостероидов.

У взрослых при тяжелом псориазе эффективны псоралены в сочетании с УФ-лучами А, но безопасность их применения у детей не изучена. Изредка при тяжелых и генерализованных формах псориаза применяют метотрексат, ретиноиды внутрь (в сочетании с УФ-лучами А) или циклоспорин. Эффективен при тяжелых формах этретинат, но он имеет период полувыведения 120 дней и оказывает выраженное побочное действие. Применять его без консультации с дерматологом не рекомендуется. В педиатрической практике более уместен ацитретин — синтетический ретиноид с периодом полувыведения всего 2–4 дня. У грудных детей и при каплевидном псориазе активное лечение иногда оказывает парадоксальное действие, вызывая обострение. В подобных случаях следует придерживаться консервативной тактики. Обычно плохо поддается лечению псориатическое поражение ногтей. Благоприятное действие оказывают УФ-лучи В с длиной волны 308 нм с помощью эксимерного лазера, ингибитор ФНО инфликсимаб и ингибитор $CD45RO^+$ Т-лимфоцитов памяти алефацепт.

Прогноз. Прогноз у детей наиболее благоприятен при ограниченных высыпаниях. Для псориаза характерно чередование ремиссий и обострений. Начавшись в подростковом возрасте стойкой ремиссии он не дает. В качестве внекожного осложнения он может сопровождаться артритом.

Лихеноидный парапсориаз. Гистологически подразделяется на острый лихеноидный вариолиформный парапсориаз (син.: оспенновидный парапсориаз, болезнь Мухи–Габерманна) с острым течением и лихеноидный парапсориаз с хроническим течением. Разграничение опирается скорее на морфологические особенности высыпаний (некроз и кровоизлияния при остром течении), чем на продолжительность заболевания. Соответствия между гистологической картиной свежих высыпаний и продолжительностью заболевания не выявлено. Во многих случаях одновременно имеются высыпания, характерные для острого и хронического вариантов. Иногда наблюдается переход одного типа высыпаний в другой. Имеется зависимость между распределением высыпаний и продолжительностью заболевания: 1) при высыпаниях, распространенных по всему телу, она сравнительно невелика (в среднем 11 мес.); 2) при расположении на туловище, шее и/или проксимальных отделах конечностей она несколько больше; 3) при расположении на дистальных отделах конечностей, кистях и стопах особенно велика (в среднем 31 мес.). Наиболее часто лихеноидный парапсориаз возникает в возрасте 10–30 лет, $^1/_3$ случаев — в возрасте до 20 лет.

Клинические проявления. Хронический лихеноидный парапсориаз проявляется обильным генерализованным высыпанием коричневато-красных папул диаметром 3–5 мм, покрытых крошковидными сероватыми чешуйками и не вызывающих неприятного ощущения. Характерна легкость отделения чешуек, под которыми обнаруживается яркая гиперемированная поверхность. Возможны легкий зуд, переход элементов высыпаний в инфильтраты или везикулы, кровоизлияния в них, образование корок. Каждый отдельный элемент держится 2–6 нед., постепенно уплощаясь. После его разрешения остается гипер- или гипопигментация. Рубцы образуются редко. Высыпания, как правило, располагаются на туловище и конечностях. Лицо, волосистая часть головы, ладони, подошвы и слизистая оболочка в большинстве случаев не страдают. Высыпание продолжается месяцы и годы. Характерен их полиморфизм — одновременное наличие элементов в разных стадиях развития. При гистологическом исследовании выявляются паракератоз, утолщение рогового слоя и спонги-

оз эпидермиса, поверхностная периваскулярная инфильтрация макрофагами и, преимущественно, лимфоцитами $CD8^+$, которая распространяется в эпидермис, и мелкие внесосудистые скопления эритроцитов в сосочках дермы.

Острый лихеноидный вариолиформный парапсориаз проявляется внезапным обильным высыпанием папул, которые превращаются в везикулы и пустулы с венчиком гиперемии. Центр их становится пурпурным, покрывается темной плотно прикрепленной коркой. В первые 2–3 дня высыпаний наблюдаются общие симптомы — лихорадка, недомогание, головная боль, артралгия. Высыпания располагаются по всей поверхности туловища и конечностей, как при хроническом лихеноидном парапсориазе. Каждый элемент держится несколько недель и иногда оставляет при заживлении рубец, похожий на оспенный. В связи с последовательными волнами высыпаний последние имеют характерный полиморфный вид. Как правило, через несколько недель или месяцев наступает спонтанное выздоровление. Гистологические изменения при остром варианте более значительны, чем при хроническом. Межклеточный и внутриклеточный отек эпидермиса приводит к дегенерации кератиноцитов. Плотные периваскулярные мононуклеарные инфильтраты распространяются вверх в эпидермис и вниз в сетчатый слой дермы. Кроме того, наблюдаются отек эпидермальных клеток, выход эритроцитов в эпидермис и дерму, в исключительных случаях — выраженный васкулит. Дифференциальный диагноз включает каплевидный псориаз, розовый лишай, лекарственную сыпь, вторичный сифилис, вирусные экзантемы, красный плоский лишай. В дифференциальной диагностике важную роль играет биопсия кожи.

Редкая форма острого лихеноидного вариолиформного парапсориаза — высыпания язвенно-некротических папул диаметром до 1 см, преимущественно на верхней части туловища и сгибательной поверхности плеч, сопровождающиеся лихорадкой, иногда артритом и вторичной поверхностной инфекцией кожи *Staphylococcus aureus*. Папулезные высыпания острого лихеноидного вариолиформного парапсориаза претерпевают язвенно-некротические изменения и через несколько недель заживают с образованием гиперпигментированного рубца. Гистологически иногда выявляется лейкокластический васкулит. Картина напоминает полиморфную экссудативную эритему, но без поражения слизистой оболочки.

Этиология лихеноидного парапсориаза не установлена. Хотя встречаются спорадические вспышки этого заболевания, поиск инфекционного агента, передающегося от человека к человеку, ни к чему не привел. Популярна гипотеза о том, что оно представляет собой аллергическую реакцию на какой-то патогенный микроорганизм. Очевидно, в ее патогенезе важную роль играют механизмы клеточного иммунитета, так как инфильтраты в основном формируются цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-супрессорами. Данные исследований клонирования генов рецепторов Т-лимфоцитов и иммунологических исследований позволяют расценивать острый лихеноидный вариолиформный парапсориаз как лимфопролиферативный процесс с участием Т-лимфоцитов. Описано 2 случая его перехода в Т-лимфому у детей. Предполагается, что в элементах высыпаний острого лихеноидного вариолиформного парапсориаза, в отличие лимфоматоидных папул и Т-лимфом, значительно больше цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, чем Т-хелперов и индукторов, что свидетельствует о более действенном иммунном ответе.

Лечение. В целом лихеноидный парапсориаз рассматривают как доброкачественное заболевание, не влекущее за собой серьезного ухудшения состояния здоровья. В отсутствие жалоб на неприятные ощущения местно ограничиваются смягчающими средствами для удаления обильных чешуек. Наиболее успешно применение эритромицина на протяжении 2 мес. в дозе 30–50 мг/кг/сут в сочетании с естественным солнечным облучением. Если оно оказывает благоприятное действие, эритромицин отменяют постепенно, очень медленно, на протяжении нескольких месяцев. При редкой язвенно-некротической форме с лихорадкой эффективна системная кортикостероидная терапия. У взрослых используют ряд других, мало применимых в педиатрической практике методов и препаратов: сочетание псораленов с УФ-лучами А, тетрациклин, дапсон, метотрексат.

Фолликулярный кератоз. Относительно часто встречающееся поражение кожи в виде папулезных высыпаний — от скудных на разгибательной поверхности конечностей до обильных по всей поверхности тела. Излюбленная локализация высыпаний — верхняя часть разгибательной поверхности рук, щеки, бедра и ягодицы. По виду высыпания напоминают гусиную кожу. Фолликулярные папулы с роговыми чешуйками и без воспалитель-

ных явлений не сливаются. Иногда раздражение от роговой пробки бывает причиной фолликулита. Сухость кожи сопровождает высыпания и способствует их усилению, поэтому наиболее выраженными они бывают зимой. К фолликулярному кератозу склонны больные атопическим дерматитом. Наиболее часто фолликулярный кератоз наблюдается в детском и юношеском возрасте. После 20 лет он стихает. Легкие ограниченные высыпания поддаются лечению смягчающими средствами, образующими на коже устойчивый слой, более выраженные и обильные требуют регулярного наложения 10–25% крема с мочевиной, смягчающих кожу средств с α-гидроксикислотами, например молочной, их сочетания с кортикостероидами или ретиноевой кислотой местно. Лечение уменьшает проявления фолликулярного кератоза, но не излечивает его.

Шиповидный кератоз (lichen spinulosus). Редкое заболевание неизвестной этиологии, которое встречается в основном у детей, преимущественно у мальчиков. Оно проявляется четко отграниченными бляшками с неровными краями, поверхность которых покрыта роговыми шипами, торчащими из устьев волосяных фолликулов (рис. 367.2). Бляшки могут локализоваться на любом участке тела. Как правило, они располагаются симметрично на туловище, локтях, коленях



Рис. 367.2. Четко очерченные бляшки из фолликулярных папул, характерные для шиповидного кератоза

и разгибательной поверхности конечностей, имеют обычный цвет кожи, хотя в отдельных случаях бывают эритематозными. На их поверхности легко различимы на ощупь роговые пробки в устьях фолликулов. Отличить шиповидный кератоз от фолликулярного нетрудно, так как высыпания при последнем никогда не образуют скоплений-бляшек. Легче принять бляшки шиповидного кератоза за экзематозные.

Лечение не разработано. Если высыпания представляют собой косметический дефект, применяют кератолитики — 3–7% мазь с салициловой кислотой, 10–25% крем с мочевиной и препараты ретиноевой кислоты, которые делают роговые шипы менее заметными. Обычно через несколько месяцев или лет бляшки исчезают спонтанно.

Розовый лишай. Распространенное заболевание, которое встречается преимущественно у детей и молодых людей. Высыпаниям могут предшествовать продромальные симптомы в виде лихорадки, недомогания, артралгии и фарингита, но у детей они наблюдаются редко. Этиология заболевания неизвестна. Предполагается его вирусная природа.

Клинические проявления. Распространенным высыпаниям предшествует появление *материнской бляшки* на любом участке кожи, но ее не всегда правильно расценивают из-за большого размера. Она имеет диаметр 1–10 см, кольцевидную форму и приподнятые края с плотно прикрепленными нежными чешуйками. Спустя 5–10 дней после материнской бляшки появляются распространенные симметричные высыпания, в основном на туловище и проксимальных отделах конечностей (рис. 367.3), но при очень обильной сыпи поражаются также лицо, волосистая часть головы и дистальные отделы конечностей. Встречается и форма, при которой высыпания располагаются только на этих участках. Сыпь появляется на протяжении нескольких дней и состоит из круглых или овальных, слегка приподнятых пятен диаметром менее 1 см окраской от розовой до коричневой, покрытых нежными чешуйками. Высыпания придают коже пестрый вид. Некоторые элементы сыпи очищаются в центре, и от них остается только ободок из плотно прикрепленных чешуек. Изредка наблюдаются папулезные, везикулярные, уртикарные, геморрагические и крупные кольцевидные высыпания. Длинные оси элементов сыпи обычно совпадают с линиями максимальной растяжимости кожи, из-за чего высыпания создают на спине ха-



Рис. 367.3. Овальные пятнисто-папулезные высыпания розового лишая. Характерно распределение вдоль линий кожи и материнская бляшка

рактерный рисунок новогодней елки. Ориентация высыпаний по линиям кожи часто более заметна в передней и задней подмышечных складках и над ключицами. Высыпания держатся 2–12 нед. Они не вызывают жалоб или сопровождаются зудом от легкого до резко выраженного.

Диагностика. Диагноз ставится по клинической картине. Материнскую бляшку нередко ошибочно принимают за дерматофитию гладкой кожи. Микроскопия соскоба с нее с добавлением гидроксида калия позволяет избежать этой ошибки. Генерализованные высыпания сходны с таковыми ряда заболеваний, в том числе с вторичным сифилисом. В дифференциальный диагноз входят также лекарственная сыпь, вирусные экзантемы, каплевидный псориаз, хронический лихеноидный парапсориаз, экзема.

Лечение. Лечение в отсутствие жалоб излишне. При обильном шелушении достаточно смягчающих средств. Для облегчения зуда применяют смягчающие лосьоны с ментолом или камфорой, а если он мучительный — антигистаминные средства с успокаивающим действием внутрь, особенно на ночь. Иногда для облегчения зуда требуется местное применение нефторированных кортикостероидов. После разрешения высыпаний остается, особенно у лиц с темной кожей, выраженная поствоспалительная гипо- или гиперпигментация, исчезающая через несколько недель или месяцев.

Красный волосяной лишай. Хронический дерматоз, обычно начинающийся постепенно с распространенного шелушения и эритемы волосистой части головы, неотличимый от себорейного дерматита и толстого гиперкератоза на ладонях и подошвах. Типичные элементы первичных высыпаний представляют собой плотные куполообразные, мелкие заостренные розовые или красные папулы с роговой пробкой в центре, пронизанной пушковым волосом. Множество папул, сливаясь, образует крупные, четко отграниченные эритематозные бляшки, напоминающие апельсиновую корку, в которых сохраняются островки неизмененной кожи, создающие причудливый рисунок. Типичные папулы на тыльной стороне проксимальной фаланги пальцев отчетливо пальпируются. На слизистой оболочке рта обнаруживаются бляшки или папулы, сходные с таковыми красного плоского лишая. Дистрофические изменения ногтей очень напоминают таковые при псориазе. В далеко зашедших случаях выраженный гиперкератоз волосистой части головы и лица приводит к алопеции и вывороту век. Дифференциальный диагноз включает ихтиоз, себорейный дерматит, ладонно-подошвенную кератодермию и псориаз.

Этиология неизвестна. У детей встречается наследственная аутосомно-доминантная форма, но в целом преобладают спорадические случаи. Попытки выявить связь заболевания с дефектом метаболизма витамина А определенного результата не дали. Дифференцировать его с клинически очень сходными псориазом и себорейным дерматитом помогает биопсия.

Лечение. Оценить эффективность множества существующих рекомендаций трудно, так как заболевание склонно к волнообразному течению с чередованием обострений и ремиссий. Наиболее широко применяют ретиноиды внутрь и местно витамин А. При назначении этих препаратов внутрь необходима настороженность в отношении побочного действия (см. раздел о лечении псориаза). У детей прогноз относительно выздоровления довольно благоприятный.

Болезнь Дарье (фолликулярный дискератоз). Редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, которое обычно начинается в старшем детском возрасте. Характерные элементы высыпаний представляют собой плотные мелкие папулы, не отличающиеся по цвету от нормальной кожи и далеко не всегда связанные с фолликулами.

Папулы в конце концов покрываются желтой коркой с неприятным запахом и сливаются, образуя крупные серовато-коричневые бляшки с вегетациями, симметрично располагающиеся на лице, шее, плечах, груди, спине и сгибательной поверхности конечностей. На слизистой оболочке губ, языка, щек, глотки, гортани и вульвы появляются папулы, трещины, корки и изъязвления. В части случаев наблюдаются гиперкератоз ладоней и подошв и дистрофия ногтей с подногтевым гиперкератозом, а также резкий зуд, наслоение инфекции, неприятный запах и обострение заболевания после пребывания на солнце. Болезнь Дарье необходимо дифференцировать с себорейным дерматитом и плоскими юношескими бородавками. В биоптате характерные для болезни Дарье гиперкератоз, расслойка эпидермиса с образованием супрабазальных расщелин, дискератоз эпидермиса.

Специфического ***лечения*** не существует. В части случаев благоприятное действие оказывает местное применение витамина А или ретиноевой кислоты под окклюзионными повязками или без них. В тяжелых случаях показаны синтетические ретиноиды внутрь. При наслоении инфекции требуется обработка высыпаний дезинфицирующими средствами и системная антибактериальная терапия. Летом заболевание обычно обостряется.

Блестящий лишай (lichen nitidus). Хронический доброкачественный дерматоз, для которого характерны высыпания однотипных мелких (1–2 мм в диаметре) плоских, блестящих плотных папул, обычно не отличающихся по окраске от нормальной кожи, иногда розовых или красных, а у лиц с темной кожей гипопигментированных. Излюбленная локализация высыпаний — половые органы, живот, грудь, лоб, запястья, внутренняя поверхность бедер. Высыпания бывают как скудными, так и обильными, группирующимися в виде бляшек. При внимательном осмотре обычно обнаруживаются линейные скопления папул вдоль царапин (симптом Кебнера, встречающийся при немногих заболеваниях и имеющий важное диагностическое значение) (рис. 367.4). Блестящий лишай встречается в любом возрасте. Этиология его неизвестна. Жалоб и нарушения общего состояния он обычно не вызывает. Блестящий лишай необходимо дифференцировать с красным плоским, но изредка эти заболевания сопутствуют друг другу.

Кроме того, в дифференциальный диагноз блестящего лишая входит также фолликулярный кератоз. Для последнего характерны фолликулярная локализация папул и отсутствие симптома Кебнера. Иногда блестящий лишай напоминают мелкие однотипные плоские бородавки. Обычно дифференциальный диагноз проводится клинически, но иногда требуется биопсия. Гистологически папулы блестящего лишая представляют собой четко очерченные скопления лимфоцитов и гистиоцитов в верхнем слое дермы, окруженные эпидермисом гребешков кожи. Высыпания продолжаются месяцами и годами, но в конце концов полностью разрешаются. Эффективного лечения не существует.



Рис. 367.4. Мелкие плоские папулы блестящего лишая на туловище и руках. Симптом Кебнера (линейное скопление папул по ходу царапины на руке)

Полосатый лишай (lichen striatus). Это доброкачественное самоизлечивающееся заболевание, для которого характерны высыпания в виде непрерывных или прерывистых полос папул, напоминающие по расположению опоясывающий лишай. Папулы плоские красные или фиолетовые, покрытые нежными чешуйками, образуют скопления в виде полос или бляшек (рис. 367.5). У лиц с темной кожей отмечается гипопигментация папул. Этиология заболевания и причина линейного распределения высыпаний неизвестны. Высыпания появляются на протяжении дней и недель, не вызывая нарушения общего состояния, остаются на протяжении недель и месяцев неизменными и, наконец, исчезают, не оставляя после себя никаких изменений кожи. Жалоб они обычно не вызывают.



Рис. 367.5. Высыпания плоского лишая в виде многочисленных линейных бляшек и полос

Иногда отмечается зуд. При распространении высыпаний на корень и матрикс ногтей развивается их дистрофия.

Дифференциальный диагноз полосатого лишая включает целый ряд заболеваний. В начальном периоде высыпания в отсутствие характерного линейного расположения папулы могут напоминать экзематозные или высыпания блестящего лишая. Линейные высыпания красного плоского лишая и псориаза обычно сопровождаются типичными для этих заболеваний изменениями на других участках кожи. Линейные эпидермальные невусы представляют собой стойкие изменения, обычно с гиперкератозом и гиперпигментацией, более выраженными, чем при полосатом лишае. Для облегчения зуда обычно бывает достаточно смягчающих лосьонов с ментолом и камфорой или местного применения слабодействующих кортикостероидов.

Красный плоский лишай. У детей раннего возраста встречается редко, да и у более старших не особенно распространен. Первичным элементом его высыпаний являются четко очерченные многогранные фиолетовые папулы с тонкими линиями или нежными белыми чешуйками на поверхности. При слиянии папул образуются крупные бляшки. Высыпания сопровождаются резким зудом. По ходу расчесов возникают свежие элементы (симптом Кебнера) (рис. 367.6). Излюбленная локализация высыпаний — сгибательная поверхность запястий и предплечий, внутренняя поверхность бедер. На слизистой оболочке образуются белые папулы размером с булавочную головку, при слиянии которых во рту, а иногда на губах и языке возникает сетчатый или кружевной рисунок.

У детей самая частая форма — *острый эруптивный плоский лишай*, при котором высыпания появляются на протяжении короткого времени, как при вирусных экзантемах, и быстро распространяются по всей поверхности тела. Встречаются также гипертрофическая, линейная, буллезная, атрофическая, фолликулярная, эрозивная и язвенная формы. Поражение ногтей наблюдается при хронических формах, для детей оно нехарактерно (см. гл. 373). Заболевание тянется месяцами и годами. При острой эруптивной форме высыпания наиболее склонны к полному исчезновению. Часто после него надолго остается выраженная гиперпигментация. Гистологические изменения при красном плоском лишае специфичны, поэтому при сомнениях в диагнозе показана биопсия.

Лечение направлено на снятие зуда и разрешение высыпаний. Часто облегчение приносит прием внутрь антигистаминных препаратов и/или транквилизаторов. Разрешению высыпаний способству-



Рис. 367.6. Многогранные фиолетовые папулы при плоском лишае, их линейное расположение — симптом Кебнера

ет местная кортикостероидная терапия. При распространенных, не поддающихся ей высыпаниях показано системное применение кортикостероидов.

Порокератоз. Это редкое хроническое прогрессирующее аутосомно-доминантное наследственное заболевание. Описано несколько его форм: изолированные бляшки, линейный порокератоз, ладонно-подошвенный гиперкератоз, диссеминированный эруптивный и поверхностный солнечный порокератоз. Последняя форма, которую, по-видимому, провоцирует интенсивное солнечное облучение, чаще встречается у женщин. Остальные более характерны для мужчин и начинаются в детстве. Излюбленная локализация высыпаний — конечности, лицо, шея, половые органы. Первичный элемент высыпаний представляет собой мелкую ороговевшую папулу, при увеличении которой центр становится вдавленным, а края приподымаются в виде валика. Бляшки имеют круглую, овальную или спиралевидную форму с приподнятыми краями, рассеченными узкими желобками, в которые выбухают роговые выпячивания, и желтым, серым или желто-коричневым сухим гладким атрофичным центром. Периферический ороговевший валик имеет более темную, чем центр, окраску — серую, коричневую или черную.

Дифференциальный диагноз включает бородавки, эпидермальные невусы, красный плоский лишай, кольцевидную гранулему, перфорирующий серпигинозный эластоз. Биопсия выявляет характерную рогоподобную слоистость (пробки из клеток рогового слоя эпидермиса с сохранившимися ядрами), которой обусловлено постоянство линейных очертаний бляшек. Заболевание медленно прогрессирует, не вызывая значительных неприятных ощущений. Иногда бляшки поддаются криотерпии жидким азотом или хирургическому иссечению. В некоторых случаях эффективно местное применение ретиноевой кислоты и 5-фторурацила.

Детский папулезный акродерматит (болезнь Крости–Джанотти, эруптивный ретикулоэндотелиоз конечностей). Характерные высыпания при этом заболевании иногда сопровождаются недомоганием, субфебрильной температурой, обычно без других выраженных общих симптомов. Наиболее часто оно встречается у детей раннего возраста. Элементы высыпаний представляют собой однотипные плотные плоские папулы диаметром 1–5 мм, темно- или медно-красного цвета, обычно незудящие. Высыпание, как правило, одновременное, обильное, симметричное на лице, ягодицах и конечностях, в том числе ладонях и подошвах. Папулы никогда не сливаются. Нередко они похожи на везикулы, но без жидкого содержимого. Иногда они приобретают геморрагический характер. На конечностях высыпания могут располагаться линейно (симптом Кебнера). Лицо, волосистая часть головы и слизистые оболочки поражаются сравнительно мало. Кроме того, обнаруживаются генерализованное увеличение лимфатических узлов, гепатомегалия и вирус гепатита В в крови. Высыпания спонтанно разрешаются через 15–60 дней, но увеличение лимфатических узлов и печени, если оно имело место, держатся несколько месяцев. В Италии детский папулезный акродерматит ранее связывали с первичной инфекцией вирусом гепатит В и присутствием в крови его поверхностного антигена. Обычно ему сопутствует повышенная активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке при нормальном уровне билирубина. В биоптате кожи периваскулярная мононуклеарная инфильтрация и отек эндотелия капилляров.

В США заболевание носит доброкачественный характер. Его связь с гепатитом не выявлена. Аналогичные высыпания у детей наблюдаются при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр и другими вирусами, в том числе Коксаки А16 и парагриппа. Дифференциальный диагноз папулезного акродерматита включает красный плоский лишай, полиморфную экссудативную эритему, гистиоцитоз Х и геморрагический васкулит.

Acanthosis nigricans. Дерматоз с бархатистыми гиперкератотическими бляшками, которые располагаются в основном на шее, в подмышечной и паховой областях, на местах воспалительных изменений кожи, на внутренней поверхности бедер, на половых органах и вокруг заднего прохода. В гистологической картине преобладает папилломатоз и гиперкератоз, а не акантоз и избыточное образование пигмента. Acanthosis nigricans, как правило, развивается на фоне ожирения, приема некоторых лекарственных средств, например никотиновой кислоты, эндокринных расстройств (сахарный диабет, болезнь Аддисона, синдром Кушинга, акромегалия, гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром Штейна–Левенталя, гиперандрогения, гипогонадизм), ряда других заболеваний (синдромы Блума, Крузона, Руда, болезнь Вильсона, инсулиновая липодистрофия, частичная липоди-

строфия, лепречаунизм, злокачественные новообразования, в частности аденокарцинома органов брюшной полости у взрослых). Иногда он бывает семейным, с аутосомно-доминантным типом наследования. Проявления acanthosis nigricans, которые обнаруживаются у 7% детей и обычно сопутствуют ожирению, рассматривают как особую его форму — pseudoacanthosis nigricans.

Наличие acanthosis nigricans свидетельствует об инсулинорезистентности. Его клиническая тяжесть и гистологическое строение соответствуют степени гиперинсулинемии. Предполагается, что инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией приводит к связыванию инсулина рецепторами ИФР и их активации, способствующей разрастанию эпидермиса. При acanthosis nigricans на фоне злокачественных новообразований патогенное действие оказывают фактор роста, секретируемый опухолью, и гиперинсулинемия.

Acanthosis nigricans очень плохо поддается лечению. Благоприятное действие при нем оказывает хотя бы относительное облегчение течения основного заболевания, уменьшение инсулинорезистентности, применение ретиноидов местно или внутрь, при связанном с ожирением pseudoacanthosis nigricans — похудение.

Литература

Asawanonda P., Anderson R. R., Chang Y. et al. 308-nm excimer Jaser for the treatment of psoriasis. Arch Dermatol 2000; 136: 619–24.

Caputo R., Gelmetti C., Ermacora E. et al. Gianotti-Crosti syndrome: A retrospective analysis of 308 cases. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 207.

Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L. D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001; 357: 1842–7.

Elder J. T., Nair R. P., Henseler T. et al. The genetics of psoriasis 2001. Arch Dermatol 2001; 137: 1447–54.

Ellis C. N., Krueger G. G. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. N Engl J Med 2001; 345: 248–55.

Forston J. S., Schroeter A. L., Esterly N. B. Cutaneous T-cell lymphoma (parapsoriasis en plaque). An association with pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in young children. Arch Dermatol 1990; 126: 1449.

Gelmetti C., Rigoni C., Alessi E. et al. Pityriasis lichenoides in children: A long term follow-up of eighty-nine cases. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 473.

Rogers M. Pityriasis lichenoides and lymphomatoid papulosis. Semin Dermatol 1992; 11: 73.

Stern R. Psoriasis. Lancet 1997; 350: 349.

Taieb A., Youbi E., Grosshans E. et al. Lichen striatus: A Blaschko linear acquired inflammatory skin eruption. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 637.

Глава 368
Расстройства кератинизации

Расстройство ороговения (ихтиоз). Это большая группа наследственных заболеваний с общими для них шелушением и гистологической картиной гиперкератоза. В то же время тип наследования, клинические и гистологические различия, сопутствующие аномалии у них разные. Некоторые из них бывают источником тяжелых переживаний для больных из-за обезображивания. Ранняя диагностика подобных заболеваний критически важна для его предотвращения и оказания больному и родителям психологической поддержки.

Плод-арлекин. Редкое расстройство кератинизации, обусловленное несколькими вариантами генетических изменений, дающих идентичные фенотипические. Кожа, с рождения резко утолщенная, жесткая, легко трескающаяся, образует по всей поверхности тела роговой покров, обезображивающий лицо и сковывающий пальцы. Резко вывороченные веки и отек конъюнктивы глазного яблока полностью скрывают его. Нос и ушные раковины уплощены. Губы вывернуты и изрезаны морщинами. Ногтей и волос нет. Имеются флексорная контрактура и ишемия конечностей, дыхательная недостаточность, нарушение сосания. Поражение кожи быстро осложняется тяжелой инфекцией. Большинство больных погибает на первой неделе жизни. У единичных доживших до года больных наблюдаются тяжелый ихтиоз и различные поражения ЦНС. Выворот век и губ разрешаются. Ломкий роговой слой, покрывавший тело, замещается большими тонкими чешуйками на эритематозном основании.

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Гистологическая картина включает гиперкератоз, множественные жировые вакуоли в ороговевших клетках эпидермиса, отсутствие нормальных ламеллярных гранул. В основе одного из вариантов заболевания лежит мутация гена на хромосоме 11,

кодирующего каталитическую субъединицу белка 2А фосфорилазы. Очевидно, это влечет за собой аномалию ламеллярных гранул, играющих важную роль в процессе слущивания ороговевшего эпителия.

Лечение начинают с внутривенного введения жидкости в объеме, достаточном для возмещения ее большой потери через поврежденный эпидермис, помещения больного в кувез с высокой влажностью воздуха, наложения на кожу смягчающей мази при тщательном соблюдении асептики и назначения внутрь ретиноидов, например этретината. У выживших детей заболевание трансформируется в тяжелую врожденную ихтиозиформную эритродермию. Возможна пренатальная диагностика путем фетоскопической биопсии кожи плода или микроскопии клеток околоплодных вод на 17–21-й неделе беременности.

Коллоидный плод. У плода, страдающего этим заболеванием, кожа при рождении покрыта толстым гладким слоем, похожим на промасленный пергамент или пленку коллодия, который впоследствии сходит. Заболевание трансформируется в ихтиозиформную эритродермию или ламеллярный ихтиоз. Подобно плоду-арлекину, коллоидный плод является фенотипическим отражением нескольких вариантов дефектных генотипов. Реже наблюдается трансформация коллоидного плода в другие формы ихтиоза или болезнь Гоше. В единичных случаях наступает спонтанное выздоровление — после схождения плотного поверхностного рогового слоя кожа оказывается нормальной. У коллоидного плода при рождении наблюдаются выворот век, уплощение носа и ушных раковин и неподвижность губ, придающая очертаниям рта сходство с буквой «О» (рис. 368.1). Волосы отсутствуют или проникают через роговой слой. С началом самостоятельного дыхания этот слой начинает трескаться, а затем сходить большими пластинами. Этот процесс занимает несколько недель. На отдельных участках иногда коллоидный слой образуется повторно.

Тяжелые осложнения и летальный исход обусловлены инфекцией кожи, аспирационной пневмонией вследствие аспирации роговых чешуек, гипотермией, обезвоживанием с гипернатриемией вследствие массивной потери воды из-за повышенной проницаемости кожи. Судить о прогнозе в первые дни жизни невозможно, так как он зависит от формы ихтиоза, в которую трансформируется



Рис. 368.1. Типичное лицо коллоидного плода

заболевание. Лечение заключается в помещении новорожденного в кувез с высокой влажностью воздуха и наложении смягчающих кожу средств без окклюзионных повязок для облегчения слущивания рогового слоя.

Ламеллярный ихтиоз и врожденная ихтиозиформная эритродермия (небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродерма). Существует две основные формы аутосомно-рецессивного врожденного ихтиоза, которые проявляются с рождения или вскоре после него клинической картиной коллоидного плода. Однако чаще врожденная ихтиозиформная эритродермия проявляется эритемой и шелушением.

При *ламеллярном ихтиозе* после схождения коллоидного слоя, если он был, образуются крупные четырехугольные чешуйки, отслаивающиеся по краям и плотно прикрепленные посредине. Шелушение часто бывает очень выраженным по всей поверхности тела, в том числе на сгибательной поверхности конечностей (рис. 368.2) и на лице. Имеется выворот век, гиперкератоз ладоней и подошв. Ушные раковины сморщены и уменьшены. Волосы редкие и тонкие. Слизистая оболочка и зубы не



Рис. 368.2. Генерализованное шелушение при ламеллярном ихтиозе. Шелушение в подмышечной области

поражаются. В отличие от врожденной ихтиозиформной эритродермии, эритема выражена слабо. Пузырей не бывает. Аутосомно-рецессивный ламеллярный ихтиоз клинически и генетически неоднороден. Наиболее часто он обусловлен мутацией гена, кодирующего трансглутаминазу.

Для *врожденной ихтиозиформной эритродермии* характерны стойкая эритема и шелушение, генерализованное, но с чешуйками, более тонкими и светлыми, чем при ламеллярном ихтиозе. С возрастом эритема становится менее выраженной. К 35–40 годам она может угаснуть, тогда как шелушение не уменьшается и даже усиливается. Гиперкератоз особенно заметен на локтях, коленях и лодыжках. На ладонях и подошвах он бывает всегда. Иногда отмечается изреженность волос, рубцовая алопеция и дистрофия ногтей.

Гистологически ламеллярный ихтиоз характеризуется значительным утолщением рогового слоя эпидермиса и некоторой неровностью толщины эпидермиса в целом. При врожденной ихтиозиформной эритродермии эпидермис утолщен больше, выражен паракератоз, но гиперкератоз и гипергранулез менее значительны, чем при ламеллярном ихтиозе. При врожденной ихтиозиформной эритродермии пролиферация клеток эпидермиса усилена резко, в то время как при ламеллярном ихтиозе — в небольшой степени.

Зуд бывает очень сильным и почти не уступает противозудной терапии. Отталкивающий вид и неприятный запах, связанный с заселением мацерированных чешуек бактериями, делает больных «изгоями». *Лечение* включает продолжительные ванны с масляными добавками для удаления обильных роговых чешуек. Отказ от частых и продолжительных ванн, основанный на ошибочном представлении о том, что они усиливают сухость кожи, способствует усилению неприятного запаха, накоплению рогового детрита, усилению зуда и неприятных ощущений. Увлажнение воздуха зимой и кондиционирование летом, наоборот, облегчают эти ощущения. Обильное и частое наложение на кожу смягчающих средств и применение кератолитиков (кремов и мазей с 5% молочной или гликолевой кислотой, 10–25% мочевиной) и 0,1% крема с ретиноевой кислотой до некоторой степени уменьшают шелушение, но при наличии трещин кожи вызывают жжение. Прием ретиноидов внутрь оказывает благоприятное действие на фенотипические проявления, но не влияет на генный дефект. В то же время возможность неопределенно долгого приема этих препаратов ограничена из-за выраженного побочного действия на костную ткань и тератогенных свойств. Выворот век требует наблюдения офтальмолога, в определенных случаях — пластической операции. Показано генетическое консультирование.

Обыкновенный ихтиоз. Аутосомно-доминантный ихтиоз — наиболее распространенное расстройство кератинизации. Он встречается с частотой 1 случай на 300 живорожденных. Обычно он проявляется вскоре после рождения и, как правило, протекает нетяжело, ограничиваясь умеренным шелушением и гиперкератозом. В отдельных случаях в обыкновенный ихтиоз переходит синдром коллоидного плода. Шелушение бывает наиболее выраженным на разгибательной поверхности конечностей, особенно нижних, и на спине. На животе, шее и лице оно бывает слабее, на сгибательной поверхности конечностей отсутствует. Резко выражен, особенно на плечах и бедрах, фолликулярный кератоз и гиперкератоз ладоней и подошв. Относительно часто наблюдается атопический дерматит. Шелушение усиливается зимой и ослабевает до

полного исчезновения летом. С возрастом проявления заболевания уменьшаются и даже исчезают. Поражением волос, зубов, слизистой оболочки или других органов и систем оно не сопровождается.

Гистологическая картина отличается от таковой при других типах ихтиоза, при которых гиперкератоз сопровождается истончением или отсутствием зернистого слоя эпидермиса. Электронная микроскопия позволяет определить в эпидермальных клетках уменьшение и хрупкость гранул кератогиалина. Гиперкератоз обусловлен не усилением пролиферации эпидермальных клеток, а нарушением десквамации, что связано с недостатком профилаггрина, необходимого для разрушения десмосом.

Шелушение удается ослабить ваннами с добавлением масла и ежедневным наложением смягчающих кожу средств или кремов с мочевиной, салициловой или α-гидроксильными кислотами, например молочной.

Ихтиоз, сцепленный с Х-хромосомой. Этот тип встречается в основном у мужчин, хотя некоторые его проявления наблюдаются и у женщин-носительниц. Шелушение кожи наблюдается с рождения, но к 3–6 мес. жизни обычно стихает. Оно наиболее выражено на боковой поверхности шеи, нижней части лица, вокруг ушных раковин, передней поверхности туловища и конечностях, особенно нижних. Сгибательная поверхность коленных и локтевых суставов почти или совсем не страдает, так же как и ладони и стопы, на которых лишь в отдельных случаях отмечается утолщение рогового слоя. Заболевание склонно к медленному прогрессированию как по тяжести, так и по распространенности. Фолликулярного кератоза не бывает. Предрасположения к атопическому дерматиту не отмечается. Важным маркером заболевания является не ухудшающее остроту зрения помутнение глубоких слоев роговицы, которое развивается в позднем детском и подростковом возрасте не только у больных мальчиков, но и у девочек — носительниц генного дефекта. У 25% мальчиков со сцепленным с Х-хромосомой ихтиозом наблюдается крипторхизм, что указывает на связь с синдромом Каллманна, также обусловленным делецией короткого плеча хромосомы Х. Иногда развивается рак яичка. Гистологическая картина включает гиперкератоз рогового слоя эпидермиса, выраженность его зернистого слоя и гиперплазию эпидермиса.

Пролиферация эпидермиса не усилена. Гиперкератоз обусловлен задержкой ороговевших клеток и замедленным рассасыванием дисков десмосом. В их основе дефицит стероидсульфатазы, гидролизирующей сульфат холестерина и других стероидов с образованием холестерина. Накапливаясь в роговом слое эпидермиса и в плазме, сульфат холестерина подавляет десмосомный протеолиз, что приводит к гиперкератозу. Повышение концентрации сульфата холестерина обнаруживается в сыворотке, мембранах эритроцитов, клетках эпидермиса и роговых чешуйках больных, снижение активности стероидсульфатазы — в фибробластах, кератиноцитах и лейкоцитах, пренатально — в клетках околоплодных вод и ворсин хориона. Как у пораженных мужских плодов, так и у женских плодов-носительниц можно пренатально выявить делецию гена стероидсульфатазы путем рестрикционного ферментного анализа ДНК в культуре клеток ворсин хориона или в клетках околоплодных вод путем гибридизации *in situ*. Дефицит стероидсульфатазы в плаценте матерей-носительниц сопровождается низкой концентрацией эстрогенов в моче и крови и слабости родовой деятельности, не уступающей окситоцину и простагландинам. Ген стероидсульфатазы располагается на коротком плече Х-хромосомы (Xp22.3). Перенос гена в кератиноциты в условиях культуры клеток устраняет дефицит стероидсульфазы.

Ванны с добавлением масла, смягчающие кожу средства и кремы с мочевиной обычно достаточно эффективное *лечение*. Можно также использовать смягчающие кожу средства с 5% гликолевой или молочной кислотой или 40–60% раствор пропиленгликоля в воде на ночь под окклюзионные повязки.

Эпидермолитический гиперкератоз (врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия). Заболевание наследуется аутосомно-доминантно, но часто встречается как спорадическое. Она *проявляется* с рождения генерализованной эритемой с тяжелым гиперкератозом. Роговые чешуйки мелкие плотные. На сгибательной поверхности суставов, в том числе в подмышечных впадинах, подколенных и локтевых ямках, на шее и в области тазобедренных суставов образуются изолированные параллельные гиперкератотические гребешки с бородавчатым разрастанием. Эритема после одного года бледнеет, но гиперкератоз сохраняется на всю жизнь. У новорожденных наблюдается рецидивирующее распространенное высыпание пузырей, поэтому необходим дифференциаль-

ный диагноз с другими буллезными дерматозами. Позднее сохраняется склонность к образованию пузырей на местах травматизации кожи (на ногах, коленях, локтях). К 7–8 годам жизни она исчезает. Имеется утолщение рогового слоя эпидермиса на ладонях и подошвах. Волосы, ногти, потовые железы и слизистая оболочка не страдают. Поражение кожи часто осложняется инфекцией, требующей антибактериальной терапии. В тяжелых случаях наблюдаются выворот век и сморщивание ушных раковин.

Гистологическая картина *диагностически* значима: гиперкератоз, значительное утолщение зернистого слоя эпидермиса с увеличением количества гранул кератогиалина, прозрачные ободки вокруг ядер, исчезновение четко различимых границ клеток в верхнем слое эпидермиса. Электронная микроскопия выявляет образование прядей из промежуточных нитей кератина и прикрепление многих десмосом только к одному кератиноциту вместо образования связей между соседними. Эпидермолитический гиперкератоз, по-видимому, может быть обусловлен дефектом как кератина 1, так и кератина 10, гены которых располагаются на хромосоме 12 (12p), где сгруппированы все гены кератинов типа 2. Эти кератины необходимы для образования промежуточных нитей в клетках супрабазального слоя эпидермиса. Ограниченные формы заболевания внешне напоминают эпидермальные невусы (ichthyosis hystrix — ежовый ихтиоз) или ладонно-подошвенную кератодермию, но гистологическая картина соответствует эпидермолитическому гиперкератозу. При подтверждении специфической генной мутации у родителей показана пренатальная диагностика путем исследования ДНК клеток ворсин хориона или клеток околоплодных вод, полученных с помощью амниоцентеза.

Лечение мало эффективно. У новорожденных заболевание протекает тяжело вследствие часто сопутствующей ему недоношенности, инфекционных осложнений и нарушений водно-электролитного баланса. Заселение бактериями мацерированных роговых чешуек вызывает отчетливый неприятный запах, который, до известной степени, удается устранить, используя лосьоны с антибактериальными средствами. Периодически требуется и прием антибактериальных препаратов внутрь. Кератолитики обычно переносятся плохо. Выраженное благоприятное действие, даже в сравнительно низких дозах, оказывают ретиноиды внутрь (этретинат, ацитретин, изотретиноин) Показано генетическое консультирование.

Опоясывающий линейный ихтиоз. Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое проявляется в первые месяцы жизни генерализованной эритемой и шелушением. На фоне генерализованной эритемы туловища и конечностей располагается мигрирующий, полициклический, склонный к распространению гиперкератоз с отчетливой двойной границей шелушения. Лихенизация и гиперкератоз в локтевых и коленных ямках обычно бывают стойкими, так же как эритема и шелушение на лице и волосистой части головы. Стержни волос в большинстве своем деформируются, более чем у 50% больных наблюдаются утолщения на волосах за счет инвагинации их дистальной части в проксимальную. Этот тип ихтиоза характерен для синдрома Нетертона (см. ниже). При гистологическом исследовании обнаруживаются неспецифические псориазиформные изменения.

Вариабельная эритрокератодерма. Заболевание, аутосомно-доминантное наследование которого сцеплено с наследованием антигенов резус-фактора. Оно проявляется в первые месяцы жизни, прогрессирует в детстве, а подростковом возрасте приобретает стабильное течение. Для него характерны четко очерченные гиперкератотические бляшки с извилистым очертанием, возникающие на фоне нормальной кожи или изолированных эритематозных пятен. Очаги эритемы за промежутки времени от нескольких минут или часов до нескольких дней меняют форму и размер или перемещаются, затем постепенно приобретают четкую локализацию и гиперкератотический характер. Распространенность высыпаний колеблется от единичных до генерализованных. Излюбленная локализация — лицо, ягодицы, подмышечные впадины, разгибательная поверхность конечностей. Эпидермис на ладонях и подошвах утолщается. Волосы, зубы и ногти не поражаются. Гистологические изменения включают гиперкератоз, папилломатоз, неравномерную гиперплазию эпидермиса.

Симметричная прогрессирующая эритрокератодерма — аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, которое проявляется в детстве крупными, симметричными, четко локализованными эритематозными бляшками с извилистой границей, покрытыми нежными чешуйками, на конечностях, ягодицах, лице, лодыжках и запястьях, а также ладонно-подошвенной кератодермией. Эритема-

тозных бляшек, меняющих размеры, очертания и локализацию при симметричной прогрессирующей кератодерме, в отличие от вариабельной, не бывает, но иногда оба заболевания по клинической картине неотличимы.

Ихтиозиформные дерматозы. Несколько редких синдромов, в состав которых обязательно входит ихтиоз, представляют собой строго определенные нозологические формы.

Синдром Шегрена–Ларссона. Аутосомно-рецессивное наследственное метаболическое расстройство, сопровождающееся ихтиозом ламеллярного типа или каким-либо типом ихтиозиформной эритродермии, олигофренией и спастичностью. Ихтиоз генерализованный, но наиболее выражен на сгибательной поверхности конечностей и внизу живота и сопровождается эритемой, мелкопластинчатым шелушением и образованием крупных пластинчатых роговых чешуек, гиперкератозом темного цвета. В 20–30% случаев имеется дегенерация пигментного эпителия сетчатки, главным признаком которой при офтальмоскопии являются блестящие точки в области желтого пятна. Задержка двигательного и речевого развития становится явной уже на первом году жизни, спастический ди- или тетрапарез, эпилепсия и умственная отсталость — к 3–4 годам. Некоторые больные способны передвигаться на костылях, но большинство не покидают инвалидной коляски. В основе заболевания нарушение окисления жировых спиртов вследствие дефицита жировой альдегид-дегидрогеназы, одного из компонентов ферментного комплекса жировой алкоголь — никотинамидадениндинуклеотид-оксидоредуктаза. Его можно выявить у больных и гетерозиготных носителей дефекта в культуре клеток фибробластов, а пренатально — в культуре клеток ворсин хориона или околоплодных вод. Более доступный метод диагностики — определение уровня лейкотриена B4 в моче, который бывает повышен.

Синдром Нетертона. Аутосомно-рецессивный наследственный синдром, включающий ихтиоз (обычно опоясывающий линейный, иногда ламеллярный, или врожденную ихтиозиформную эритродермию какого-либо типа), утолщения на стержнях волос за счет инвагинации их дистальной части в проксимальную и другие аномалии стержней волос, например перекрученные волосы (pili torti) или узловатую трихоклазию (см. гл. 372). В основе заболевания мутации гена *SPINK5*, кодирующего ингибитор серинпротеазы. Ихтиоз проявляется в первые 10 дней жизни. Он особенно выражен вокруг рта, глаз и заднего прохода. Эритродерма усиливается после инфекций. У больных наблюдаются задержка физического развития, рецидивирующие бактериальные и кандидозная инфекции, повышение уровня IgE, значительное обезвоживание с гипернатриемией. Волосы на волосистой части головы редкие, короткие, ломкие, так же как и брови, ресницы и пушковые волосы на теле. Из проявлений аллергии наиболее часто встречаются крапивница, ангионевротический отек, атопический дерматит и бронхиальная астма. В части случаев имеется олигофрения. В измененных участках волос электронная микроскопия выявляет инвагинацию дистальной части их стержня в проксимальную.

Синдром Рефсума (см. т. 2, п. 134.2). Мультисистемное аутосомно-рецессивное наследственное расстройство, проявляющееся на 2–3-м десятилетии жизни. Ихтиоз относительно легкий, похожий на обыкновенный, может локализоваться на ладонях и подошвах. Наиболее характерны хронический полиневрит с прогрессирующим параличом и атаксией, атипичный пигментный ретинит, аносмия, глухота, дефекты костей, изменения на ЭКГ. В крови и коже больных при исследовании липидов повышен уровень фитановой кислоты. Исключение из питания богатых этой кислотой зеленых овощей и молочных продуктов приводит к улучшению.

Точечная хондродисплазия (см. т. 2, п. 134.2). Неоднородная группа синдромов, включающих выраженный ихтиоз и изменения костей, в первую очередь *синдром Конради–Хюнерманна*, наследуемый доминантно, сцепленно с Х-хромосомой и поражающий только женщин, и *ризомелическая карликовость*, наследуемая аутосомно-рецессивно. Первый почти постоянно, а второй в 25% случаев сопровождаются поражением кожи, тяжесть которого колеблется от резко выраженной генерализованной эритемы до легкого гиперкератоза и шелушения. Ризомелическая точечная хондродисплазия сопровождается катарактой, гипертелоризмом, атрофией зрительных нервов, непропорциональным укорочением проксимального отдела конечностей, задержкой психомоторного и физического развития и спастичностью. Большинство больных умирают в возрасте до 1 года. При ризомелической хондродисплазии обнаруживается ряд дефектов пероксисомных ферментов. При наследуемом сце-

пленно с Х-хромосомой синдроме Конради–Хюнерманна наблюдаются асимметричное укорочение конечностей, выраженное в разной степени, и изолированные участки ихтиозиформных изменений по всей поверхности кожи уже при рождении. Они представляют собой толстые желтые, плотно прикрепленные к поверхности кожи очаги гиперкератоза мутовчатой формы на фоне интенсивной эритемы. Гистологическое исследование выявляет гиперкератоз, проникающий в глубину волосяных фолликулов. Обычно на первом году жизни эти изменения разрешаются и замещаются фолликулярной атрофодермией и очаговой алопецией.

При всех формах отмечается катаракта и лицевая дизморфия с седловидным носом и выступающим лбом. Патогномический признак — так называемая точечная хондродисплазия — точечные вкрапления эпифиза в хрящевом скелете. Этот дефект наблюдается при ряде наследственных заболеваний и часто сочетается с пероксисомным дефицитом, исчезает в возрасте 3—4 лет.

Точечная хондродисплазия, наследуемая рецессивно, сцепленно с Х-хромосомой, обусловлена генной делецией в локусе Х-хромосомы, с которым связан ихтиоз. Она приводит к дефициту стероидсульфатазы. Образование роговых чешуек напоминает таковое при ихтиозе, сцепленном с Х-хромосомой, функция пероксисом не нарушена.

Синдром Руда. Ксеродермическая олигофрения включает умственную отсталость, эпилепсию, ихтиоз (неопределенного типа) и задержку полового созревания. Кроме того, описаны аномалии скелета, глаз и зубов и тугоухость.

Ихтиоз как обязательный компонент входит в ряд редких синдромов: ихтиоз с кератозом и глухотой; ихтиоз с поражением волос (дистрофией с низким содержанием серы и полосатостью в поляризованном свете), умственной отсталостью и задержкой роста (синдром Тея); множественный дефицит сульфатаз и болезнь накопления липидов с ихтиозом (синдром Ханарина–Дорфмана); врожденная гемидисплазия с ихтиозиформной эритродермией и дефектами конечностей (синдром CHILD — congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects).

Ладонно-подошвенная кератодермия. Гиперкератоз ладоней и подошв может быть симптомом как ограниченных или генерализованных наследственных заболеваний кожи, так и приобретенных: как псориаз, экзема, красный плоский волосяной лишай, красная волчанка, синдром Рейтера. Диагноз зависит от спектра симптомов, типа наследования, гистологической картины, биохимического дефекта.

Диффузный ладонно-подошвенный гиперкератоз (синдром Унны–Тоста, тилоз). Аутосомно-доминантное наследственное заболевание, которое проявляется в первые месяцы жизни эритемой, постепенно превращающейся в четко очерченные гиперкератотические шелушащиеся бляшки на ладонях и подошвах. Границы бляшек остаются эритематозными. Бляшки распространяются по боковым краям ладоней и подошв на ладонную сторону запястий и на пятки. Часто наблюдается гипергидроз. Волосы, зубы и ногти обычно не поражаются. Заболевание нередко осложняется дерматофитией, которая плохо поддается лечению. В его основе мутации гена кератина 1 на хромосоме 12. Точечный и полосатый гиперкератоз ладоней и подошв — особая нозологическая форма.

Эпидермолитический гиперкератоз. Гиперкератоз ладоней и подошв с аутосомно-доминантным типом наследования. В его основе мутации гена кератина 9. Его клиническая картина идентична синдрому Унны–Тоста, но без гипергидроза, с образованием пузырей и характерной гистологической картиной.

Трансгредиентный ладонно-подошвенный кератоз (болезнь острова Меледа). Редкое прогрессирующее аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое проявляется эритемой с толстыми роговыми чешуйками на ладони, пальцах, подошвах, сгибательной поверхности запястий, коленях, локтях. Иногда наблюдаются гипергидроз, утолщение или блюдцеобразная дистрофия ногтей, экзема.

Мутилирующая кератодермия (синдром Фовинкеля). Прогрессирующее аутосомно-доминантное наследственное заболевание с гиперкератозом на ладонях и подошвах, напоминающим пчелиные соты, не поражающим дуги кожных гребней, линейным или напоминающим по форме морскую звезду на тыльной поверхности кистей, пальцев и стоп и на коленях, и изменением пальцев по типу дактилолиза, приводящим к самоампутации. Могут быть также алопеция и глухота. Заболевание обусловлено мутацией гена лорикрина, основного белка, окутывающего ороговевшие клетки.

Синдром Папийона–Лефевра. Аутосомно-рецессивный наследственный эритемный гипер-

кератоз ладоней и подошв, иногда распространяющийся на тыльную сторону кистей и стоп, локти и колени в старшем детском возрасте. Кроме того, для этого синдрома характерны периодонтит, без лечения приводящий к утрате зубов к 4–5 годам, склонность к гнойным инфекциям кожи, дистрофия ногтей с их поперечной исчерченностью, гипергидроз, кальцификаты в твердой мозговой оболочке.

Ладонно-подошвенный гиперкератоз характерен и для некоторых форм ихтиоза и эктодермальной дисплазии. *Синдром Рихнера–Хангарта* — аутосомно-рецессивный наследственный ладонно-подошвенный кератоз с язвенным кератитом, прогрессирующей деменцией и дефицитом тирозинаминотрансферазы, приводящим к тирозинемии. *Врожденная пахионихия* — аутосомно-доминантное наследственное заболевание с вариабельной экспрессией. Ее классический I тип (*синдром Ядассона–Левандовски*) обусловлен мутацией гена кератина 16. Его основные проявления — онихогрифоз, ладонно-подошвенный гиперкератоз, фолликулярный гиперкератоз, особенно выраженный на локтях и коленях, лейкокератоз слизистой оболочки полости рта. Дистрофия ногтей — наиболее яркий симптом. Он имеется при рождении или развивается в первые месяцы жизни. Ногти утолщены, имеют трубчатую, выпуклую, сужающуюся к свободному краю форму. Под ногтевой пластинкой располагается скопление рогового детрита. Рецидивирующие паронихии приводят к отслойке ногтевых пластинок. Почти всегда наблюдается ладонно-подошвенная кератодермия. Встречаются также гипергидроз ладоней и стоп, пузыри и эрозии на них. У некоторых больных обнаруживается дефект клеточного иммунитета — неспособность к распознаванию и процессированию антигенов *Candida spp.* Удаление ногтевых пластинок и иссечение матрикса ногтей иногда приносят облегчение.

Ладонно-подошвенный гиперкератоз сопровождается мацерацией ороговевших бляшек и их заселением микробами, вызывающими неприятный запах. *Лечение* помогает, хотя и в ограниченных пределах, избежать этих осложнений. Оно заключается в наложении смягчающих кожу средств, кератолитиков (мочевина, салициловая и молочная кислоты) и приеме внутрь ретиноидов (этретинат, изотретиноин, ацитретин). Важнейший его элемент — соскабливание роговых масс после ванночек из раствора натрия хлорида.

Литература

DiGiovanna J. J., Bale S. J. Epidermolytic hyperkeratosis: Applied molecular genetics. J Invest Dermatol 1994; 102: 390.

Huber M., Rettler I., Bernasconi K. et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. Science 1995; 267: 525.

Paller A. S. Disorders of cornification (ichthyosis). In: Textbook of Neonatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 276.

Proksch E., Holleran W. M., Menon G. K. et al. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. Br J Dermatol 1993; 128: 473.

Rabinowitz L. G., Esterly N. B. Atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris. Pediatr Rev 1994; 15: 220.

Russell L. J., DiGiovanna J. J., Rogers G. R. et al. Mutations in the gene transglutaminase I in autosomal recessive lamellar ichthyosis. Nat Genet 1995; 9: 279.

Willemsen M. A. A. P., deJong J. G. K., van Domburg P. H. M. I. et al. Defective inactivation of leukotriene B4 in patients with Sjogren-Larsson syndrome. J Pediatr 2000; 136: 258.

Williams M. L. Ichthyosis: Mechanisms of disease. Pediatr Dermatol 1992; 9: 365.

Williams M. L., Elias P. M. From basket weave to barrier. Unifying concepts for the pathogenesis of the diseases of cornification. Arch Dermatol 1993; 129: 626.

Глава 369
Заболевания дермы

Келоидные рубцы представляют собой четко очерченные разрастания плотной соединительной ткани в дерме, образующиеся на месте травмы, розовые, довольно твердые, упругие, приподнимающиеся над поверхностью кожи, иногда болезненные или зудящие. Наиболее часто келоидные рубцы образуются на лице, ушных раковинах, шее, плечах, верхней части туловища, грудине и ногах. Обычно образованию такого рубца предшествует травма. Наиболее распространенные причины келоидных рубцов — прокалывание мочки уха для серьги, ожог пламенем или горячей жидкостью, хирургическая операция. Наблюдается чаще у людей с темной кожей, индивидуальная склонность к их образованию, иногда наследуемая доминантно или рецессивно. Предрасполагающим фактором является присутствие в ране инородного материала.

Склонность к образованию келоидных рубцов — одно из непостоянных проявлений наследственных синдромов (Элерса–Данло, Рубинстайна–Тейби, пахидермопериостоз). Образование как гипертрофических, так и келоидных рубцов обусловлено более длительным новообразованием коллагена, чем необходимо для нормального заживления раны. Келоидный рубец составляют переплетенные гиалинизированные коллагеновые волокна мутовчатой формы.

Келоидные рубцы следует отличать от гипертрофических, не выходящих за пределы раны и со временем претерпевающих обратное развитие. Добиться уменьшения свежего келоидного рубца иногда удается путем введения в него суспензии триамцинолона (10 мг/мл) каждые 4 нед. Иногда используют более концентрированную суспензию. Старые келоидные рубцы после курса инъекций кортикостероида иссекают. Иссекать их без предварительной кортикостероидной терапии не рекомендуется в связи с риском рецидива. Иногда благоприятное действие оказывает наложение на рубец силиконового геля на несколько часов в день на протяжении нескольких недель.

Полосы растяжения (striae distensae). Истонченные вдавленные багровые полосы атрофии кожи, постепенно приобретающие серебристо-опаловый цвет и гладкость. Чаще они образуются на участках кожи, подвергающихся растяжению — на пояснице, ягодицах, бедрах, молочных железах, брюшной стенке, плечах. Наиболее распространенные причины их образования — быстрое увеличение размеров тела, беременность, ожирение, синдром Кушинга, длительная кортикостероидная терапия. Полосы растяжения, возникшие в подростковом возрасте, затем становятся менее заметными. По гистологическому строению они сходны с рубцами.

Атрофия кожи как осложнение кортикостероидной терапии. К атрофии кожи может привести как местное, так и системное применение кортикостероидов. Она нередко возникает в результате местного применения сильнодействующих кортикостероидов под окклюзионной повязкой или их наложения в складки кожи. Кожа истончается, становится ранимой, гладкой и полупрозрачной. На ней исчезает нормальный рисунок, появляются телеангиэктазии. Гистологическое исследование выявляет истончение рогового и росткового (мальпигиева) слоя эпидермиса. Пространства между коллагеновыми и эластическими волокнами сужаются. Дерма становится тоньше, но плотнее. В основе всего перечисленного лежит подавление синтеза коллагена типа I, неколлагеновых и всех остальных белков кожи, прогрессирующие уменьшение количества протеогликанов и гликозаминогликанов, возможно, ишемия, обусловленная стойким спазмом сосудов. В эксперименте на безволосых мышах местное применение ретиноидов вызывает обратное развитие перечисленных биохимических процессов в соединительной ткани, не ослабляя противовоспалительного действия кортикостероидов.

Кольцевидная гранулема. Распространенный, преимущественно у детей и подростков, дерматоз. Характерные высыпания начинаются как плотные гладкие эритематозные папулы и, постепенно увеличиваясь, превращаются в кольцевидные бляшки диаметром до нескольких сантиметров с папулами по краям и неизмененной, слегка атрофичной или диспигментированной кожей в центре (рис. 369.1). Высыпания могут располагаться на любом участке кожи, излюбленная их локализация — тыльная сторона кистей и стоп. Слизистая оболочка не страдает. Из-за приподнятых расширяющихся границ *кольцевидная гранулема* может напоминать высыпания дерматофитии гладкой кожи, но, в отличие от последней, ороговевших чешуек на ней не



Рис. 369.1. Типичная кольцевидная гранулема: приподнятые над уровнем кожи папулы по периферии и вдавленный центр

бывает. *Папулезная стадия высыпаний*, особенно на пальцах и локтях, может имитировать ревматоидные узелки. Диссеминированные папулезные высыпания, которые в некоторых случаях возникают после пребывания на солнце, у детей встречаются редко. *Подкожная кольцевидная гранулема* у детей наблюдается особенно часто. Обычно она локализуется на волосистой части головы и конечностях, преимущественно на передней поверхности голеней. Ее элементы плотные, как правило, безболезненные. Цвет кожи над ними не изменен. *Перфорирующая кольцевидная гранулема* характеризуется наличием поверхностных папул с желтоватым центром, окраска которого обусловлена изменением и исчезновением коллагена по всей толще эпидермиса.

Иногда диагноз невозможен без биопсии. Гистологически элемент сыпи представляет собой гранулему с некрозом коллагена и отложением муцина в центре и инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами и гигантскими клетками инородного тела по периферии. Гистологическая картина напоминает липоидный некробиоз и ревматические узелки (см. т. 2, гл. 110), но имеет небольшие отличия, помогающие дифференциальной диагностике. Этиология кольцевидной гранулемы неизвестна. Обычно она возникает у здоровых до того детей, в отдельных случаях, особенно при генерализованной форме, — на фоне сахарного диабета. Высыпания держатся от нескольких месяцев до нескольких лет, но исчезают спонтанно, не оставляя резидуальных изменений. В 75% случаев это происходит не позднее, чем через 2 года. Применение сильнодействующих кортикостероидов наложением или введением в элементы высыпаний ускоряет этот процесс, но вполне допустим и отказ от активной терапии.

Липоидный некробиоз. Редкое заболевание, которое проявляется эритематозными папулами, превращающимися в четко очерченные желтые атрофические бляшки с неровными фиолетовыми краями и телеангиэктазией в центре. Нередко наблюдается шелушение, образование корок и изъязвление. Папулы медленно, на протяжении нескольких лет расширяются, затем длительно остаются стабильными и, наконец, заживают с образованием рубцов. При гистологическом исследовании выявляются нечетко отграниченные зоны некробиоза коллагена по всей толще кожи, но особенно в дерме, с отложением муцина. Эти зоны окружены гранулематозными лимфогистиоцитарными инфильтратами. В отдельных элементах высыпаний гранулематозная инфильтрация преобладает над некробиозом коллагена. В дифференциальный диагноз липоидного некробиоза входят ксантомы, ограниченная склеродермия, кольцевидная гранулема и претибиальная микседема. В 50–75% случаев заболевание развивается на фоне сахарного диабета. Оно наблюдается у 0,3% больных сахарным диабетом. Высыпания длительно держатся даже при адекватной терапии последнего, но уступают, до некоторой степени, местному применению сильнодействующих кортикостероидов или введению кортикостероидов в элементы сыпи.

Склероатрофический лишай. Проявления этого заболевания первоначально имеют вид уплотненных блестящих папул цвета слоновой кости, нередко с фиолетовым ободком. На их поверхности видны выступающие расширенные устья протоков сальных и потовых желез, часто с желтыми или коричневыми роговыми пробками. Сливаясь, папулы образуют бляшки разного размера с неровным краем и пузырями с геморрагическим содержимым по краям. Позднее в результате атрофии бляшки становятся вдавленными, а поверхность их морщинистой. Заболевание встречается у девочек чаще, чем у мальчиков. У девочек излюбленная локализация высыпаний — вульва, промежность и перианальная область. Обильные высыпания приводят к образованию склеротических бляшек в форме песочных часов, сморщиванию половых губ и стенозу преддверия влагалища. Приблизительно в 20% случаев поражению вульвы предшествуют выделения из влагалища. У мальчиков часто поражается крайняя плоть и головка полового члена, что обычно ведет к фимозу, если в раннем детстве не было произведено обрезание. Нередко поражаются и другие участки кожи: верхняя часть туловища, шея, подмышечные впадины, сгибательная поверхность запястий, кожа вокруг глаз и пупка. Заболевание сопровождается резким зудом.

У детей склероатрофический лишай нередко путают с очаговой склеродермией (см. гл. 218). Эти заболевания иногда сопутствуют друг другу. Поражение вульвы и промежности может быть ошибочно принято за последствие изнасилования. Гистологическое исследование выявляет фолликулярный кератоз с роговыми пробками в устьях фолликулов, вакуолизацию клеток базального слоя эпидермиса, лентовидные лимфоцитарные инфильтраты в дерме, гомогенизацию коллагена

и истончение эластических волокон в верхнем слое дермы. Иногда поражение спонтанно претерпевает обратное развитие, обычно до наступления менархе. Такой исход более вероятен при возникновении заболевания в раннем возрасте. Изредка процесс переходит в лейкоплакию или плоскоклеточный рак. Местное применение сильнодействующих кортикостероидов облегчает зуд и вызывает обратное развитие поражения кожи, в том числе и в области половых органов. При поражении половых органов используют также препараты 1% прогестерона или 2% тестостерона местно.

Склередема взрослых (болезнь Бушке). Вопреки названию в 30% случаев это заболевание развивается у детей в возрасте до 10 лет. Оно начинается внезапно резким отеком лица и шеи, который быстро распространяется на грудную клетку и руки по типу «свитера». Живот и ноги обычно не поражаются. Лицо становится восковидным, маскообразным. Пораженная область приобретает деревянную плотность. От здоровой кожи она отграничена нечетко. Кожа пораженной области не атрофирована и имеет нормальную окраску. Нарушения общего характера наблюдаются редко. Они включают утолщение языка, дизартрию, дисфагию, затрудненное открывание глаз, тугоподвижность суставов, выпот в полость плевры, перикарда и брюшную полость. Иногда бывают изменения ЭКГ.

В 65–90% случаев заболевание развивается через несколько дней или недель после инфекции, преимущественно стрептококковой (ангина, фарингит, грипп, скарлатина, корь, эпидемический паротит, импетиго или флегмона). Ему предшествуют продромальные симптомы — лихорадка, артралгия, миалгия, недомогание. У больных сахарным диабетом склередема развивается исподволь. Лабораторные данные диагностической ценности не имеют. В некоторых случаях обнаруживается парапротеинемия, обусловленная IgG или IgA. Гистологически — утолщение дермы вследствие отека и образования гомогенизированных пучков коллагеновых волокон, разделенных широкими промежутками. Специальные методы окраски выявляют увеличенное количество мукополисахаридов в дерме.

Острая фаза склередемы длится 2–8 нед. Через 6 мес. — 2 года спонтанно наступает ее полное разрешение. Рецидивы наблюдаются редко. Дифференциальный диагноз склередемы взрослых включает склеродермию, системную и ограниченную, микседему, трихинеллез, дерматомиозит, склерему новорожденных и некроз подкожной жировой клетчатки. Специфического лечения не существует.

Липоидный протеиноз (болезнь Урбаха–Вите, гиалиноз кожи и слизистой оболочки). Аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, состоящее в инфильтрации гиалином кожи, слизистой оболочки полости рта, гортани и внутренних органов. Проявляется на первом году жизни осиплостью голоса, позднее — наличием на коже желтоватых папул и узелков, которые, сливаясь, образуют бляшки на лице, предплечьях, шее, половых органах, тыльной стороне пальцев и волосистой части головы, где они сопровождаются очаговой алопецией. Аналогичные высыпания возникают на губах, нижней поверхности языка, слизистой оболочке глотки, нёбном язычке, надгортаннике и голосовых связках. Язык увеличивается и становится твердым. Больной не может его высовывать. Самый характерный симптом — узелки, просвечивающие по краю век и вызывающие их утолщение. На лице появляются атрофические рубцы, похожие на оспенные. На местах, которые подвергаются трению (локти, колени), возникают гипертрофические узелки с гиперкератозом, на ладонях — диффузное утолщение кожи. Хотя заболевание прогрессирует до конца подросткового возраста, его прогноз благоприятен. Однако поражение гортани, особенно у грудных детей, может вызвать ее стеноз, требующий трахеостомии. Заболевание поражает практически любые органы. Оно может сопровождаться аномалией зубов, эпилепсией, рецидивирующим паротитом вследствие инфильтрации протока околоушной железы. Специфического лечения не существует.

Гистологическая картина характерна — расширение сосудов дермы, перикапиллярные гомогенные бесклеточные гиалиновые инфильтраты, аналогичные инфильтраты вокруг потовых желез. Гомогенные пучки гиалина, беспорядочно располагающиеся в верхнем слое дермы, вызывают ее утолщение. Инфильтраты содержат как липиды, так и мукополисахариды. Патогномоничный симптом — симметричная оссификация латеральнее турецкого седла в средней части височной области на рентгенограмме черепа — наблюдается не всегда. Биохимическая природа дефекта не установлена. По-видимому, он представляет собой лизосомную болезнь накопления, обусловленную одним или

несколькими ферментными дефектами. Описаны также изменения распределения коллагена типов I, III, IV и V.

Пятнистая атрофия (анетодерма). Эта форма характеризуется образованием четко отграниченных участков дряблой кожи, в которых дерма отсутствует. Первичная пятнистая атрофия возникает без предшествующего заболевания кожи, вторичная — после ее воспалительного поражения (сифилис, красная волчанка, угри, ветряная оспа, проказа, пигментная крапивница, фолликулит, вызванный *Staphylococcus epidermidis*). Диаметр пятен 0,5–1,0 см. Первоначально они могут быть эритематозными из-за воспалительных изменений, затем кожа на них истончается, становится сморщенной, гипопигментированной или голубовато-белой. Часто пятна образуют мелкие выпячивания на поверхности кожи. При атрофии дермы их легко выявить пальпацией. Излюбленная локализация пятнистой атрофии — туловище, бедра, руки, реже лицо и шея. Претерпев первоначальные изменения, пятна далее на протяжении жизни не меняются. Новые пятна часто продолжают появляться годами. Лечение не разработано, хотя, по некоторым данным, благоприятное действие оказывают пенициллины и пентоксифиллин.

При пятнистой атрофии всех типов наблюдается очаговая утрата эластической ткани, распознать которую невозможно без специальных методов окраски. Эластолиз связан с выбросом эластазы клетками воспаления при контакте с эластическими волокнами. Дифференциальный диагноз пятнистой атрофии включает очаговую склеродермию, склероатрофический лишай, очаговую гипоплазию дермы, атрофические рубцы, конечную стадию буллезного дерматоза.

Cutis laxa (дерматомегалия, генерализованный эластолиз). Врожденное заболевание с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования. Новорожденные имеют старообразный вид. Иногда cutis laxa проявляется позже в детстве или у взрослых, в подобных случаях ее называют *приобретенной*. Она развивается после лихорадочных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи (красная волчанка, полиморфная экссудативная эритема, амилоидоз, крапивница, ангионевротический отек, аллергическая реакция на пенициллин). Причиной cutis laxa у новорожденных может быть прием пеницилламина матерью во время беременности.

Клинические проявления. В тяжелых случаях вялая кожа свисает складками по всему телу, в легких ее изменения напоминают распространенную пятнистую атрофию. При тяжелой cutis laxa внешность больного очень характерна — старообразное лицо, свисающие щеки, крючковидный нос с вывернутыми ноздрями, короткая колумелла, длинная верхняя губа, вывернутые нижние веки. Кожа по всему телу висит, как слишком широкая одежда (рис. 369.2). Повышенной эластичности и повышенной подвижности суставов, как при синдроме Элерса–Данло, не бывает. У грудных детей крик часто хриплый из-за свисания голосовых связок. Прочность кожи на растяжение нормальная. Гистологическое исследование выявляет уменьшенное количество эластической ткани в дерме с фрагментацией, вздутием и глыбчатостью эластических волокон.



Рис. 369.2. Свисающие складки кожи у новорожденного с cutis laxa, длинная верхняя губа и свисающий нос

Доминантная форма cutis laxa возникает в любом возрасте, в целом доброкачественная и представляет собой скорее косметический дефект. Cutis laxa, проявившаяся в возрасте до 1 года, сопровождается внутриутробным ограничением роста, разболтанностью связок, поздним закрытием родничка. У мужчин заболевание сопровождается импотенцией, гипогонадизмом, скудностью оволосения. Иногда при cutis laxa наблюдаются эмфизема легких и небольшие изменения сердечно-сосудистой системы. Более распространенная аутосомно-рецессивная форма сопровождается тяжелыми

осложнениями — многочисленными грыжами, выпадением прямой кишки, атонией диафрагмы, дивертикулами ЖКТ и мочевых путей, легочным сердцем, эмфиземой легких, пневмотораксом, периферическим стенозом легочной артерии, расширением аорты. Больные имеют характерный облик — скошенные книзу глазные щели, широкий плоский нос, большие ушные раковины, дефекты костей и суставов. Наблюдается задержка роста и развития, кариес зубов. Продолжительность жизни больных невелика.

Патогенез cutis laxa изучен недостаточно. Описаны при этом заболевании усиленное ферментативное разрушение эластина, снижение активности ингибиторов эластазы и уменьшение количества информационной РНК в фибробластах.

Синдром Элерса–Данло. Представляет собой неоднородную группу наследственных, в основном аутосомно-доминантных, заболеваний соединительной ткани. При рождении их проявления отсутствуют. Позднее развиваются повышенная эластичность и ранимость кожи, ломкость кровеносных сосудов, замедленное заживление ран, избыточная подвижность суставов. В основе всех этих аномалий уменьшение количества фибриллярного коллагена. Во многих случаях представлен только один ген коллагена типа V (*COL5A1*) из пары, в остальных имеют место мутации коллагенмодифицирующих генов, например рецессивная форма дефицита тенасцина-X. Синдром Элерса–Данло насчитывает 10 клинических типов.

I. Тяжелый. Аутосомно-доминантный тип, для которого характерны недоношенность вследствие преждевременного разрыва плодного пузыря, повышенная эластичность и ранимость кожи, склонность к образованию кровоподтеков, выраженная избыточная подвижность всех суставов, сколиоз, пролапс митрального клапана. Незначительные повреждения приводят к обширным ранам, оставляющим после себя атрофичные пергаментного вида рубцы. Кроме того, на местах давления возникают моллюсковидные псевдоопухоли кожи, представляющие собой скопления соединительной ткани. На продолжительность жизни заболевание не влияет.

II. Легкий. Аутосомно-доминантный тип с небольшими кожными проявлениями и избыточной подвижностью суставов только кистей и стоп. Частота недоношенности не отличается от таковой среди населения в целом.

III. Доброкачественный гипермобильный. Аутосомно-доминантный тип, проявляющийся, в основном, резко выраженной избыточной подвижностью всех суставов. Изменения кожи незначительны. Рано развивается остеоартроз.

IV. Экхимозный (мешочный). Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования, для которого характерно резкое истончение всей кожи, через которую отчетливо видна подлежащая венозная сеть. Повышенная растяжимость кожи выражена слабо. Избыточная подвижность суставов отмечается только в детстве. Отличительные черты этого типа: недоношенность, обширные кровоподтеки после мелких травм, склонность к образованию келоидных рубцов, разрывам кишки, особенно толстой, матки (во время беременности) и крупных сосудов, расслаивающей аневризме аорты, ранней смерти от инсульта. При этом типе противопоказана беременность и любые виды деятельности, связанные с повышением внутригрудного и как следствие внутричерепного давления (например, игра на духовых инструментах) или с риском травмы кожи. У больных обнаружены многочисленные делеции, пропуск экзона и точечные мутации гена *COL3A1* коллагена типа III.

V. X-сцепленный тип. Избыточная подвижность суставов и эластичность кожи слабой выражены. Склонность к образованию экхимозов, ранимость кожи и склонность к образованию рубцов умеренные.На продолжительность жизни этот тип не влияет. Описан семейный случай этого типа с дефицитом лизилоксидазы.

VI. Аутосомно-рецессивный глазной. Для этого типа характерны избыточная подвижность суставов, мышечная гипотония, кифосколиоз, хрупкость роговицы, кератоконус, повышенная эластичность кожи и ломкость костей. Этот тип обусловлен изменением структурного белка коллагена, причина которого — отсутствие лизилгидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза коллагена, катализующего синтез гидроксилизина, который образуют поперечные связи коллагена. Возможна пренатальная диагностика путем определения активности лизилгидроксилазы в клетках околоплодных вод. Постнатально диагноз подтверждается низкой активностью лизилгидроксилазы фибробластов кожи в культуре. Благоприятное действие при этом типе оказывает прием внутрь аскорбиновой кислоты.

VII. Врожденная множественная халазия суставов. Подтип А этого типа представляет со-

бой аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся низкорослостью, выраженной избыточной подвижностью и вывихом суставов, умеренным повышением эластичности кожи и склонностью к образованию экхимозов. В его основе мутация гена *COL1A1*, приводящая к утрате способности N-конечных фрагментов пропептидных цепей проколлагена типа I к расщеплению N-протеиназой. Подтип B наследуется, по-видимому, аутосомно-доминантно и характеризуется повышенной эластичностью кожи и выраженной избыточной подвижностью суставов. В его основе мутация гена *COL1A2*, ведущая к утрате способности про-α_2(I)-коллагена к разрушению N-протеиназой. Подтип C, известный как дерматоспараксис, характеризуется недоношенностью из-за преждевременного разрыва плодного пузыря, запоздалым закрытием большого родничка, вялостью и ранимостью кожи, склонностью к образованию экхимозов, задержкой роста, короткими конечностями, пупочной грыжей и характерной лицевой дизморфией с микрогнатией, гипоплазией нижней челюсти и пухлыми выступающими веками. Этот подтип обусловлен отсутствием активности N-протеиназы.

VIII. Периодонтитный. Наследуемый аутосомно-доминантно тип, характеризуется небольшим увеличением эластичности кожи и подвижности суставов, склонностью к экхимозам, умеренной ранимостью кожи, склонностью к образованию рубцов и тяжелым периодонтитам с выпадением зубов и деструкцией альвеолярного отростка. Уменьшена доля коллагена типа III.

IX. Рецессивный сцепленный с X-хромосомой скелетный. Характерны экзостозы затылочной кости, расширение и выпячивание длинных трубчатых костей в местах прикрепления сухожилий и связок, широкие короткие ключицы, небольшое увеличение эластичности кожи, дивертикулы мочевого пузыря, склонные к спонтанному разрыву, паховая грыжа и хронический понос, а из лабораторных данных — низкий уровень меди в сыворотке вследствие нарушения ее транспорта и низкая активность лизилоксидазы — медьзависимого фермента, необходимого для образования поперечных связей между молекулами коллагена. Синдром Менкеса (болезнь курчавых волос) и наследуемая сцепленно с X-хромосомой cutis laxa тоже сопровождаются нарушением метаболизма меди, так что их можно отнести к типу IX синдрома Элерса–Данло.

X. Дисфибронектинемический. Аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, для которого характерны дефект агрегации тромбоцитов, устраняемый дотацией фибронектина, склонность к образованию экхимозов, избыточная подвижность суставов и чрезмерная растяжимость кожи.

Дифференциальный диагноз. Синдром Элерса–Данло нередко путают с cutis laxa, хотя эти два заболевания во многом не похожи. Для cutis laxa характерен «избыток» кожи, образующий складки, для синдрома Элерса–Данло — избыточная растяжимость (кожу можно резко оттянуть, но будучи отпущенной она возвращается на место). Из-за повышенной ранимости малейшая травма вызывает при синдроме Элерса–Данло экхимоз или кровотечение. Раны заживают плохо и оставляют после себя атрофические рубцы, напоминающие по виду папиросную бумагу, что особенно заметно на лбу, ногах и местах постоянного давления. Нередко бывает расхождение операционных ран после хирургических операций.

Эластическая псевдоксантома — наследственная болезнь, в первую очередь поражающая дерму, сетчатку и сердечно-сосудистую систему.

Клинические проявления. Изменения кожи часто возникают уже в детстве, но они выражены слабо и не обращают на себя внимание. Обычно они выглядят как желтые папулы диаметром 1–2 мм, придающие коже вид гусиной, образующие линейные или сетчатые скопления либо сливные бляшки. Обычно они располагаются на сгибательной поверхности шеи, в подмышечных впадинах, паховых складках, вокруг пупка, на бедрах, в локтевых и подколенных ямках. При более выраженном изменении кожа имеет бархатистый вид и образует нерасправляющиеся складки. Лицо обычно не страдает, но поражается слизистая оболочка губ, щек, прямой кишки, влагалища, средняя и внутренняя оболочка артерий. Поражение базальной пластинки глаз, эндокарда и перикарда проявляется нарушением зрения, ангиоидными (красно-коричневыми) полосами на базальной пластинке глаза, перемежающейся хромотой, окклюзией мозговых и коронарных артерий, артериальной гипертонией, кровотечением из слизистых оболочек (желудочно-кишечным и маточным и др.). У женщин оно предрасполагает к самопроизвольному выкидышу в I триместре беременности. Поражение артерий более характерно для взрослых, но иногда перемежающаяся хромота или стенокардия возникает

уже в раннем детстве. Эффективного *лечения* не существует, хотя лазерная терапия помогает предотвратить кровоизлияние в сетчатку.

Патологическая анатомия и патогенез. Гистологическое исследование обнаруживает фрагментацию, отек и глыбчатость эластических волокон средней и нижней трети дермы. Специальные методы окраски выявляют в них кальций. Вблизи измененных эластических волокон отмечается уменьшенное количество коллагеновых волокон и их расщепление на тонкие нити. Аномальная кальцификация эластичных волокон внутренней оболочки артерий приводит к сужению их просвета. Согласно одной из гипотез, фибробласты секретируют аномальный гликозаминогликан, который откладывается на их поверхности и приводит к их фрагментации и кальцификации. В числе генов, с дефектом которых может быть связана эластическая псевдоксантома, ген эластина, гены фибриллинов, образующих микрофибриллы, окутывающие эластин, и ген лизилоксидазы, катализующей образование десмозинов — ковалентных перекрестных цепей, стабилизирующих полипептиды эластина в фибриллярных структурах. Существует две формы эластической псевдоксантомы с аутосомно-доминантным и две с аутосомно-рецессивным наследованием. Фенотип всех форм близок к классическому, с поражением кожи, глаз и сердечно-сосудистой системы и значительными колебаниями экспрессии, в частности проявлениям изменений сосудов и глаз.

Перфорирующий серпигинозный эластоз. Редкое заболевание кожи с высыпанием плотных ороговевших папул диаметром 1–3 мм, имеющих обычную окраску кожи и группирующихся в виде дуг и колец на заднебоковой поверхности шеи, конечностях, иногда на лице и туловище. Обычно они появляются в детском или подростковом возрасте. Гистологически папулы представляют собой четко очерченные области гиперплазии эпидермиса, сообщающиеся с подлежащей дермой узкими каналами, в которые вытесняется эластическая ткань. В верхнем слое дермы количество эластических волокон и их размеры значительно увеличены, особенно в местах папул. Первичным, очевидно, является дефект эластина дермы. Клеточная реакция на него приводит в конечном счете к выдавливанию аномальной эластической ткани. Приблизительно в $^1/_3$ случаев перфорирующему серпигинозному эластозу сопутствуют несовершенный остеогенез, синдром Марфана, эластическая псевдоксантома, синдром Элерса–Данло, Ротмунда–Томсона или Дауна. Иногда эластоз возникает на фоне лечения пеницилламином. Дифференциальный диагноз включает дерматофитию гладкой кожи, перфорирующую кольцевидную гранулему, реактивный перфорирующий коллагеноз, красный плоский лишай, порокератоз Мибелли. Эффективного лечения не существует, но неприятных ощущений высыпания не причиняют и исчезают спонтанно.

Реактивная перфорирующая диффузная болезнь соединительной ткани. Обычно проявляется в раннем детстве высыпанием мелких папул на разгибательной поверхности кистей и предплечий, локтях, коленях, иногда на лице и туловище. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. За несколько недель папулы увеличиваются в диаметре до 5–10 мм, приобретают пупковидные вдавления и роговую пробку в центре. Каждая папула держится 2–4 мес. и исчезает, оставляя после себя гипопигментацию или рубец. Высыпание происходит волнами, иногда в ответ на поверхностную травму типа ссадин (симптом Кебнера), охлаждение, укус насекомого, угревую сыпь. Гистологическое исследование обнаруживает засасывание коллагена дермы в чашеподобные перфорации эпидермиса. Центр этих кратеров содержит пикнотические воспалительные клетки и роговой детрит. Эта картина отражает трансэпидермальную элиминацию измененного кератина. Местное применение ретиноидов делает высыпания менее обильными.

Ксантомы. См. т. 2, п. 134.3.

Болезнь Фабри (ангиокератома Фабри). См. т. 2, п. 134.4.

Мукополисахаридозы (см. т. 2, гл. 136). Толстая, грубая, неэластичная кожа и генерализованный гирсутизм представляют собой характерные, но неспецифичные проявления некоторых мукополисахаридозов. При болезнях Шейе (мукополисахаридоз V типа) и Моркио (мукополисахаридоз IV типа) наблюдаются телеангиэктазии на лице, предплечьях, туловище и ногах, при синдроме Гунтера (мукополисахаридоз II типа) высыпания изолированных папул и узелков цвета слоновой кости с морщинистой поверхностью, группирующихся в симметричные бляшки на верхней части туловища, руках и бедрах. Эти необычные высыпания начинаются в возрасте до 10 лет и исчезают спонтанно.

Мастоцитоз. Это группа заболеваний, при которых выраженное в разной степени (от одиноч-

ных узлов до диффузной инфильтрации) поражение кожи сочетается с поражением других органов (бокс 369.1). Все заболевания этой группы характеризуются образованием в дерме скоплений тучных клеток. Кератиноциты секретируют фактор роста тучных клеток, стимулирующий пролиферацию последних и выработку меланина меланоцитами. При мастоцитозе метаболизм фактора роста тучных клеток в коже изменяется, что ведет скорее к гиперплазии существующих, чем к образованию новых клеток. При мастоцитозе с внекожными проявлениями у детей имеет место мутация гена *c-KIT*.

◆ **Бокс 369.1.** Классификация мастоцитоза

Кожные формы
1. Пигментная крапивница.
2. Диффузный кожный мастоцитоз.
3. Мастоцитома кожи.

Системный мастоцитоз (без тучноклеточного лейкоза или сопутствующих нетучноклеточных гематологических расстройств)
1. Системный вялотекущий.
2. Системный тлеющий.

Системный мастоцитоз с сопутствующими нетучноклеточными гематологическими расстройствами
1. Миелопролиферативный синдром.
2. Миелодиспластический синдром.
3. Острый миелолейкоз.
4. Неходжкинская лимфома

Системный агрессивный мастоцитоз
Тучноклеточный лейкоз
Тучноклеточная саркома
Внекожная мастоцитома

Классификация ВОЗ. Термин «сопутствующие нетучноклеточные гематологические расстройства» заимствован из: *Carter M. C., Metcalfe D. D.* Paediatric mastocytosis. Arch Dis Child 2002; 86: 315–9.

Клинические проявления. Заболевание сопровождается интенсивным зудом. Системные проявления выброса гистамина — падение АД, обмороки, головная боль, приливы, тахикардия, бронхоспазм, спазмы кишечника, понос — наблюдаются преимущественно при тяжелой форме мастоцитоза. Как местные, так и системные его проявления, по крайней мере частично, обусловлены выбросом гистамина и гепарина из гранул тучных клеток. Однако, несмотря на присутствие в тучных клетках значительного количества гепарина, коагулопатия при мастоцитозе наблюдается редко. Приливы обусловлены сосудорасширяющим действием простагландина D_2 и его метаболитов. Часто повышается активность трипазы в сыворотке.

Мастоцитома представляет собой одиночное образование 1–5 см в диаметре, врожденное или возникающее в первые месяцы жизни на любом участке кожи, преимущественно на запястьях, шее или туловище, и выглядящее как не очень заметный волдырь или пузырь, то появляющийся, то исчезающий. Со временем, однако, оно превращается в инфильтрированную упругую бляшку розовую, желтую или желто-коричневую (рис. 369.3, *А*), слегка приподнятую, с неровной поверхностью, напоминающей апельсиновую корку. При легком травмировании бляшка превращается в уртикарный элемент в результате местного выброса гистамина (симптом Дарье). Иногда возникают и системные проявления выброса гистамина. Обычно мастоцитома претерпевает в первые годы жизни обратное развитие. Если она сопровождается значительными жалобами, ее иссекают. К рецидивированию она несклонна. Изредка встречаются множественные мастоцитомы.

Пигментная крапивница — наиболее распространенная форма мастоцитоза, преимущественно у детей. Ее высыпания иногда обнаруживаются при рождении, но чаще возникают в первые месяцы жизни до 2 лет. В одних случаях ранние уртикарные или буллезные высыпания угасают и вновь возникают на одних и тех же местах, делаясь, в конце концов, стойкими и гиперпигментированными, в других гиперпигментация возникает уже при первом высыпании. Склонность к образованию пузырей к 2 годам ослабевает. Элементы высыпаний представляют собой пятна, папулы или узлы диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров окраской от желто-коричневой до шоколадной, обычно четко отграниченные (рис. 369.3, *Б*). Большие, сходные с мастоцитомами узлы имеют характерную поверхность, напоминающую апельсиновую корку (рис. 369.3, *В*). Высыпания часто симметричные, от единичных до обильных. Ладони, подошвы, лицо и слизистая оболочка обычно не поражаются. После легкого поколачивания элементы высыпаний быстро краснеют и превращаются в волдыри. На коже между ними часто наблюдается дермографизм. Дифференциальный диагноз включает лекарственную сыпь, поствоспалительное изменение пигментации, ювенильную

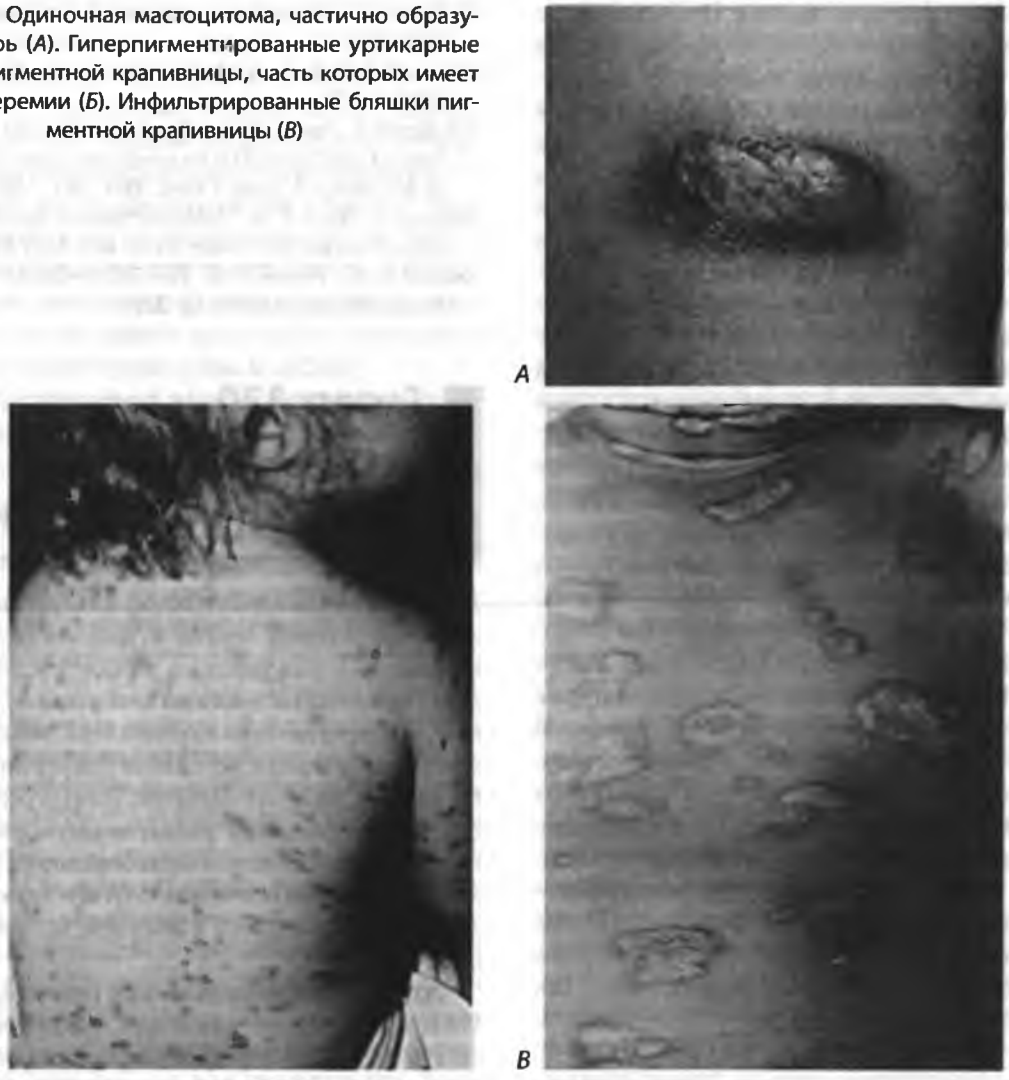


Рис. 369.3. Одиночная мастоцитома, частично образующая пузырь (*А*). Гиперпигментированные уртикарные элементы пигментной крапивницы, часть которых имеет ободок гиперемии (*Б*). Инфильтрированные бляшки пигментной крапивницы (*В*)

ксантогранулему, пигментные невусы, веснушки, ксантомы, хронические уртикарные высыпания, укус насекомых, буллезное импетиго.

Прогноз. Приблизительно в 50% случаев в пубертатном периоде наступает спонтанное выздоровление, в 25% во взрослом — улучшение. Системные расстройства наблюдаются очень редко.

Диффузный кожный мастоцитоз. Характеризуется диффузной инфильтрацией кожи, а не высыпанием изолированных гиперпигментированных элементов. Развивается в первые месяцы жизни. Иногда проявляется резким зудом в отсутствие видимых изменений кожи. В большинстве же случаев кожа утолщена, имеет розовую или желтую окраску, тестовата на ощупь, имеет, особенно в складках, вид апельсиновой корки. Характерны рецидивирующие буллезные высыпания, не уступающий лечению зуд, приливы и другие системные проявления выброса гистамина.

Телеангиэктатический мастоцитоз (эруптивный эритематозно-пятнистый мастоцитоз) проявляется гиперпигментированными телеангиэктатическими пятнами, которые не превращаются в уртикарные элементы при поколачивании. Эта форма мастоцитоза встречается преимущественно у подростков и взрослых.

Системный мастоцитоз. Характеризуется увеличением количества тучных клеток не в коже, а в других органах. Он составляет 5–10% случаев мастоцитоза и встречается преимущественно у взрослых. Поражение костей, в основном осевого скелета, проявляется только очагами остеопороза или

остеосклероза на рентгенограммах. При поражении ЖКТ возникает понос и стеаторея. Инфильтрацию слизистой оболочки можно выявить путем контрастного рентгенологического исследования или биопсии кишки. Иногда возникает язва желудка или двенадцатиперстной кишки. Описаны случаи гепатоспленомегалии вследствие инфильтрации тучными клетками с последующим фиброзом, а также пролиферация тучных клеток в лимфатических узлах, почках, жировой клетчатке, окружающей надпочечники, костном мозге. Приблизительно в $^1/_3$ случаев наблюдаются изменения картины крови: анемия, лейкоцитоз, эозинофилия.

Лечение. Возникновению приливов способствуют горячие ванны, энергичное растирание кожи, некоторые лекарственные средства (кодеин, аспирин, морфин, атропин, кеторолак, тубокурарин, йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты, полимиксин В), алкоголь. Рекомендуется избегать этих провоцирующих факторов. При беспокоящих больного системных проявлениях выброса гистамина некоторое облегчение приносит прием внутрь антигистаминных препаратов, в первую очередь H_1-блокаторов, например гидроксизина. При неэффективности H_1-блокаторов используют H_2-блокаторы, облегчающие зуд и подавляющие желудочную секрецию. При поносе, схваткообразной боли в животе и некоторых системных проявлениях выброса гистамина (головная и мышечная боль) благоприятное действие оказывает прием внутрь стабилизаторов тучных клеток, таких как кромолин натрий или кетотифен.

Литература

Carter M. C., Metcalfe D. D. Paediatric mastocytosis. Arch Dis Child 2002; 86: 315–9.

Golkar L., Bernhard J. Mastocytosis. Lancet 1997; 349: 1379.

Hacker S. M., Ramos-Caro F. A., Beers B. B. et al. Juvenile pseudoxanthoma elasticum: Recognition and management. Pediatr Dermatol 1993; 10: 19.

Helm K. F., Gibson L. E., Muller S. A. Lichen sderosus et atrophicus in children and young adults. Pediatr Dermatol 1991; 8: 97, 1991.

Lebwohl M., Neldner K., Pope M. et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: Report of a consensus conference. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 103.

Lucky A. W., Prose N. S., Bove K. et al. Papular umbilicated granuloma annulare. A report of four pediatric cases. Arch Dermatol 1992; 128: 1375.

Mulbauer J. E. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1980; 3: 217.

Murray J. C. Keloids and hypertrophic scars. Clin Dermatol 1994; 12: 27.

Schalkwijk J., Zweers M. C., Steijlen P. M. et al. A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. N Engl J Med 2001; 345: 1167–75.

Tilstra D. J., Byers P. H. Molecular basis of hereditary disorders of connective tissue. Annu Rev Med 1994; 45: 149.

Yeowell H. N., Pinnell S. R. The Ehlers-Danlos syndromes. Semin Dermatol 1993; 12: 229.

Глава 370
Заболевания подкожной клетчатки

Для заболеваний подкожной клетчатки, как правило, характерны некроз и/или воспаление, первичные или как реакция на повреждающее воздействие либо патологический процесс. К сожалению, гистологическая картина этих заболеваний не всегда характерна и нередко отражает лишь стадию процесса к моменту биопсии. Дифференциальный диагноз опирается на локализацию поражения, сопутствующие симптомы, лабораторные находки, знание типичного течения соответствующих заболеваний и имеющиеся в анамнезе провоцирующие факторы.

Атрофия, вызванная кортикостероидами. Интрадермальное введение кортикостероидов может вызывать атрофию глубоких слоев кожи с изменением пигментации эпидермиса и телеангиэктазией. Она развивается приблизительно через 2 нед. после введения и держится месяцами. Особенно подвержена такой атрофии область дельтовидной мышцы (см. гл. 369).

Панникулит. Воспаление соединительнотканно-жировой подкожной клетчатки захватывает преимущественно жировые дольки или, наоборот, соединительнотканные перегородки между ними. Лобулярные формы панникулита сосуды подкожной клетчатки не затрагивают. В их числе панникулит кортикостероидный, глубокий волчаночный, лихорадящий рецидивирующий ненагнаивающийся (*синдром Вебера–Крисчена*), панкреатический, мигрирующий узловатый, артифициальный, панникулит при дефиците α_1-антитрипсина, подкожный жировой некроз новорожденных, склерема

новорожденных, саркоидоз подкожной клетчатки. Лобарный панникулит с васкулитом наблюдается при индуративной эритеме и иногда при болезни Крона (см. т. 4, п. 418.2). Септальный (с преимущественным поражением соединительнотканных перегородок) панникулит, не захватывающий сосуды, имеет место при узловатой эритеме, липоидном некробиозе, склеродермии (см. гл. 218) и подкожной кольцевидной гранулеме (см. гл. 369). Септальный панникулит с васкулитом встречается в основном при лейкокластическом васкулите и узелковом полиартериите (см. п. 225.3).

Кортикостероидный панникулит возникает после относительно кратковременного лечения большими дозами кортикостероидов внутрь, например, по поводу ревматической атаки. Спустя 1–2 нед. после отмены кортикостероида появляются множественные зудящие подкожные узлы диаметром 0,5–4,0 см на щеках, туловище и руках, покрытые неизмененной или гиперемированной кожей. Механизм подобной воспалительной реакции подкожной клетчатки не установлен. Лечение излишне, так как узлы через несколько месяцев исчезают спонтанно, не оставляя рубцов.

Волчаночный панникулит проявляется одним или несколькими плотными четко очерченными узлами диаметром от одного до нескольких сантиметров, чаще всего на щеках, ягодицах, плечах или бедрах. Волчаночный панникулит встречается как при системной, так и при дискоидной красной волчанке, предшествуя другим проявлениям или сопровождая их. Кожа над узлами обычно остается неизмененной, но иногда развиваются ее эритема, атрофия, пойкилодермия или гиперкератоз. Узлы болезненны и могут изъязвляться. После их разрешения остается неглубокое вдавление или мягкий розового цвета участок атрофии. Данная форма панникулита имеет характерную гистологическую картину, позволяющую поставить диагноз красной волчанки в отсутствие других кожных проявлений. Обнаруживаются дермально-эпидермальные отложения Ig (волчаночные пояски) и антинуклеарные антитела. Обычно узлы держатся длительно, но уступают лечению противомалярийными препаратами, кортикостероидами (внутрь или в виде инъекций в узлы) или иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфамид) по поводу сопутствующих тяжелых проявлений красной волчанки. Важно, чтобы больные избегали пребывания на солнце и травмирования узлов.

Дефицит α_1-антитрипсина может сопровождаться образованием гиперемированных болезненных узлов на туловище, плечах и бедрах (см. т. 4, п. 494.4). Узлы спонтанно, иногда после незначительной травматизации, вскрываются с истечением желтой маслянистой жидкости. Панникулит встречается в основном при тяжелом гомозиготном дефиците α_1-антитрипсина, реже — при частичном дефиците протеазного ингибитора α_1-антитрипсина, подавляющего активность трипсина, эластазы, серинпротеазы, коллагеназы, фактора VIII и калликреина. Соответственно панникулит сопровождается панацинарной эмфиземой легких, неинфекционным гепатитом, циррозом печени, стойким васкулитом сосудов кожи, холодовой крапивницей, приобретенным ангионевротическим отеком. Диагноз подтверждается низкой активностью α_1-антитрипсина в сыворотке крови. Однако при обострении панкреатита результат определения может оказаться неверным, так как белки действуют как реактанты острой фазы. Данная форма панникулита уступает лечению дапсоном или внутривенному введению ингибитора α_1-протеаз, полученного из пула донорских сывороток, скомпанованного без специального отбора.

Панкреатический панникулит проявляется болезненными эритематозными узлами обычно на передней поверхности голеней, бедрах или ягодицах. Узлы размягчаются и иногда вскрываются с истечением желтой маслянистой жидкости. Наиболее часто панкреатический васкулит возникает при алкогольном, холестатическом или осложнившем травму живота панкреатите, разрыве псевдокисты поджелудочной железы, аденокарциноме протока поджелудочной железы или раке поджелудочной железы, исходящем из ее ацинарных клеток. Панникулиту могут сопутствовать артропатия и синовит, преимущественно голеностопных суставов, эозинофилия, полисерозит, болезненный остеолиз с некрозом костного мозга. Гистологические изменения представлены множественными очагами некроза жировой ткани с безъядерными толстостенными тенями клеток, окруженными нейтрофильной инфильтрацией. По-видимому, панникулит имеет многофакторную природу — повреждение мембран жировых клеток вследствие выброса в кровоток липазы, трипсина и амилазы и внутриклеточный липолиз. Однако панкреатит не всегда сопровождается высокой активностью ферментов поджелудочной железы в крови.

Подкожный жировой некроз представляет собой воспаление подкожной жировой клетчатки у доношенных и недоношенных новорожденных в первые недели жизни, обычно после перенесенной в родах гипоксии или при указаниях в анамнезе на осложненное их течение. Типичное его проявление — безболезненные эластичные или плотные узлы, красные или с фиолетовым оттенком, на щеках, ягодицах, спине, бедрах или руках (рис. 370.1). Поражение может быть как ограниченным, так и обширным. Узлы, как правило, безболезненны, но иногда в остром периоде бывают чувствительны при пальпации. Гистологическая картина достаточно характерна — некроз жировой ткани, гранулематозная инфильтрация лимфоцитами, многоядерными гигантскими клетками, фибробластами и многоядерными гигантскими клетками, радиально располагающиеся кристаллы триглицеридов внутри жировых клеток. Часто в зоне некроза обнаруживается кальцификация. Подкожный жировой некроз возникает вследствие ишемического повреждения подкожной жировой клетчатки при гипоксии (преэклампсия у матери, интранатальная асфиксия), родовой травме, длительной гипотермии. Нередко никаких провоцирующих факторов в анамнезе выявить не удается. Определенная предрасположенность новорожденных к подкожному жировому некрозу по сравнению с более старшими детьми, даже грудными, и взрослыми, связана с более высокой температурой плавления подкожного жира у новорожденных из-за относительно большего содержания тугоплавких жирных кислот, таких как пальмитиновая и стеариновая.



Рис. 370.1. Подкожный жировой некроз — багрово-красный узел на спине. См. также цветную вкладку

Неосложненные очаги подкожного жирового некроза, как правило, спонтанно рассасываются через несколько недель или месяцев без рубцов и атрофии. Однако кальцификаты этих очагов иногда спонтанно прорываются через кожу с истечением жидкого отделяемого. Редкое, но опасное осложнение — *гиперкальциемия*. В возрасте до 6 мес. она проявляется сонливостью, отказом от еды, рвотой, отсутствием прибавки массы тела, беспокойством, судорогами, укорочением интервала $Q–T$, почечной недостаточностью. Причина гиперкальциемии неизвестна. Предполагается усиленная резорбция кальция из костной ткани вследствие высокого уровня простагландина E или усиленный захват кальция вследствие нерегулируемого внепочечного образования 1,25-дигидроксивитамина D макрофагами гранулематозных инфильтратов. Подкожный жировой некроз необходимо дифференцировать со склеремой новорожденных, панникулитом, флегмоной, гематомой. Поскольку подкожный жировой некроз разрешается спонтанно, лечение в неосложненных случаях не требуется. При флюктуации показана пункция и аспирация, которая предупреждает спонтанное вскрытие и последующее образование рубца. Лечение гиперкальциемии преследует цель усилить почечную экскрецию кальция путем повышения гидратации и введения фуросемида при ограничении поступления кальция и витамина D с питанием. Снижают всасывание кальция из кишечника и подавляют метаболизм витамина D кортикостероиды.

Склерема новорожденных — редкое поражение жировой ткани, которое внезапно возникает у тяжело больных недоношенных детей и проявляется диффузным беловато-желтым уплотнением кожи. Кожа приобретает каменистую плотность, становится холодной, ямки при надавливании на ней не образуются. Лицо маскообразно, суставы

тугоподвижны из-за того, что кожа становится негнущейся. Гистологические изменения при склереме новорожденных состоят в увеличении жировых клеток и расширении соединительнотканных перегородок. В отличие от подкожного жирового некроза, с которым прежде всего приходится дифференцировать склерему, при последней воспаление, гигантские клетки и кристаллы кальция практически отсутствуют. Склерема новорожденных почти всегда сопутствует тяжелым заболеваниям, таким как сепсис, врожденные пороки сердца, множественные пороки развития, гипотермия. Появление склеремы при подобных заболеваниях прогностически неблагоприятно. Исход склеремы зависит от исхода основного заболевания.

Холодовый панникулит — ограниченное поражение подкожной жировой ткани, возникающее у грудных детей после длительного воздействия холода, особенно часто на щеках, или после продолжительного прикладывания к коже холодного предмета, например мешка со льдом. Очаги панникулита в виде сине-багровых уплотненных, нечетко отграниченных бляшек появляются через несколько часов — 2 сут после воздействия холода, держатся 2–3 нед. и исчезают бесследно. Холодовый панникулит часто возникает повторно. Об этом следует предупредить родителей и объяснить им, как избежать рецидива. Гистологическое исследование обнаруживает на 3-й день после появления уплотнений периваскулярную лимфогистиоцитарную инфильтрацию на границе дермы и подкожной жировой клетчатки, разрыв части жировых клеток подкожной клетчатки и их слияние в кистозные структуры. Холодовый панникулит необходимо дифференцировать с флегмоной, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b, в частности, на щеках. В отличие от флегмоны, холодовый панникулит не вызывает местного повышения температуры кожи и лихорадки. Ознобление — результат острого или хронического воздействия холода — представляет ограниченные симметричные красно-фиолетовые бляшки и узлы на участках кожи, испытывающих воздействие холода (кисти, стопы, пальцы, ушные раковины, лицо) (см. т. 2, гл. 128). Очаги озноблення появляются через 12–24 ч после воздействия холода и сопровождаются зудом, жжением и болезненностью. Пузыри и изъязвления возникают редко. Морфологически этим изменениям соответствует ограниченная мононуклеарная инфильтрация в ответ на гипоксию, связанную со спазмом артериол. Отморожение — результат воздействия очень низкой температуры — болезненно. Оно захватывает эпидермис, дерму и подкожную жировую клетчатку. Патогенез холодового панникулита, так же как и подкожного жирового некроза, связан с более высокой температурой плавления подкожного жира у грудных детей по сравнению с более старшими.

Артифициальный панникулит возникает вследствие подкожного введения чужеродного материала (например, молока, кала, вазелинового масла, парафина, повидона с целью членовредительства или изготовленных кустарным способом наркотиков). Оно вызывает образование уплотненных бляшек, язв или узлов, склонных к размягчению и спонтанному вскрытию. Гистологическая картина зависит от повреждающего агента. Обнаруживаются преломляющие свет кристаллы, масляные капли, фиброзные кисты, содержащие масло, острая воспалительная реакция с некрозом жировой ткани. Сосуды обычно не повреждаются.

Липодистрофия. Это группа редких заболеваний с ограниченной или генерализованной утратой жировой ткани.

Частичная липодистрофия у женщин встречается чаще, чем у мужчин, и начинается обычно в возрасте до 10 лет. Утрата жировой ткани происходит постепенно и симметрично. Она может локализоваться на любой части тела, например на туловище и конечностях или только на конечностях, на конечностях и ягодицах. Наиболее распространенный вариант — утрата подкожной жировой ткани на верхней части тела и лице («лицо трупа») с явной диспропорцией в толщине подкожного жирового слоя между верхней и нижней частью тела (*тип Виера–Митчелла*). В некоторых случаях одновременно наблюдается гипертрофия подкожного жирового слоя нижней части тела (типы *Лейнела–Левестайна* и *Виарда*) или гемилиподистрофия одной половины лица и тела. Утрата жировой ткани наступает без предшествующего воспаления. Гистологические изменения состоят только в отсутствии жировой ткани. В некоторых случаях липодистрофия сопутствует заболеваниям почек, в частности прогрессирующему мембранозному мезангиокапиллярному гломерулонефриту, или сахарному диабету. Иногда она сопровождается снижением уровня компонентов комплемента (например, С3) или изменением липидного профиля сыворотки. Хотя патогенез липодистрофии не изучен, оправдано ограничение жиров и углеводов

в питании. *Генерализованная липодистрофия* бывает врожденной (*синдром Берардинелли–Сейпа*) или приобретенной (*синдром Сейпа–Лоуренса*).

Врожденная генерализованная липодистрофия представляет собой прогрессирующее системное заболевание, наследуемое аутосомно-рецессивно. Генерализованная утрата подкожной жировой клетчатки и жировой ткани внутренних органов обнаруживается с рождения или возникает на первом году жизни. Сопутствующие изменения кожи включают выраженность поверхностных вен, гирсутизм, обильный рост курчавых волос на голове и acanthosis nigricans. Кроме того, наблюдаются усиление анаболизма с «волчьим» аппетитом, ускоренный рост скелета, приводящий к высокорослости, остеосклероз, увеличение суставов, особенно кистей и стоп, усиленный рост мышц, из-за которого брюшная стенка приобретает выпуклые очертания, гипертрофическая кардиомиопатия. Нередко имеют место преждевременное увеличение половых органов, олигофрения и гемиплегия. Постепенно развиваются гиперлипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентный сахарный диабет, гепатомегалия, обусловленная жировой инфильтрацией и циррозом печени. Уровень СТГ в сыворотке нормален, но его секреция при провокационных пробах изменена. Гипоталамические рилизинг-факторы (либерины и статины), которые в норме в сыворотке не обнаруживаются, у больных определяются, что указывает на отсутствие гипоталамической регуляции. В основе заболевания, возможно, дефект инсулиновых рецепторов или пострецепторный дефект. Приобретенной липодистрофии предшествует инфекция или неопределенное заболевание. В основе ее патогенеза аутоиммунная деструкция жировой ткани и, как следствие, анаболический синдром, сопутствующий инсулинрезистентному сахарному диабету. При генерализованной утрате жировой ткани приобретенная форма напоминает врожденную, но с менее выраженными изменениями анаболизма. В некоторых случаях благоприятное действие оказывает пимозид, селективный блокатор дофаминовых рецепторов, и фенфлурамин, стимулятор выброса серотонина. Сахарный диабет плохо поддается инсулинотерапии. К тому же она не влияет на течение липодистрофии, поэтому многие эксперты считают ее противопоказанной. Наиболее рациональное лечение — ограничение калорийности питания за счет жира.

Ограниченная липодистрофия — идиопатическое заболевание, которое проявляется кольцевидными полосами с утратой жировой ткани на лодыжках, полулунными диаметром 2–4 см на бедрах, реже центробежно распространяющимися голубоватыми втянутыми бляшками с эритематозным краем на брюшной стенке и в паховой области. Это заболевание встречается преимущественно у детей в Японии

Инсулиновая липодистрофия обычно возникает приблизительно через 6 мес. — 2 года от начала инъекций относительно высоких доз инсулина и представляет, как правило, ямки или четко отграниченные втяжения на месте инъекций, однако утрата жировой ткани может распространяться за пределы мест инъекций, образуя расширяющиеся втянутые бляшки. В биоптате значительное истончение или отсутствие подкожной жировой ткани без воспаления и фиброза. В некоторых случаях клинически наблюдается гипертрофия подкожного жирового слоя, отражающая замещение коллагена в среднем слое дермы гипертрофированными жировыми клетками. В основе патогенеза липодистрофии перекрестная реакция антител к инсулину с жировыми клетками. Частота инсулиновой липодистрофии уменьшилась после того, как в практику широко вошли очищенные препараты инсулина. Предупредить ее помогает также частая смена места инъекций.

Литература

Aronson I. K., Zeitz H. J., Variakojis D. Panniculitis in childhood. Pediatr Dermatol 1988; 5: 216.

Koransky J. S., Esterly N. B. Lupus panniculitis (profundus). J Pediatr 1981; 98: 241.

Seip M., Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). Acta Paediatr 1996; 413 (Suppl.): 26.

Senior B., Gellis S. S. The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. Pediatrics 1964; 33: 593.

Silverman R. A., Newman A. J., LeVine M. J. Post-steroid panniculitis; a case report. Pediatr Dermatol 1988; 5: 92.

Глава 371
Заболевания потовых желез

Эккриновые железы располагаются почти по всей поверхности тела. Они обеспечивают терморегуляцию путем испарения воды, выделяющейся с потом.

Эти железы анатомически с волосяными фолликулами не связаны и довольно обильно секретируют водянистый пот без запаха. Апокриновые потовые железы располагаются только в подмышечных впадинах и в аногенитальной области, на отдельных участках кожи лица и волосистой части головы. К апокриновым относятся также молочные железы, железы ушной серы, ресничные (моллевы) железы по краю век. Протоки апокриновых потовых желез впадают в устья волосяных фолликулов. Секрет этих желез скудный, вязкий. При его разложении бактериями появляется характерный запах. Некоторые заболевания поражают как эккриновые, так и апокриновые потовые железы. Существуют и заболевания, свойственные только одним из них.

Ангидроз. *Невропатический ангидроз* представляет собой расстройство поступления эфферентных импульсов, активирующих потоотделение, из соответствующего центра головного мозга по волокнам периферических нервов. Генерализованный ангидроз характерен для опухолей гипоталамуса и поражения дна III желудочка. Односторонние поражения моста и продолговатого мозга сопровождаются ангидрозом лица и шеи с той же стороны и тела и конечностей — с противоположной. Периферическая и сегментарная невропатия при проказе, амилоидозе, сахарном диабете, алкоголизме и сирингомиелии сопровождается ангидрозом в соответствующих зонах иннервации. Изменения функции эккриновых потовых желез наблюдаются и при разнообразных вегетативных расстройствах.

Антихолинергические препараты, такие как атропин и скополамин, блокируют потоотделение на *уровне потовых желез*. Острое отравление барбитуратами и диазепамом вызывает некроз потовых желез с ангидрозом, который иногда сопровождается эритемой и образованием пузырей. При ангидротической эктодермальной дисплазии эккриновые железы отсутствуют по всей поверхности кожи. При ограниченном врожденном отсутствии потовых желез они обнаруживаются только на отдельных участках. Очаговая или диффузная атрофия потовых желез наблюдается вследствие их сдавления или образования рубцовой ткани при склеродермии, хроническом атрофическом акродерматите, лучевом дерматите, ожогах, синдроме Шегрена, множественной миеломе, лимфоме. Закупорка выводных протоков потовых желез имеет место при потнице, при ряде воспалительных заболеваний кожи и гиперкератозов — ихтиозе, псориазе, плоском красном лишае, пузырчатке, порокератозе, атрофическом и себорейном дерматите и при местном применении солей алюминия и цинка, формальдегида или глутарового альдегида.

Ангидрозом, механизм которого неясен, сопровождаются обезвоживание, отравления свинцом, мышьяком, таллием, фтором, морфием, уремия, цирроз печени, эндокринные расстройства (болезнь Аддисона, сахарный и несахарный диабет, тиреотоксикоз), наследственные синдромы, сочетающие в себе недержание пигмента и ангидротическую эктодермальную дисплазию (болезнь Фабри, синдром Франческетти—Ядассона), семейный ангидроз с лабиринтитом и вестибулярным нейронитом.

Ангидроз представляет собой полное отсутствие потоотделения. В действительности часто имеет место не ан-, а *гипогидроз* — отсутствие функции большинства, но не всех потовых желез. В тех областях, где они сохранились, иногда, в частности при сахарном диабете и потнице, возникает компенсаторный *гипергидроз*. Непосредственным осложнением ангидроза бывает гипертермия. Она особенно характерна для ангидротической эктодермальной дисплазии. У *новорожденных* как недоношенных, так и доношенных она является следствием незрелости потовых желез.

Гипергидроз (потливость) обусловлен избыточной активностью эккриновых потовых желез и наблюдается при целом ряде заболеваний. Его подразделяют на нейрогенный, обусловленный нарушением центральной регуляции потоотделения, и ненейрогенный, обусловленный непосредственным воздействием на потовые железы (бокс 371.1).

При чрезмерной потливости ладоней и подошв в ответ на эмоциональные раздражители (ладонном гипергидрозе) благоприятное действие оказывают примочки с 10% глутаровым альдегидом, наложение 20% раствора хлорида алюминия в безводном этиловом спирте под окклюзионную повязку на несколько часов, электрофорез антихолинергических средств. В случаях, не поддающихся несложному медикаментозному лечению, применяют шейно-грудную или поясничную симпатэктомию. Гипергидроз подмышечных впадин не поддается местному лечению глутаровым альдегидом и солями алюминия, циркония или цинка. Гексагидрат хлорида алюминия (дрисол) накладывают на кожу подмышечных впадин под окклюзионные повязки на ночь. При необходимости для усиления действия назначают внутрь анихолинер-

◆ **Бокс 371.1.** Причины гипергидроза

Корковые
Эмоциональная реакция
Семейная вегетативная дисфункция
Врожденная ихтиозиформная эритродермия
Буллезный эпидермолиз
Синдром ногтя-надколенника
Синдром Ядассона—Левандовски
Врожденная пахионихия
Ладонно-подошвенная кератодермия
Гипоталамические
Лекарственные средства
Жаропонижающие
Рвотные
Инсулин
Меперидин
Физическая нагрузка
Инфекции
Нормализация температуры при лихорадке
Хронические инфекции
Метаболические
Слабость вследствие заболеваний
Сахарный диабет
Гиперпитуитаризм
Тиреотоксикоз
Гипогликемия
Ожирение
Порфирия
Беременность
Рахит
Дефицит аскорбиновой кислоты у грудных детей
Сердечно-сосудистые
Сердечная недостаточность
Шок
Вазомоторные
Ознобление
Синдром Рейно
Ревматоидный артрит
Нейрогенные
Нагноительные процессы
Семейная вегетативная дисфункция
Постэнцефалитические изменения
Новообразования
Другое
Синдром Чедиака–Хигаси
Компенсаторная реакция
Фенилкетонурия
Феохромоцитома
Витилиго
Расстройства регуляции на мозговом уровне
Аурикулотемпоральный синдром (гиперемия кожи и усиленное потоотделения в околоушно-височной области во время еды)
Энцефалит
Красный гранулез носа
Сирингомиелия
Поражения грудного симпатического ствола
Расстройства регуляции на уровне спинного мозга
Анатомический перерыв спинного мозга
Сирингомиелия
Изменения кровотока
Синдром Мафуччи
Артериовенозные свищи
Синдром Клиппеля–Треноне
Гломусная опухоль (гломусангиома)
Синдром голубых пузырчатых невусов

гические средства, например гликопирролат, что сразу уменьшает потливость. Эффективно также местное введение ботулотоксина. В особо упорных случаях проводят шейно-грудную симпатэктомию или выборочное удаление наиболее активно функционирующих эккриновых потовых желез в подмышечных впадинах.

Потница возникает вследствие закупорки протоков эккриновых потовых желез кератиновыми пробками и последующей задержки в них пота. Ретроградное давление приводит к разрыву протоков и излитию пота в эпидермис и/или дерму. Обычно потница возникает при высокой температуре и влажности окружающего воздуха, иногда при лихорадке. У тепло одетых новорожденных потница при пребывании в помещении появляется даже зимой.

Кристаллическая потница — внезапное обильное распространенное высыпание точечных невоспалительных прозрачных везикул, оставляющих после себя коричневатую пигментацию (рис. 371.1). Поверхностное расположение, прозрачность содержимого и невоспалительный характер отличают их от везикуло-буллезных высыпаний иной природы. Этот тип потницы характерен для новорожденных из-за относительно высокой температуры, влажности, которую стремятся создать в помещениях, где они находятся, и недостаточной зрелости у них потовых желез и задержки формирования протоков последних. У более старших детей потница наблюдается при гипертермии. Гистологически элементы потницы представляют собой сообщающиеся с протоками потовых желез везикулы в роговом слое эпидермиса или под ним.



Рис. 371.1. Поверхностные прозрачные везикулы кристаллической потницы у ребенка с гипертермией при лимфоме

Красная потница характеризуется высыпаниями более глубоких мелких эритематозных папул и везикул, обычно на закрытых участках кожи и в складках — на шее, в паховой и подмышечной областях. Важную роль в их патогенезе играет трение. Они возникают на мацерированной и эрозированной поверхности. Красную потницу необходимо дифференцировать с другими поражениями кожи ягодиц, промежности и паховых складок — кандидозом и фолликулитом. Нередко она с этими заболеваниями сочетается, но, в отличие от них, не связана с фолликулами. Гистологически элементы красной потницы представляют собой очаги спонгиоза или многокамерные везикулы в непосредственной близости к протокам потовых желез, закупоренным роговыми пробками. Однако эти пробки формируются на поздней стадии заболевания и, по-видимому, его причиной не являются. Предполагается, что обструкция связана с отеком эпидермиса протоков вследствие пропитывания водой. Высыпания красной потницы, как правило, претерпевают обратное развитие. В упорных случаях нормализовать потоотделение помогает дотация витамина С. Профилактическое местное применение антибактериальных средств предупреждает красную потницу. Повторные высыпания красной потницы приводят к *глубокой потнице*, при которой разрыв протоков потовых желез происходит относительно глубоко, на границе эпидермиса и дермы. Обильные и обширные высыпания красной и глубокой потницы возникают при нарушении терморегуляции. Высыпания красной потницы легко инфицируются, особенно у истощенных и больных детей, с распространением воспаления с протоков на сами потовые железы и образованием псевдофурункулов стафилококковой этиологии.

Все формы потницы быстро разрешаются при нормализации терморегуляции снижением температуры в помещении, сменой слишком теплой одежды, применением жаропонижающих препаратов при лихорадке. Местные лекарственные средства неэффективны и даже усиливают высыпания.

Бромгидроз (зловонный пот). Резкий запах возникает вследствие изменения апокринового или эккринового пота. Апокриновый бромгидроз появляется в постпубертатном возрасте вследствие расщепления апокринового пота в подмышечных впадинах с образованием короткоцепочечных жирных кислот и аммиака анаэробными дифтероидами. Лечение состоит в бритье и частом обмывании антибактериальным мылом подмышечных впадин и местном применении солей алюминия, циркония или цинка или крема с гентамицином в расчете на антибактериальное действие. Эккриновый бромгидроз обусловлен бактериальным расщеплением рогового слоя эпидермиса, размягченного обильным эккриновым потом. Он поражает в первую очередь подошвы и складки кожи. Предрасполагающими факторами являются гипергидроз, высокая температура окружающего воздуха, ожирение, опрелость в складках, сахарный диабет. В дополнение к местному лечению используют антихолинергические средства, например пропантелин (пробантин), снижающие образование эккринового (но не апокринового) пота. При подошвенном эккриновом бромгидрозе особенно эффективен хлорид алюминия, например, в виде гексагидрата.

Гнойный гидраденит. Хроническое гнойное воспаление апокриновых потовых желез в подмышечных впадинах, промежности, иногда на волосистой части головы, молочных железах у женщин, на задней стороне ушных раковин и вокруг пупка. Заболевание начинается в пубертатном или постпубертатном возрасте. Иногда ему предшествуют зуд и неприятные ощущения в соответствующей

области. Одиночные или множественные болезненные гиперемированные узлы, глубокие абсцессы, стянутые рубцы возникают только на участках кожи, содержащих апокриновые потовые железы. При тяжелом хроническом гидрадените образуются свищи, язвы, грубые линейные фиброзные рубцы. Заболевание может тянуться много лет. Частичные ремиссии сменяются обострениями. Осложнения включают флегмону, язву, глубокий абсцесс с прорывом в смежные структуры, свищи, сообщающиеся с мочеиспускательным каналом, мочевым пузырем, прямой кишкой, брюшной полостью, гнойный артрит. В редких случаях наблюдается триада — окклюзия фолликулов, включающая угри и перифолликулит волосистой части головы. На ранней стадии гидраденит необходимо дифференцировать с инфицированной эпидермальной кистой, фурункулом, колликвативным туберкулезом кожи, актиномикозом, фелинозом (болезнь кошачьих царапин), паховой гранулемой (донованоз), венерической лимфогранулемой. На гидраденит указывает локализация поражения исключительно в пределах кожи, содержащей апокриновые железы. При локализации только в области промежности гидраденит не всегда легко дифференцировать с болезнью Крона. Оба заболевания могут сопутствовать друг другу.

Гистологическая картина гидраденита на ранней стадии включает роговые пробки в протоках апокриновых желез и устьях волосяных фолликулов с кистовидным расширением фолликулов. Обычно, но не обязательно процесс распространяется на сами апокриновые железы. Позднее возникает их воспаление, захватывающее окружающие ткани. В железах и дерме обнаруживаются группы кокков. Придатки кожи подвергаются облитерации и рубцеванию. По-видимому, заболевание начинается с закупорки протоков апокриновых желез роговым детритом. В последующем растяжении и разрыве протока ниже закупорки, воспалении, образовании свищей и рубцов важную роль играет инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus, Streptococcus milleri, Escherichia coli*, возможно, анаэробными стрептококками. Патогенез гидраденита неясен. По-видимому, определенную роль в нем играют андрогены.

Больным рекомендуют носить просторную одежду, так как окклюзия способствует обострению гидраденита. На ранних стадиях вяло текущего гидраденита эффективно местное *лечение* антибактериальными средствами (хлоргексидин, эритромицин, клиндамицин) и ретиноидами. В острой стадии необходима антибактериальная терапия соответственно возбудителю (обычно стафилококку или стрептококку) и его чувствительности. Эмпирическую антибактериальную терапию у больных старше 8 лет начинают тетрациклином, доксициклином или миноциклином. Эффективны также клиндамицин и цефалоспорины. Иногда терапия тетрациклином или эритромицином требуется длительно. На ранней стадии бывает успешно введение в очаги триамцинолона ацетонида (5–10 мг/мл). При слабой эффективности антибактериальных препаратов для подавления воспаления назначают преднизон (40–60 мг/сут в течение 7–10 дней с постепенной отменой), чтобы ослабить развитие фиброза и рубцевание. Иногда благоприятное действие оказывают пероральные контрацептивы с преобладанием эстрогенов над прогестагенами и низкой андрогенностью последних и прием ретиноидов внутрь. Теплые компрессы ускоряют прорыв абсцесса, но при точечном отверстии необходимо абсцесс вскрывать хирургическим путем и дренировать. Для достижения ремиссии или излечения часто требуется хирургическое вмешательство.

Болезнь Фокса–Фордайса. Встречается преимущественно у женщин в пубертатном возрасте или на 3-м десятилетии жизни. Она проявляется зудом подмышечных впадин, иногда промежности и молочных желез. Эмоциональное напряжение и другие факторы, стимулирующие активность апокриновых потовых желез, усиливают зуд. На зудящих участках кожи образуются куполообразные фолликулярные папулы, слегка пигментированные или не отличающиеся по цвету от окружающей кожи. Их гистологическое исследование выявляет роговые пробки в дистальных отделах протоков апокриновых желез, разрыв интраэпидермальной части этих протоков, образование вокруг них микровезикул и акантоза. Во время беременности, особенно в III триместре, заболевание дает ремиссию. В некоторых случаях эффективны пероральные контрацептивы и местное применение кортикостероидов или ретиноевой кислоты.

Литература

Barth J. H., Kealey T. Androgen metabolism by isolated human axillary apocrine glands in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 1991; 125: 304.

Holzle E., Kligman A. M. The pathogenesis of miliaria rubra. Br J Dermatol 1978; 99: 117.

Jackman P. J. Body odor — the role of skin bacteria. Semin Dermatol 1982; 1: 143.

Sato K., Kang W. H., Saga K. et al. Biology of sweat glands and their disorders. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 537.

Глава 372
Поражение волос

Поражение волос у детей бывает вызвано расстройством их роста, биохимическими или метаболическими дефектами общего характера, воспалительными дерматозами или структурной аномалией стержня волос. Избыточный или аномальный рост волос обозначают терминами «гипертрихоз» и «гирсутизм». Первый термин относят к избыточному росту волос на местах, обычно имеющих только пушковое оволосение, второй — к оволосению по мужскому типу у женщин. Недостаточный рост волос обозначают термином «гипотрихоз», утрату волос на голове, полную или частичную — термином «алопеция». Последнюю подразделяют на рубцовую и нерубцовую. У детей рубцовая алопеция встречается редко. В большинстве случаев она бывает связана с длительным и нелеченным воспалительным процессом (пиодермия, дерматофития).

Гипертрихоз

У детей гипертрихоз встречается редко. Его подразделяют на ограниченный и генерализованный и стойкий и преходящий. Причины гипертрихоза многообразны. Часть из них перечислена ниже.

Причины гипертрихоза и заболевания, которым он сопутствует:

- Конституциональные факторы:
  Расовые и семейные проявления гирсутизма: рост волос на ушных раковинах, локтях, фалангах пальцев, генерализованный гирсутизм
- Внешние факторы:
  - Местная травма.
  - Истощение.
  - Нервная анорексия.
  - Длительно текущие воспалительные дерматозы.
  - Лекарственные средства: диазоксид, фенитоин, кортиспорин (крем, содержащий гидрокортизон), циклоспорин, андрогены, анаболические стероиды, гексахлорбензен, миноксидил, псоралены, пеницилламин, стрептомицин.
- Гамартомы и невусы:
  Врожденный пигментный невоклеточный невус, пигментный волосяной невус, невус Беккера, врожденная гладкомышечная гамартома, невус «оленьего хвоста», сопутствующий диастематомиелии
- Эндокринные расстройства:
  Вирилизирующие опухоли яичника, синдром Кушинга, акромегалия, тиреотоксикоз, гипотиреоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников, опухоли надпочечников, дисгенезия гонад, мужской псевдогермафродитизм, неэндокринные гормонпродуцирующие опухоли, СПКЯ
- Врожденные и наследственные расстройства:
  Пушковый гипертрихоз, мукополисахаридоз, лепречаунизм, врожденная генерализованная липодистрофия, синдром Корнелии де Ланге, трисомия 18, синдром Рубинстайна–Тейби, синдром Блума, врожденная гемигипертрофия, фиброматоз десен с гипертрихозом, синдром Винчестера, диабетическая липодистрофия (синдром Лоуренса—Сейпа), гидантоиновый синдром плода, алкогольный синдром плода, врожденная эритропоэтическая и вариегатная порфирия (на открытых участках кожи), поздняя кожная порфирия (на открытых участках кожи), синдром Каудена, синдром Секкеля, синдром Горлина, частичная трисомия 3 (3q), синдром Амбры.

Гипотрихоз и алопеция

Некоторые заболевания, сопровождающиеся гипотрихозом и алопецией, перечислены ниже. Истинная алопеция врожденной бывает редко. Основные ее причины — воспалительные дерматозы, механические повреждения, некоторые лекарственные средства, инфекции, эндокринопатии, расстройства питания, нарушения цикла роста волос. Частичную алопецию может вызвать любая тяжелая форма воспалительного дерматоза волосистой части головы, например атопический или себорейный дерматит. В отсутствие необратимого повреждения во-

лосяных фолликулов после излечения дерматоза рост волос восстанавливается.

Заболевания, сопровождающиеся алопецией и гипотрихозом:

- *Врожденная тотальная алопеция*: как изолированное аутосомно-рецессивное наследственное расстройство, прогерия, гидротическая эктодермальная дисплазия, синдром Moynahan, алопеция с кератиновыми кистами, синдром Baraitser.
- *Врожденная локализованная алопеция*: аплазия кожи, треугольная алопеция, эпидермальный невус, гамартома волосяных фолликулов, гемиатрофия лица (синдром Ромберга), облысение по мужскому типу.
- *Наследственный гипотрихоз*: фолликулярный гиперкератоз с гипотрихозом, синдром Мари–Унны, фенилкетонурия, аргинин-янтарная аминоацидурия, гиперлизинемия, гомоцистинурия, оротовая ацидурия, синдром Коккейна, синдром Ротмунда–Томсона, врожденный дискератоз, синдром Секкеля, гипоплазия волос и хрящей, синдром Конради, врожденная пахионихия, синдром Халлерманна–Штрайффа, синдром Тричера–Коллинза, глазо-зубо-пальцевой синдром, пальце-рото-лицевой синдром, недержание пигмента, очаговая гипоплазия дермы, фолликулярный кератоз, буллезный эпидермолиз, ихтиоз, прерывание анагена.
- *Диффузная алопеция эндокринного генеза:* гипопитуитаризм, гипотиреоз, гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет.
- *Алопеция, связанная с расстройством питания*: белково-энергетическое истощение, квашиоркор, дефицит железа, дефицит цинка (энтеропатический акродерматит), дефицит незаменимых жирных кислот, дефицит биотинидазы.
- *Расстройства цикла роста волос:* телогеновая алопеция.
- *Токсическая (анагеновая) алопеция.*
- *Аутоиммунная (гнездная) алопеция.*
- *Травматическая алопеция*: тракционная алопеция, трихотилломания.
- *Рубцовая алопеция:* красная волчанка, красный плоский лишай, псевдопелада (атрофическая алопеция), склеродермия, дерматомиозит, инфекции (керион, фавус, туберкулез, сифилис, фолликулит, лейшманиоз, опоясывающий лишай, ветряная оспа), келоидные угри, фолликулярный муциноз, рубцовый пемфигоид, склероатрофический лишай, саркоидоз.
- *Аномалии стержня волос:* монилетрикс, кольцевидные волосы (pili annulati), перекрученные волосы, инвагинационная трихоклазия, узловатая трихоклазия, синдром густых курчавых волос, болезнь курчавых волос (синдром Менкеса), трихотиодистрофия, синдром волос, не поддающихся расчесыванию (волосы в виде стеклянных спиралей, треугольные и канальцевые волосы).

Телогеновая алопеция проявляется внезапным обильным выпадением волос при расчесывании и мытье. Диффузное выпадение волос обусловлено преждевременным переходом анагена (фазы роста волос) в фазу отдыха (телоген). В норме в анагене находится 80–90% волос. Выпадение волос наступает через 6 нед. — 3 мес. после воздействия вызвавшего его фактора (роды, эпизод лихорадки, хирургическая операция, острая кровопотеря, в том числе при сдаче крови у донора), внезапного резкого похудения, прекращения приема больших доз кортикостероидов или пероральных контрацептивов, эпизода эмоционального напряжения. Выпадение волос в первые месяцы жизни также представляет собой телогеновую алопецию. Трение о кровать, особенно при зуде, связанном с атопическим дерматитом, лишь усиливает ее. Телогеновая алопеция не связана с каким-либо воспалительным процессом. Волосяные фолликулы остаются интактными. Микроскопическая картина луковиц выпавших волос соответствует телогену. Более 50% волос на голове выпадает редко, поэтому алопеция обычно умеренная. Родителей следует успокоить, что оволосение приблизительно через 6 мес. восстановится.

Токсическая (анагенная) алопеция. Острое диффузное глубокое подавление роста волос в фазе анагена, приводящее к выпадению 80–90% волос на голове. Волосы претерпевают дистрофические изменения. Их стержни распадаются на узкие сегменты. Диффузное выпадение волос происходит вскоре (через 1–3 нед.) после воздействия повреждающего агента. После прекращения этого воздействия рост волос постепенно возобновляется. В числе причин анагенной алопеции радиоактивное облучение; воздействие ряда лекарственных средств и химических веществ: антиметаболитов, алкилирующих препаратов, ингибиторов митоза, таллия, тиоурацила, гепарина, кумаринов, борной кислоты; гипервитаминоз А.

Тракционная алопеция (краевая или травматическая). Причина тракционной алопеции —

травма волосяных фолликулов при стягивании волос всякого рода тугими лентами, резинками или заколками (рис. 372.1, *А*). Для нее характерны четко отграниченные участки обрыва волос и воспалительных фолликулярных папул на волосистой части головы вблизи линии роста волос. Иногда наблюдается увеличение регионарных лимфатических узлов и рубцевание волосяных фолликулов. В подобных случаях рекомендуют изменить прическу и отказаться от стягивающих волосы приспособлений.

Трихотилломания (навязчивое выдергивание волос). Навязчивое потягивание, выкручивание и обрывание волос приводит к образованию в теменной и затылочной областях неровных участков, частично лишенных волос (рис. 372.1, *Б*). Иногда встречается навязчивое выдергивание бровей, ресниц или волос на разных участках тела. Некоторые участки частичной алопеции имеют линейные очертания. Сохранившиеся волосы разной длины. Концы их тупые вследствие обрывов. Кожа волосистой части головы обычно не изменена, иногда обнаруживается хронический фолликулит. Трихотилломания в некоторых случаях осложняется трихофагией с образованием в желудке трихобезоара (волосяной шар). Когда-либо на протяжении жизни трихотилломанией страдают 3% девочек и 1% мальчиков.

Диагноз трихотилломании нередко вызывает затруднения и требует для подтверждения биопсии. Согласно *DSM*, критерии ее диагноза следующие: явная утрата волос вследствие выдергивания; возрастающее психическое напряжение, предшествующее выдергиванию волос, и чувство удовлетворения и успокоения после него в отсутствие бреда и галлюцинаций, побуждающих выдергивать волосы; отсутствие воспалительных заболеваний кожи. В биоптате как неизмененные, так и поврежденные фолликулы, перифолликулярные кровоизлияния, атрофия некоторых фолликулов, переход фолликулов в катаген (переходная стадия, когда волос перестает расти и выпадает). В далеко зашедших случаях наблюдается перифолликулярный фиброз. Продолжительная и многократная травма волося-

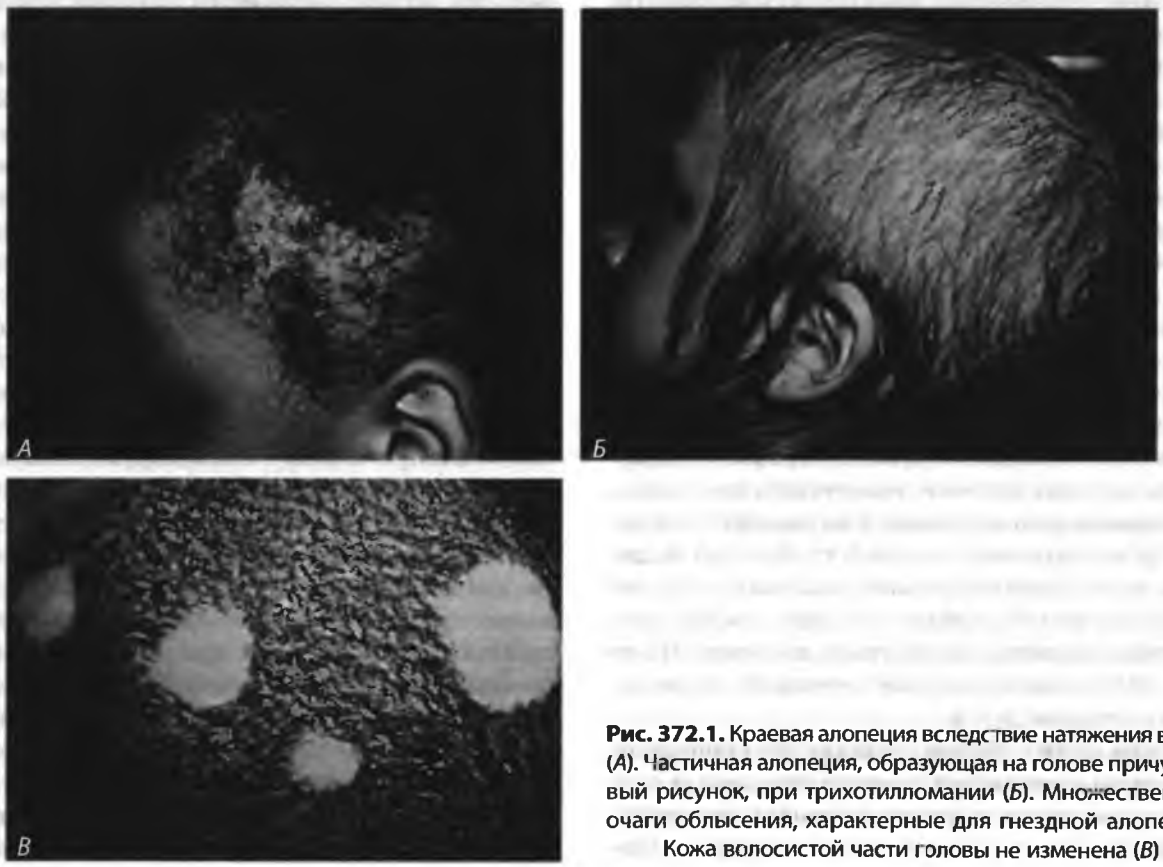


Рис. 372.1. Краевая алопеция вследствие натяжения волос (*А*). Частичная алопеция, образующая на голове причудливый рисунок, при трихотилломании (*Б*). Множественные очаги облысения, характерные для гнездной алопеции. Кожа волосистой части головы не изменена (*В*)

ных фолликулов приводит к их необратимому повреждению и стойкой алопеции. Дифференциальный диагноз включает дерматофитию волосистой части головы и гнездную алопецию.

Трихотилломания в ряде случаев представляет собой ОКР, но иногда является просто дурной привычкой. В последнем случае трихотилломании сопутствует сосание большого пальца. *Устранение этой привычки* способствует прекращению трихотилломании. При трихотилломании, обусловленной ОКР, эффективны кломипрамин, флуоксетин или тразодон, особенно в сочетании с поведенческой терапией.

Гнездная алопеция. Характеризуется образованием круглых или овальных очагов быстрого полного выпадения волос на голове (рис. 372.1, *В*) или других участках тела. При *тотальной алопеции* полностью выпадают волосы на голове, при *универсальной* — на всем теле. Частота гнездной алопеции на протяжении жизни составляет среди населения 1%. Около 60% больных моложе 20 лет.

Клинические проявления. В результате периферического расширения и слияния очаги алопеции приобретают причудливую форму. По краям расширяющихся очагов волосы выпадают при малейшем потягивании. Волосы конусовидные, слабо пигментированные с ослабленной или перешедшей в катаген луковицей (волосы в виде восклицательного знака). Кожа в очагах алопеции выглядит нормальной, но биопсия выявляет перифолликулярные воспалительные круглоклеточные инфильтраты. В хронической стадии число фолликулов в телогене возрастает, волосы истончаются, развивается триходистрофия в виде узловатой трихоклазии или трихомаляции. Гнездная алопеция может сопутствовать атопическому дерматиту; изменениям ногтей в виде ямок, борозд, помутнения, неровности свободного края, дистрофии, покраснения ногтевой луночки; помутнению хрусталика и катаракте, аутоиммунным заболеваниям, например аутоиммунному тиреоидиту, болезни Аддисона, пернициозной анемии, неспецифическому язвенному колиту, миастении gravis, диффузным болезням соединительной ткани, витилиго. Часто (в 5–10% случаев) гнездной алопецией сопровождается синдром Дауна.

Этиология гнездной алопеции не установлена. Пусковыми факторами, по-видимому, могут служить психическая травма и эмоциональное напряжение, но веских подтверждений этому нет. Приблизительно в 10–20% случаев указания на гнездную алопецию имеются в семейном анамнезе. По оценочным данным, риск при гнездной алопеции у родственников первой степени родства составляет 6%. В семейных случаях наследование аутосомно-рецессивное с вариабельной пенетрантностью. Нечастая, но четко прослеживающая связь гнездной алопеции с аутоиммунными заболеваниями указывает на участие в ее патогенезе аутоиммунных механизмов. В некоторых случаях гнездной алопеции обнаруживаются антитела к тиреоглобулину, обкладочным клеткам желудка и клеткам надпочечников и аутоантитела к антигенам волосяных фолликулов. *In vitro* важными ингибиторами роста волос являются ИЛ-1α и ИЛ-1β. Изменения генов кластера ИЛ-1 рассматриваются как одна из возможных причин гнездной алопеции.

Дифференциальная диагностика и прогноз. Дифференциальный диагноз гнездной алопеции включает себорейный дерматит, трихотилломанию, травматическую алопецию и красную волчанку. Течение гнездной алопеции непредсказуемо, но обычно рост волос через 6–12 мес. спонтанно восстанавливается, особенно если очаги алопеции невелики и не расширяются. Однако заболевание склонно к рецидивированию. Как правило, прогностически неблагоприятны его начало в относительно раннем возрасте, обширная или продолжительная алопеция, многократные рецидивы и сопутствующая атрофия кожи, а также такие формы, как универсальная, тотальная и *офиаз* (алопеция в виде полос вокруг головы).

Лечение. Судить об эффективности существующих методов лечения трудно, так как течение заболевания изменчиво и непредсказуемо. В некоторых случаях эффективно наложение сильных фторированных кортикостероидов на ночь под окклюзионную повязку. Стимулируют локальный рост волос внутрикожные инъекции кортикостероидов, но у маленьких детей и при распространенной алопеции этот метод лечения неудобен. Иногда выраженное благоприятное действие оказывает системная кортикостероидная терапия, но стойкость выздоровления проблематична, а применение кортикостероидов сопряжено с опасностью побочного действия. В некоторых случаях эффективны кратковременное наложение антралина, местное применение миноксидила, местная сенсибилизация дибутиловым эфиром скваровой кислоты или дифенципроном. С успехом использу-

ют псорален с УФ-лучам А, но у детей этот метод не всегда применим. Больного и родителей следует успокоить, что обычно выздоровление наступает спонтанно. Вновь вырастающие волосы сначала тонкие и светлые. Позднее они обычно сменяются нормальными.

Дефекты структуры волос. Они бывают врожденными или возникают вследствие неправильного ухода за волосами. Все эти дефекты отчетливо выявляются при микроскопии волос, особенно при сканирующей и трансмиссионной электронной.

Узловатая трихоклазия. Наиболее распространенный дефект стержня волос. Волосы при ней сухие, ломкие, лишены блеска, с неодинаковыми промежутками, разделенными серовато-белыми узелками. Под микроскопом эти узелки выглядят как две сцепленные щетиной щетки. Они возникают вследствие перелома стержней волос, обусловленного разрывом коры волоса. Узловатая трихоклазия встречается как изолированный наследственный врожденный дефект, как проявление наследственных заболеваний (синдром Менкеса, аргинин-янтарная ацидемия, синдром Нетертона) или сопутствует эктодермальной дисплазии и другим аномалиям стержня волос (например, кольцевидные волосы).

Приобретенная узловатая трихоклазия. Это наиболее распространенная причина ломкости волос, имеет две формы. *Проксимальная* встречается преимущественно у афроамериканских детей. Она сопровождается не алопецией, а отсутствием роста волос. Волосы короткие, продольно расщепленные, с расширениями в виде беловатых узелков. Волосы обрываются при малейшем потягивании. В анамнезе имеются указания на аналогичное поражение волос у кровных родственников. Причина приобретенной проксимальной узелковой трихоклазии — наследственная предрасположенность в сочетании постоянной механической травмой грубым расчесыванием, натягиванием заколками, резинками, приспособлением для завивки и др. Отказ от травмирующих приемов ухода за волосами, использование мягкой щетки из натуральной щетины и гребня с редкими зубьями приводит за 2–4 года к излечению. *Дистальная* узелковая трихоклазия встречается преимущественно у белых и детей азиатского происхождения. Дистальная часть стержня волос истонченная, неровная, с причудливыми контурами и разбросанными по длине белыми пятнами, которые можно принять за гнид. Утолщения волос представляют собой кистевидные дефекты стержня волос, в которых последние легко ломаются. Подобным изменениям могут подвергаться волосы на ограниченных участках лица и подбородка у мужчин. Отказ от травматичных приемов ухода за волосами, регулярное отщипывание пораженных концов, применение крема, препятствующего спутыванию волос, приводят к улучшению.

Перекрученные волосы. Вторая наиболее распространенная аномалия стержня волос. Она проявляется в 3 мес. — 2 года. Волосы по всей голове разной длины, имеют неровный блеск, ломкие, грубые. Иногда имеются очерченные очаги алопеции. Стержни волос через разные промежутки изрезаны желобками и уплощениями, закручены под разным углом вокруг своей оси. Следует учитывать, что в слабой степени закрученность присуща волосам в норме. Уплощение и закручивание стержня волос обусловлены искривлением волосяных фолликулов. Классические перекрученные волосы, проявившиеся в раннем детстве, обычно представляют аутосомно-доминантный наследственный дефект. Описана и аутосомно-рецессивная форма. Нередко дефект бывает спорадическим. Иногда перекрученные волосы сочетаются с фолликулярным кератозом, дистрофией ногтей и помутнением роговицы. Кроме того, они являются компонентом ряда синдромов (Базе, Бьёрнстада — перекрученных волос с глухотой, Крэндолла, эктодермальной дисплазии Раппа–Ходжкина, трихотиодистрофии). Иногда благоприятное действие оказывают ретиноиды.

Монилетрикс. Редкий дефект стержня волос, который наследуется аутосомно-доминантно. Возраст его проявления, тяжесть и течение весьма вариабельны. Волосы сухие, тусклые, ломкие, обрываются спонтанно или при легкой травме. Поражается не только волосистая часть головы, но и брови, ресницы, пушковые волосы на теле, волосы на лобке. Монилетрикс иногда бывает врожденным, но обычно при рождении волосы нормальные и замещаются измененными в первые месяцы жизни, а иногда и позже. На задней поверхности шеи, затылке, а иногда и на всей волосистой части головы появляются фолликулярные папулы. Короткие ломкие четкообразные волосы прорастают через роговые пробки в фолликулах. Наблюдаются также фолликулярный кератоз и койлонихия (ложкообразные ногти на руках и ногах). Микроскопическая картина волос весьма характерна — овальные четкообразные утолщения стерж-

ня, разделенные равными узкими промежутками. Четкообразное строение имеют не все волосы, но даже внешне нормальные волосы ломки. Больным рекомендуют соблюдать при уходе за ними особую осторожность. Эффективного лечения не существует. Иногда благоприятное действие оказывает миноксидил местно или этретинат внутрь. Возможно спонтанное улучшение после полового созревания, во время беременности и при использовании пероральных контрацептивов.

Трихотиодистрофия. Волосы на голове, бровях и ресницах при трихотиодистрофии редкие, короткие, ломкие, неровные. Их микроскопия выявляет уплощения, складки, неравномерную толщину, продольные бороздки и вздутия в виде узелков, сходные с таковыми при узловатой трихоклазии. В поляризованном свете отчетливо видно чередование темных и светлых полос. Содержание цистина в измененных волосах составляет менее 50% нормального вследствие значительного уменьшения количества и изменения состава содержащих много серы белков матрикса волоса. Трихотиодистрофия встречается как изолированное расстройство или как компонент ряда синдромов, включающих также олигофрению, низкорослость, ихтиоз, дистрофию ногтей, кариес зубов, катаракту, снижение фертильности, неврологические расстройства, аномалии костей и иммунодефицит. Иногда наблюдается повышенная чувствительность к солнечному свету и нарушение механизма восстановления ДНК, такое же, как при пигментной ксеродерме группы D, но без склонности к раку кожи. Больные трихотиодистрофией похожи друг на друга. У них всегда наблюдается микрогнатия, оттопыренные ушные раковины, пронзительный голос, но они общительны и дружелюбны. Для многих синдромов, сопровождающихся трихотиодистрофией, характерен *трихошизис* — поперечные переломы стержня волос. Однако такие переломы наблюдаются и при других поражениях волос, в частности, при монилетриксе.

Инвагинационная трихоклазия (бамбуковые волосы). Характеризуется скудностью, короткостью, ломкостью и отсутствием явного роста волос. Чаще всего она наблюдается при синдроме Нетертона (см. гл. 368). Описана и при других ихтиозиформных дерматозах. При инвагинационной трихоклазии дистальная часть волоса внедряется в чашеобразную проксимальную, образуя ломкое утолщение в виде узелка. Его образование обусловлено преходящим дефектом кератинизации внутреннего листка корня волоса и/или парциальным дефектом превращения сульфгидрильных групп в дисульфидные связи в коре волоса. Волосы поражаются как на голове, так и на других участках тела. С возрастом изменения волос, по-видимому, становятся менее выраженными.

Синдром Менкеса (болезнь курчавых волос, трихополиодистрофия). Наследуется рецессивно, сцепленно с полом. Мальчики с этим синдромом рождаются от нормальной беременности у здоровых матерей. В периоде новорожденности для него характерны гипотермия, мышечная гипотония, затруднения вскармливания, задержка физического развития, судорожные припадки. Волосы при рождении нормальны или изрежены. Позднее они замещаются короткими, тонкими, ломкими, слабо окрашенными, перекрученными или с признаками узловатой трихоклазии либо монилетрикса. Кожа гипопигментирована. Щеки тонкие, но лицо выглядит пухлым. Переносица вдавлена. Депигментация кожи отмечается и у гетерозигот. В раннем детстве выявляется прогрессирующая задержка психомоторного развития. Причина болезни курчавых волос — мутации гена *ATP7A*, кодирующего переносящую медь АТФазу. По данным молекулярно-генетических исследований, этот ген располагается на Xq13.3. Его мутации нарушают распределение меди в организме. Захват меди клетками щеточной каемки тонкой кишки увеличивается, но вследствие нарушения выхода из них в плазму ее общее количество в организме снижено. Подкожное или внутримышечное введение солей меди оказывает благоприятное действие.

Кольцевидные волосы. Расстройство, для которого характерно чередование темных и светлых полос по длине стержня волоса. При световой микроскопии светлыми кажутся участки волос, отражающие свет, темными — содержащие скопления воздушных полостей и, как следствие, пропускающие свет. Ломкость волос не отмечается. Расстройство встречается как спорадическое или наследуется аутосомно-доминантно. *Псевдокольцевидные волосы* — вариант нормальных светлых волос, при котором наблюдается оптический эффект чередования темных и светлых полос из-за преломления и отражения света частично перекрученным и уплощенным стержнем волос.

Синдром густых курчавых волос. Синдром проявляется уже при рождении необычайно гу-

стым ростом курчавых волос у детей, не принадлежащих к негроидной расе. По мере роста ребенка эта черта усиливается, но по достижении взрослого возраста — ослабевает. Сильно курчавые ломкие волосы с рождения или первых месяцев жизни характерны для аутосомно-доминантной формы. При аутосомно-рецессивной форме волосы на голове ломкие, бесцветные, тонкие, на остальных участках кожи — короткие, светлые. Волосяной невус с густыми курчавыми волосами — спорадический дефект, охватывающий ограниченный участок кожи волосистой части головы. Волосы на нем тонкие, густые, светлые, растут плохо. Иногда этот дефект сочетается с пигментным или эпидермальным невусом на других частях тела и дефектом глаз. Микроскопия выявляет овальное сечение стержня волос и его перекручивание вокруг своей оси на 180°.

Синдром нерасчесываемых волос (волос в виде стеклянных пружин). Волосы серебристого цвета, торчат беспорядочно, ломаются при малейшей попытке расчесать их. Синдром наследуется, по-видимому, аутосомно-доминантно, проявляется в первые 3 года жизни, с возрастом становится менее выраженным. Брови и ресницы не страдают. Наиболее постоянная особенность волос при этом синдроме — вдавления вдоль стержня. Большинство фолликулов и стержней имеет треугольную форму (треугольные канальцевые волосы). Волосы разнообразны по длине, что делает невозможным пригладить их.

Литература

Baumeister F., Schwarz H., Stengel-Rutkowski S. Childhood-hypertrichosis: Diagnosis and management. Arch Dis Child 1995; 72: 457.

Headington J. T. Telogen effluvium. New concepts and review. Arch Dermatol 1993; 129: 356.

Price V. H. Trichothiodystrophy: Update. Pediatr Dermatol 1992; 9: 369.

Rittmaster R. Hirsutism. Lancet 1997; 349: 191.

Rogers M. Hair disorders. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 487.

Tazi-Ahnini R., McDonagh A. J., Cox A. et al. Association analysis of IL-lα and IL-1β variants in alopecia areata. Heredity 2001; 87: 215.

Tobin D. J., Orentreich N., Fenton D. A. et al. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. J Invest Dermatol 1994; 102: 721.

Verbov J. Hair loss in children. Arch Dis Child 1993; 68: 702, 1993.

Глава 373
Поражение ногтей

Поражение ногтей у детей наблюдается при генерализованных заболеваниях кожи и ограниченных неинфекционных поражениях ногтевых валиков, системных заболеваниях, воздействии лекарственных средств, травмах, локализованных бактериальных и грибковых инфекциях. Аномалия ногтей бывает также при врожденных болезнях:

- *С большим размером ногтей:* врожденная пахионихия; синдром Рубинстайна—Тейби; гемигипертрофия.
- *С малым размером или отсутствием ногтей:* эктодермальная дисплазия; синдром ногтя-надколенника, врожденный дискератоз; очаговая гипоплазия дермы; гипоплазия хрящей и волос; синдром Эллиса–Ван-Кревельда; синдром Ларсена; буллезный эпидермолиз; недержание пигмента; синдром Ротмунда–Томсона; синдром Тернера; онихоартроостеодисплазия; трисомия 13; трисомия 18; синдром Апера; синдром Горлина–Пиндборга; делеция длинного плеча хромосомы 21; отопалатодигитальный синдром; алкогольный синдром плода, гидантоиновый синдром плода; лицо эльфа; анонихия; энтеропатический акродерматит.
- *Другие:* врожденная дистрофия ногтей больших пальцев ног; семейный дистрофический онихолиз.

Анонихия (отсутствие ногтей) является следствием травмы или врожденным дефектом. Последний может быть изолированным или сопровождать пороки развития пальцев. *Койлонихия* — утрата ногтевыми пластинками нормальной формы с их уплощением или вогнутостью (ложкообразные ногти). Койлонихия бывает наследственным аутосомно-доминантным дефектом или проявлением некоторых заболеваний (гипохромной анемии, синдрома Пламмера–Винсона, гемохроматоза). В первые 2 года жизни ложкообразную форму ногти иногда принимают вследствие относительной тонкости, не связанной с каким-либо заболеванием.

Лейконихия — непрозрачная белая окраска ногтевой пластинки, диффузная или в виде точек и полос. Сама по себе ногтевая пластинка остается гладкой или неповрежденной. Причинами лейконихии бывают травмы, инфекции (проказа, туберкулез),

дерматозы (красный плоский лишай, болезнь Дарье), анемия, злокачественные новообразования (лимфогранулематоз), отравление мышьяком (линии Ми). Лейконихия всех ногтей — компонент редкого аутосомно-доминантного наследственного синдрома, включающего, кроме того, врожденные эпидермальные кисты, мочекаменную болезнь и глухоту. Парные параллельные белые полосы на ногтевых пластинках, не меняющие положения по мере их роста и, следовательно, отражающие изменения ногтевого ложа, в сочетании с гипоальбуминемией носят название линий Мерке. Непрозрачная белая окраска проксимальной части ногтевой пластинки на 50–80% длины и красная, розовая или коричневая — дистальной, описываемая как двухцветный ноготь (ноготь Линдсея), обычно встречается при заболеваниях почек, но может быть и вариантом нормы. При циррозе печени наблюдаются на фоне гипоальбуминемии так называемые ногти Терри — гомогенная белая окраска всей ногтевой пластинки или большей ее части с дистальной каймой нормальной окраски шириной 1–2 мм.

Онихолиз — отслойка ногтевой пластинки от ногтевого ложа, начинающаяся с его дистального края. Ее наиболее распространенные причины — травма, постоянное увлажнение рук, гипергидроз, воздействие косметических средств, псориаз, грибковые инфекции (дистальный онихолиз), атопический или контактный дерматит, системное применение некоторых лекарственных средств (непосредственное действие блеомицина, винкристина, ретиноидов, индометацина, хлорпромазина или косвенное в связи с фотосенсибилизирующим влиянием тетрациклинов и хлорамфеникола). *Линии Бо* — поперечные углубления, отражающие временное прекращение роста ногтевых пластинок. Они появляются через несколько недель после вызвавшего его события. Одиночный поперечный гребешок, появляющийся вблизи корня ногтя в возрасте 4–6 нед. и перемещающийся в дистальном направлении по мере роста, отражает метаболические изменения в раннем постнатальном периоде. Во всех остальных возрастных группах линии Бо указывают на периодическое травмирование ногтя или эпизод прекращения роста ногтевой пластинки вследствие системных заболеваний (корь, эпидемический паротит, пневмония, дефицит цинка).

Изменения ногтей наблюдаются при целом ряде заболеваний. Для *псориаза* характерны их изрытость, онихолиз, желто-коричневая окраска, утолщение. При *красном плоском лишае* наблюдаются фиолетовые папулы на ногтевом валике у корня ногтя и на ногтевом ложе, лейконихия, продольные гребешки на ногтевых пластинках, истончение последних. При красном плоском лишае наблюдается нарастание эпонихия на ногтевую пластинку, а при ее очаговом разрушении — на ногтевое ложе (птеригий). При *синдроме Рейтера* отмечаются гиперемия и уплотнение ногтевого ложа, его паракератоз, утолщение и помутнение ногтевых пластинок, образование на них гребешков. Поражение ногтевого валика при *дерматите* вызывает дистрофию ногтевой пластинки, ее неровность и изрытость. При атопическом дерматите изменения ногтей возникают чаще, чем при других дерматитах кистей. Для *болезни Дарье* характерны красные и белые продольные полосы, пересекающие ногтевую луночку. Когда полоса достигает дистального края ногтевой пластинки, возникает V-образная выемка. Иногда наблюдается полная лейконихия. При *гнездной алопеции* на ногтях возникают поперечные ряды мелких углублений. В тяжелых случаях неровной становится вся поверхность ногтевых пластинок. Поражение ногтевых валиков при *энтеропатическом акродерматите* приводит к появлению линий Бо и дистрофии ногтевых пластинок.

Так называемая *дистрофия двадцати ногтей* характеризуется наличием гребней и ямок на всех ногтевых пластинках, их истончением, ломкостью и помутнением в отсутствие каких-либо кожных или системных заболеваний или эктодермальных дефектов. Иногда «дистрофия 20 ногтей» сочетается с гнездной алопецией, в связи с чем некоторые эксперты рассматривают ее как следствие аутоиммунного поражения ногтевого матрикса. Гистологическое исследование определяет при ней изменения, характерные для красного плоского лишая или экзематозное (спонгиозное) воспаление ногтевого матрикса, в некоторых случаях картину, характерную для витилиго или псориаза. Дифференциальный диагноз «дистрофии 20 ногтей» включает грибковые инфекции, псориаз, поражение ногтей при гнездной алопеции, дистрофию ногтей при экземе. Однако грибковые инфекции редко поражают все ногти одновременно. «Дистрофия 20 ногтей» обычно самоизлечивается и к постпубертатному возрасту исчезает.

Аутосомно-доминантно наследуемая врожденная дисплазия ногтей проявляется с рождения про-

дольной исчерченностью и истончением ногтей. Наблюдается платонихия и койлонихия,

Черное окрашивание ногтевых пластинок, равномерное или в виде полосок (melanonychia striata) очень часто наблюдается у афроамериканцев (90%), нередко у выходцев из Азии (10–20%). У белых оно представляет собой редкость (менее чем у 1%). Причиной его в большинстве случаев бывает образование меланина пограничным невусом матрикса ногтя или ногтевого ложа. Клинического значения такое окрашивание не имеет. При распространении и изменении окрашивания необходима биопсия для исключения меланомы. Синевато-черное или зеленоватое окрашивание ногтей наблюдается при псевдомонадной инфекции, особенно протекающей с онихолизом или хронической паронихией. Окрашивание в этом случае обусловлено накоплением под ногтем детрита и бактериальным пигментом пиоцианином.

Расщепляющие кровоизлияния возникают большей частью вследствие мелких травм, но бывают также проявлением подострого инфекционного эндокардита, васкулита, язвенной болезни желудка, гипертонической болезни, хронического гломерулонефрита, цирроза печени, гиповитаминоза С, трихинеллеза, злокачественных новообразований, псориаза.

Пальцы в виде барабанных палочек и ногти в виде часовых стекол. Этот термин относится к увеличению дистальной фаланги пальцев с образованием угла между ногтевой пластинкой и ногтевым валиком корня ногтя (угол Ловибонда) более 180°. При надавливании на ноготь ощущается упругость ногтевого ложа вследствие разрастания соединительной ткани и сосудов между матриксом ногтя и дистальной фалангой. Патогенез этого феномена неизвестен, но при нем описаны изменения метаболизма простагландинов. Пальцы в виде барабанных палочек и ногти в виде часовых стекол встречаются при заболеваниях целого ряда органов и систем — легких, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени, но иногда без явной причины возникают у здоровых людей.

Привычная деформация — вдавление центра ногтя с распространяющимися от него горизонтальными гребнями, обычно на одном или обоих больших пальцах ног вследствие постоянного трения или надавливания на него смежного пальца.

Грибковые инфекции ногтей подразделяют на четыре типа. *Белый поверхностный онихомикоз ногтей* на ногах с их диффузным белым окрашиванием или образованием белых пятен, который вызывается преимущественно *Trichophyton mentagrophytes*, заселяющим ногтевые пластинки. Патогенные грибы можно удалить с ногтевой пластинки путем соскабливания лезвием, но для излечения механическое удаление необходимо дополнить местным применением азольного противогрибкового препарата. *Дистальный подногтевой онихомикоз* проявляется очагами онихолиза под дистальным концом ногтевой пластинки или вдоль боковых частей ногтевого валика с последующим гиперкератозом и желто-коричневым окрашиванием ногтей. Этот процесс распространяется к корню ногтя, ноготь утолщается, крошится и отслаивается от своего ложа. Грибковая инфекция ногтей, которую на ногах вызывает преимущественно *Trichophyton rubrum*, реже *T. mentagrophytes*, а на руках — почти исключительно *Trichophyton rubrum*, может сопровождаться поверхностным шелушением стоп и часто одной кисти. Она поражает в первую очередь ближайшую к корню часть ногтевой пластинки и ее прилежащую нижнюю поверхность. Без удаления ногтевых пластинок местное лечение к искоренению инфекции не приводит. Прием противогрибковых средств, длительно сохраняющихся в ногтях (тербинафин, итраконазол), внутрь эффективен в виде пульс-терапии (на протяжении 1 нед. каждые 3–4 мес.). Оба указанных препарата более действенны, чем гризеофульвин и кетоконазол, но прежде чем назначать их по поводу инфекции, повреждающее действие которой, как правило, ограничивается косметическим дефектом, следует тщательно взвесить, стоит ли для устранения последнего прибегать к гепатотоксичным и дорогим средствам.

Проксимальный белый подногтевой онихомикоз развивается при проникновении возбудителя, обычно *Trichophyton rubrum*, под ногтевой валик у корня ногтя и сопровождается желтовато-белым окрашиванием нижней поверхности прилежащей части ногтевой пластинки. Внешняя поверхность ногтя остается неизмененной. Эта форма онихомикоза наблюдается почти исключительно при иммунодефицитных состояниях и представляет собой хорошо известное проявление СПИДа.

Кандидоз поражает ногтевую пластинку целиком. Распространение кандидозной инфекции на ногти наблюдается при хроническом кандидозе кожи и слизистой оболочки, особенно на фоне

СПИДа. Возбудитель, обычно *Candida albicans*, переходит на ногтевую пластинку с ногтевого валика в области ногтя или с боковой стороны. Ногтевая пластинка при этом быстро утолщается, крошится и деформируется. При сохранном иммунитете достаточно местного применения азольных противогрибковых препаратов. При иммунодефицитных состояниях необходим прием противогрибковых средств внутрь.

Паронихия (воспаление околоногтевых тканей) обычно поражает ногтевые валики 1–2 пальцев рук. Острая паронихия чаще имеет стафилококковую или стрептококковую этиологию и проявляется гиперемией, местным повышением температуры, отеком и болезненностью ногтевого валика в области корня ногтя. Для излечения обычно бывает достаточно теплого компресса и приема внутрь клиндамицина или амоксициллина/клавуланата. Иногда требуется хирургическое дренирование. Развитию хронической паронихии способствует постоянное увлажнение, в частности сосание пальца у детей, воздействие раздражающих жидкостей, травма ногтевого ложа, некоторые заболевания, в том числе синдром Рейно, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет. Она проявляется отеком ногтевого валика в области корня, а затем его отслойкой от ногтевой пластинки с гноетечением. Инородные тела в коже ногтевого валика способствуют сохранению в нем бактерий и грибов рода *Candida* и поддержанию воспаления. Лечение хронической паронихии включает устранение предрасполагающих факторов, в том числе постоянного увлажнения, применение 4% раствора тимола, длительно действующих противогрибковых и антибактериальных препаратов и местных противовоспалительных средств. При относительной безболезненности хронической паронихии необходимо исключить сифилитический твердый шанкр.

Вросший ноготь. Этот термин относят к врастанию бокового края ногтя, в том числе и отделившихся от ногтевой пластинки шипов, в мягкие ткани бокового ногтевого валика. Чаще всего вросший ноготь наблюдается на большом пальце стопы. Он сопровождается эритемой, отеком и болью. При повторных острых эпизодах вросшего ногтя образуется грануляционная ткань. Предрасполагающие факторы: 1) сдавление края пальца тесной обувью, особенно при необычной длине большого пальца и выступающем боковом валике; 2) неправильное подстригание ногтя (дугообразное, а не по прямой линии). Больному рекомендуют сменить обувь на более свободную, не препятствующую росту свободного края ногтя до тех пор, пока его можно будет обрезать по прямой линии. При нагноении бокового валика ногтя назначают теплые компрессы и антибактериальные препараты внутрь. В упорно рецидивирующих случаях накладывают на грануляционную ткань нитрат серебра, удаляют всю ногтевую пластинку или ее боковую часть с матриксом ногтя.

Опухоли околоногтевой области включают пиогенную гранулему, слизистую кисту, подногтевой экзостоз и пограничный невус. Околоногтевые фибромы в старшем детском возрасте характерны для туберозного склероза.

Синдром ногтя-надколенника — аутосомно-доминантное наследственное расстройство, при котором размер ногтей составляет 30–50% нормального. Ногтевые луночки имеют треугольную или пирамидальную форму. Большие пальцы рук поражаются почти всегда, но в некоторых случаях изменены или отсутствуют только ногти IV–V пальца. Частота поражения падает от указательного пальца к мизинцу. Размер надколенника обычно тоже меньше нормального, из-за чего возникает нестабильность коленного сустава. Кроме того, имеются костные шипы на задней поверхности подвздошной кости, избыточная подвижность суставов, дряблость кожи, гипергидроз, порок развития почек. Причина синдрома ногтя-надколенника — мутация гена транскрипционного фактора LMX1B.

Врожденная пахионихия (см. гл. 368).

Синдром желтого ногтя проявляется утолщением, чрезмерной кривизной, замедленным ростом и желтой окраской ногтей, а также отсутствием у них луночек. В большинстве случаев поражаются все ногти. Изменениям ногтей сопутствуют бронхоэктазы, рецидивирующий бронхит, хилоторакс, ограниченный отек лица и конечностей. По-видимому, в основе синдрома затруднение оттока лимфы вследствие отека лимфатических сосудов.

Литература

DeCoste S. D., Imber M. J., Baden H. P. Yellow nail syndrome. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 608.

Dreyer S. D., Zhou G., Baldini A. et al. Mutation in LMx1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome. Nat Genet 1998; 19: 82.

Hamm H., Karl S., Brocker E. B. Isolated congenital nail dysplasia. Arch Dermatol 2000; 136: 1239–43.

Juhlin L., Baran R. In: Diseases of the Nails and their Management / R. Baran, R. P. Dawber (eds.). — Oxford: Blackwell Scientific, 1984. — P. 303.

Peluso A. M., Tosti A., Piraccini B. M. et al. Lichen planus limited to the nails in childhood: Case report and literature review. Pediatr Dermatol 1993; 10: 36.

Silverman R. A. Nail defects. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia, 2001. — P. 504.

Глава 374
Поражение слизистых оболочек

Слизистые оболочки поражаются при нарушениях развития, инфекциях, острых и хронических заболеваниях кожи, наследственных дерматозах, доброкачественных и злокачественных опухолях. В данной главе рассмотрены наиболее частые поражения слизистой оболочки.

Хейлит. Причиной воспаления красной каймы губ (хейлит) и углов рта (ангулярный стоматит, синоним — заеда) обычно бывают сухость и трещины губ или слюнотечение. Последнее, в частности, нередко вызывает хронический хейлит и ангулярный стоматит у детей с поражением ЦНС. На углы рта может распространяться кандидоз его слизистой оболочки. Для профилактики ангулярного стоматита при наличии предрасполагающих к нему факторов следует накладывать на углы рта мазь, создающую непроницаемый слой, например вазелин. Кандидоз лечат соответствующими противогрибковыми препаратами, периоральный контактный дерматит — слабодействующими кортикостероидами для местного применения и смягчающими кожу средствами.

Пятна Фордайса. Не вызывающие неприятных ощущений мелкие желтовато-белые папулы на красной кайме губ и слизистой оболочке щек — представляют собой эктопические сальные железы. Они не свидетельствуют о каком-либо заболевании и не требуют лечения.

Мукоцеле. Это слизистая ретенционная киста, представляет собой безболезненную голубоватую напряженную меняющуюся в размеру папулу на губах, языке, нёбе или слизистой оболочке щек. К задержке слизистого секрета под слизистой оболочкой ведет травматический разрыв выводных протоков мелких слюнных желез. Подобное образование на дне полости рта, возникающее при разрыве протоков подчелюстной или подъязычной слюнной железы, известно под названием *ранула*. Обычно ретенционная киста меняется в размере и, в конце концов, разрывается вследствие травмирования и исчезает. Во избежание рецидива мукоцеле следует иссекать.

Афтозный стоматит. Характеризуется образованием одиночных или множественных изъязвлений на слизистой оболочке губ, щек, языка, дна полости рта, нёба, десен. Он начинается с появления красных плотных папул, которые быстро превращаются в четко очерченные участки некроза с серым фибринозным налетом и ободком гиперемии. Мелкие афты имеют диаметр 2–10 мм и спонтанно заживают за 7–10 дней. Диаметр крупных афт превышает 10 мм. Для их заживления требуется 10–30 дней. Третий тип афт — герпетиформные — имеют диаметр 1–2 мм, появляются по нескольку или группами. Сливаясь, они образуют бляшки, заживающие за 7–10 дней. Приблизительно у $^1/_3$ больных рецидивирующим афтозным стоматитом имеются указания на это заболевание в семейном анамнезе (дифференциальный диагноз см. гл. 397).

По-видимому, афтозный стоматит имеет многофакторную *этиологию* и бывает проявлением целого ряда заболеваний. Локальное повреждение слизистой оболочки, очевидно, обусловлено местным нарушением регуляции клеточного иммунитета, сопровождающимся активацией и накоплением цитотоксических Т-лимфоцитов. В числе предрасполагающих к афтозному стоматиту факторов травма, эмоциональное напряжение, низкий уровень железа и ферритина, дефицит витамина B_{12} или фолата, нарушение кишечного всасывания при целиакии и болезни Крона, менструация и сопровождающее ее падение уровня прогестагенов в лютеиновой фазе, пищевая аллергия, побочное действие лекарственных средств. Распространено ошибочное представление об афтозном стоматите как форме герпетической инфекции. В действительности высыпания рецидивирующего герпеса обычно ограничиваются красной каймой губ и редко распространяются на слизистую оболочку рта. Последняя поражается только при первичной герпетической инфекции.

Лечение афтозного стоматита симптоматическое. Для полоскания рта используют 0,2% раст-

вор глюконата хлоргексидина, для уменьшения болезненности, особенно во время еды, — местные анестетики, например вязкий раствор лидокаина или смесь для орошения слизистой оболочки рта, включающую, кроме него, дифенгидрамин и 0,5% раствор диклонина гидрохлорида. Уменьшают воспаление и ускоряют заживление афт кортикостероиды для местного применения со слизистыми добавками, препятствующими их смыванию слюной (например, 0,1% триамцинолон в орабазе), и жидкость для полоскания рта с тетрациклином. В тяжелых, резко нарушающих общее состояние случаях применяют системную кортикостероидную терапию, колхицин или дапсон.

Синдром Каудена (синдром множественной гамартомы). Аутосомно-доминантное наследственное заболевание, которое обычно проявляется на 2–3-м десятилетии жизни гладким, розовыми или беловатыми папулами на нёбе, деснах, слизистой оболочке щек и губ. Его причина — мутация подавляющего рост опухолей гена *PTEN*. Эти доброкачественные фибромы, сливаясь, придают слизистой оболочке вид булыжной мостовой. На лице, особенно вокруг рта, носа и ушей, появляются множественные папулы телесного цвета, гистологически обычно представляющие собой трихилеммому (доброкачественная опухоль из эпидермиса наружного листка волосяного фолликула). Кроме того, наблюдаются роговые папулы на пальцах рук и ног, увеличение щитовидной железы, полипы ЖКТ, фиброкистозные узлы в молочных железах, рак молочной или щитовидной железы.

Жемчужины Эпштейна (кисты десен у новорожденных). Белые, наполненные кератином кисты в слизистой оболочке нёба и десен, наблюдаются у 80% новорожденных. Они не вызывают никаких расстройств и, как правило, через несколько недель исчезают.

Географический язык (доброкачественный мигрирующий глоссит). Заболевание проявляется единичными или множественными четко очерченными гладкими бляшками с неровными границами на спинке языка, представляющими собой участки преходящей атрофии нитевидных сосочков и поверхностного эпителия языка. Бляшки часто имеют приподнятые серые края, состоящие из утолщенных выступающих нитевидных сосочков. Иногда эти изменения сопровождаются жжением и покалыванием. Доброкачественный мигрирующий глоссит развивается быстро.

Складчатый язык. Приблизительно у 1% новорожденных и 2,5% детей старше 1 года на спинке языка имеются многочисленные складки, разделенные углублениями, из-за чего он выглядит морщинистым и неровным. В одних случаях складчатость языка бывает врожденной, обусловленной неполным слиянием двух половин языка, в других — возникает вследствие инфекции, травмы, истощения, дефицита витамина А. Иногда изменения, характерные для складчатого и географического языка, наблюдаются одновременно. Скопление в углублениях частиц пищи и детрита приводит к раздражению, воспалению, неприятному запаху изо рта. Для их предотвращения рекомендуется тщательно полоскать рот и очищать язык мягкой зубной щеткой.

Волосатый черный язык. Почернение спинки языка обусловлено гиперплазией и удлинением нитевидных сосочков, которые сопровождаются избыточным ростом хромогенных бактерий и грибов, накоплением ими пигмента и прокрашиванием слущивающегося эпителия. Обычно окрашивание возникает на задней части спинки языка и распространяется кпереди. Заболевание более характерно для взрослых, но иногда встречается и у подростков. Предрасполагают к нему несоблюдение гигиены полости рта, избыточный рост бактерий, прием тетрациклина, способствующий росту грибов рода *Candida*, курение. Для излечения достаточно тщательно соблюдать гигиену полости рта и регулярно очищать язык мягкой зубной щеткой. Для уменьшения гиперплазии нитевидных сосочков местно применяют кератолитики — трихлоруксусную кислоту, мочевину или подофиллин.

Волосатая лейкоплакия рта. Наблюдается приблизительно у 25% больных СПИДом, но в основном у взрослых. Она проявляется утолщением белого цвета и усилением нормальных вертикальных складок на боковой поверхности языка. Несмотря на белую окраску и неравномерное утолщение, слизистая оболочка остается мягкой. Иногда изменения распространяются на нижнюю поверхность языка, дно полости рта, нёбные дужки и глотку. Возбудитель волосатой лейкоплакии — вирус Эпштейна–Барр, который обнаруживается в верхнем слое эпителия измененной слизистой оболочки. Злокачественному перерождению волосатая лейкоплакия не подвержена. Наиболее часто она наблюдается у больных с ВИЧ-инфекцией, но встречается и при других иммунодефицитных со-

стояниях, например у реципиентов органов или у получающих цитостатики больных лейкозом. Неприятных ощущений волосатая лейкоплакия, как правило, не вызывает и лечения не требует. Однако противовирусные средства, например ацикловир, и аппликация 0,1% раствора ретиноевой кислоты 2 раза в день ускоряют ее разрешение.

Гингивит Венсана (острый язвенно-некротический гингивит, фузоспирохетозный гингивит, окопный стоматит). Заболевание проявляется глубокими изъязвлениями с изъеденными краями с серовато-белым фибринозным налетом, некрозом, кровоточивостью межзубных сосочков. Изъязвления могут распространяться на слизистую оболочку щек, губ и языка, нёбные миндалины, глотку и сопровождаются зубной болью, неприятным вкусом во рту, субфебрильной температурой, увеличением регионарных лимфатических узлов. Заболевание наиболее часто встречается у детей старше 10 лет и молодых людей до 30 лет, особенно при несоблюдении гигиены полости рта, цинге, пеллагре. Предположительно, его возбудители — синергичная ассоциация спирохеты *Borrelia vincenti* и фузобактерии *Fusobacterium nucleatum*.

Нома представляет собой наиболее тяжелую форму фузоспириллезного гангренозного стоматита. Она возникает в основном у истощенных детей 2–5 лет после инфекций (корь, скарлатина) или на фоне туберкулеза, злокачественных новообразований, иммунодефицитных состояний, проявляется болезненной плотной красной папулой на десне с последующим некрозом и отторжением мягких тканей рта и носа. Процесс может распространяться на волосистую часть головы, шею, плечи или локализоваться в промежности и на вульве. *Нома новорожденных* — гангренозное поражение губ, носа и рта или области заднего прохода, которое развивается на первом месяце жизни, обычно у детей с массой тела при рождении ниже соответствующей гестационному возрасту, недоношенных, истощенных, тяжело больных. В частности, она может осложнять сепсис, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*. Лечение состоит в усиленном питании, экономном иссечении некротизированных тканей, эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, в частности пенициллинами и метронидазолом. При номе новорожденных используют антибактериальные препараты, активные в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Литература

Herbert A. A., Berg J. H. Oral mucous membrane diseases of childhood: I. Mucositis and xerostomia. II. Recurrent aphthous stomatitis. HI. Herpetic stomatitis. Semin Dermatol 1992; 11: 80.

Itin P. H., Bircher A. J., Litzisdorf Y. et al. Oral hairy leukoplakia in a child: Confirmation of the clinical diagnosis by ultrastructural examination of exfoliative cytologic specimens. Dermatology 1994; 189: 167.

Liaw D., Marsh D. J., Li J. et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 1997; 16: 64.

Metry D. W., Hebert A. A. Neonatal mucous membrane disorders. In: Text book of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 473.

Prose N. S. Mucocutaneous disease in pediatric human immunodeficiency virus infection. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 977.

Глава 375
Бактериальные инфекции кожи

Изменения кожи и характерные для них жалобы обнаруживаются у 20–30% детей, обратившихся к педиатрам. Среди заболеваний кожи у детей бактериальные инфекции составляют 17%. Самая частая среди них — импетиго (приблизительно 10%).

Импетиго

См. гл. 234 и 236.

Клинические проявления

Небуллезное импетиго. Это одна из двух классических форм импетиго, которая составляет более 70% случаев последнего. Обычно высыпания небуллезного импетиго начинаются на лице и конечностях на местах травматизации кожи, чаще всего укусов насекомых, ссадин, царапин, высыпаний ветряной оспы, расчесов при чесотке или педикулезе, ожогов. Возникают мелкие везикулы или пустулы (рис. 375.1, *А*), которые быстро превращаются в покрытые желтой коркой бляшки, диаметр которых, как правило, меньше 2 см (рис. 375.1, *Б*). Инфекция распространяется на другие участки кожи руками, одеждой, полотенцем. Высыпания имеют ободок эритемы, почти или совсем без-

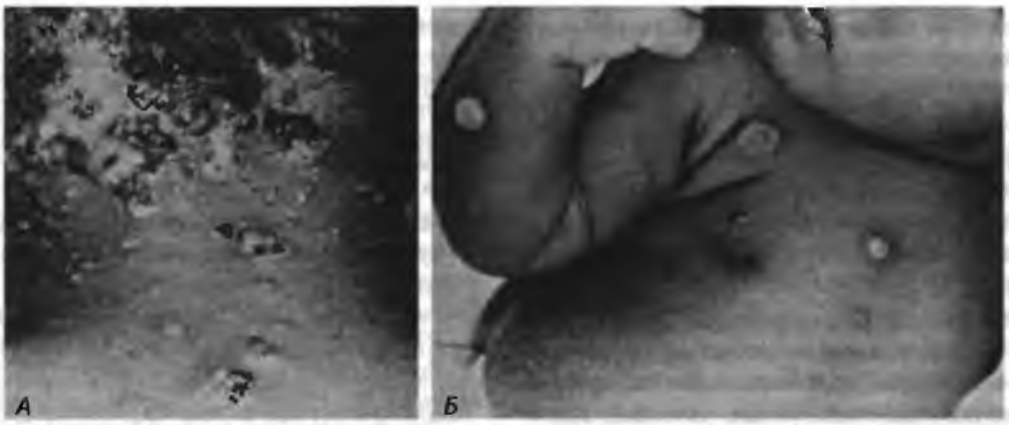


Рис. 375.1. Множественные, покрытые корками и мокнущие элементы стрептококкового импетиго (*А*). Множественные пузыри буллезного импетиго, вялые или напряженные, на туловище и руках новорожденного (*Б*)

болезненны, симптомами общего характера, как правило, не сопровождаются. Иногда бывает зуд. Увеличение регионарных лимфатических узлов наблюдается в 90% случаев, лейкоцитоз — в 50%. Без лечения высыпания разрешаются без образования рубцов приблизительно через 2 нед. Дифференциальный диагноз небуллезного импетиго включает вирусные (простой герпес, опоясывающий герпес), грибковые (дерматофития гладкой кожи, керион) и паразитарные (чесотка, педикулез) инфекции.

Основной возбудитель небуллезного импетиго в США *Staphylococcus aureus*. Реже эта форма импетиго вызывается β-гемолитическим стрептококком группы А. *Staphylococcus aureus* со слизистой оболочки носа попадает на здоровую кожу и заселяет ее. β-гемолитические стрептококки группы А, наоборот, сначала (в среднем за 10 дней до импетиго) заселяют кожу и лишь через 2–3 нед. после его появления — носоглотку. Таким образом, источником возбудителя при стрептококковом импетиго бывает кожа. В дыхательные пути β-гемолитический стрептококк группы А попадает с нее. Клинически стафилококковое небуллезное импетиго от стрептококкового не отличается. Однако стафилококковое встречается у детей любого возраста, стрептококковое — в основном дошкольного. У детей до 2 лет β-гемолитические стрептококки группы А бывают возбудителями небуллезного импетиго только в районах, где они очень широко распространены. Типы *Staphylococcus aureus*, обнаруживаемые при небуллезном импетиго, разнообразны, но обычно не принадлежат к фагогруппе 2, с которой связан синдром ошпаренной кожи и токсический шок. Существует несколько серотипов β-гемолитического стрептококка группы А, так называемых импетигинозных, которые при небуллезном импетиго обнаруживаются особенно часто и отличаются от выделяемых при фарингите.

Буллезное импетиго. Это вторая классическая форма — самая распространенная инфекция кожи у детей раннего возраста. Она вызывается почти исключительно коагулазаположительным *S. aureus*, 80% штаммов которого принадлежит к фагогруппе 2, а 60% — к фаготипу 71. Остальные относятся в основном к типам 3А, 3В, 3С и 55. Вялые пузыри с прозрачным содержимым большей частью располагаются на лице, ягодицах, туловище, промежности и конечностях. У новорожденных высыпание может начинаться с промежности и прилежащей части ягодиц и бедер. Пузыри легко лопаются, превращаясь в мокнущие эрозии с ободком эпидермиса по краю. Эритемы вокруг них и увеличения регионарных лимфатических узлов обычно не бывает. В отличие от небуллезного буллезное импетиго может проявляться не только высыпанием пузырей на ранее не измененной коже, но и синдромом ошпаренной кожи на ограниченных участках.

Диагностика. Делают посев содержимого цельного пузыря или мазка с мокнущей эрозии, а при инфекционном токсикозе еще и посев крови. Гистологическое исследование выявляет при буллезном импетиго образование в субкорнеальном или зернистом слое эпидермиса пузырей, содержащих нейтрофилы, а иногда и акантолитические эпидермальные клетки, спонгиоз, отек сосочкового слоя

дермы, нейтрофильно-лимфоцитарную инфильтрацию вокруг сосудов поверхностных сплетений. Отличить буллезное импетиго от листовидной пузырчатки и субкорнеального пустулезного дерматоза по гистологической картине невозможно. Для дифференцировки необходимо посевом или хотя бы микроскопией окрашенного по Граму мазка подтвердить стафилококковую инфекцию. Небуллезное импетиго по гистологической картине сходно с буллезным, но образование пузырей выражено слабо. *Дифференциальный диагноз* буллезного импетиго у новорожденных

Осложнения буллезного и небуллезного импетиго включают и такие редкие, как остеомиелит, гнойный артрит, пневмонию, септицемию. В отсутствие диссеминации инфекции бактериемия у здоровых в остальном детей встречается редко. Флегмона осложняет небуллезное импетиго в 10% случаев, буллезное — реже. Стрептококковое импетиго иногда осложняется лимфангитом и гнойным лимфаденитом, каплевидным псориазом, скарлатиной. Зависимости вовлечения лимфатической системы и возникновения флегмоны от распространенности кожных высыпаний стрептококкового импетиго нет.

После импетиго, вызванного нефритогенным штаммом β-гемолитического стрептококка группы А, иногда возникает острый гломерулонефрит (см. п. 362.1). Предугадать его развитие на основании клинической картины импетиго невозможно. Наиболее подвержены этому осложнению дети 3–7 лет. Постстрептококковый гломерулонефрит развивается в среднем через 18–21 день от начала импетиго, т. е. позднее, чем после стрептококкового фарингита (латентный период — в среднем 10 дней). Эпидемиологическая связь гломерулонефрита с импетиго прослеживается так же, как с фаригитом. В частности, он возникает после импетиго, вызванного стрептококками типов 2, 49, 53, 55, 56, 57 и 60 группы М. В США нефритогенные штаммы β-гемолитического стрептококка группы А при импетиго почти не встречаются. Ревматической атакой стрептококковое импетиго не осложняется.

Лечение. Преимущество местной или системной антибактериальной терапии перед плацебо или обмыванием кожи 3% гексахлорофеновым мылом доказано. Применение последнего дополнительно к системной антибактериальной терапии почти или совсем не повышает ее эффективность. Мупироцин — бактерицидный антибиотик, обратимо подавляющий бактериальную изолейцил-РНК-синтетазу. Наложение мази с ним 3 раза в день на протяжении 7–10 дней не менее и даже более эффективно и оказывает меньшее побочное действие, чем прием внутрь эритромицина этилсукцината в дозе 30–50 мг/кг/сут на протяжении такого же периода. Случаи устойчивости возбудителя к мупироцину редки и наблюдаются в основном при его нерегулярном или профилактическом применении более 2 нед. Эффективно также местное применение фузидиевой кислоты (фузидина).

Прием внутрь антибактериальных препаратов, устойчивых к β-лактамазам, показан при распространенном высыпании, высыпании вокруг рта, где средства местного применения быстро стираются, и распространении инфекции вглубь (флегмона, фурункулез, абсцесс, гнойный лимфаденит).

В географических областях, где устойчивость *S. aureus* к эритромицину распространена мало, внутрь наиболее целесообразно применять эритромицина этилсукцинат (40 мг/кг/сут за 3–4 приема 7 дней) или эритромицина эстолат (30 мг/кг/сут за 3–4 приема). При распространенности устойчивых к эритромицину штаммов используют другие эффективные при импетиго антибактериальные препараты для приема внутрь (диклоксациллин, амоксициллин/клавуланат, клиндамицин или такие цефалоспорины, как цефалексин, цефаклор, цефадроксил, цефпрозил, цефподоксим). Выбор зависит от стоимости, доступности и удобства применения в каждом отдельном случае. Макролиды кларитромицин и азитромицин переносятся лучше эритромицина, но в отношении эффективности преимуществ не имеют. По существующим данным, 7-дневный курс лечения не менее эффективен, чем 10-дневный. При недостаточной действенности 7-дневной антибактериальной терапии необходим посев мазка с поверхности элемента высыпаний, взятого после снятия корки. Если возбудитель оказался устойчивым к применяемому препарату, назначают 7-дневный курс другого, к которому он чувствителен.

Инфекции подкожной клетчатки

При инфекциях подкожной клетчатки принципиально важно, имеется ли некроз последней, так как при наличии некроза недостаточно одной только антибактериальной терапии, необходимо иссечение нежизнеспособных тканей. Некроз мягких

тканей быстро распространяется, сопровождается токсикозом и представляет угрозу жизни. Некроз следует отличать от гнойного воспаления, при котором ткани остаются жизнеспособными. Некротизирующие инфекции подкожной клетчатки отличаются скудностью ранних изменений кожи при относительно быстрой и тяжелой деструкции подкожной клетчатки.

Флегмона (целлюлит). Инфекционное воспаление рыхлой соединительной ткани, ограниченное, захватывающее дерму и относительно щадящее кожу. Инфицирование подкожной клетчатки происходит вследствие травмы кожи, в том числе операционной, или предшествующего кожного заболевания. Предрасполагают к флегмоне лимфостаз, сахарный диабет, ослабление иммунитета.

Этиология. Наиболее распространенные возбудители флегмоны — *Streptococcus pyogenes* и *S. aureus*. Иногда ее вызывают *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки групп G и C. У новорожденных ее возбудителями бывают стрептококки группы B, реже *Escherichia coli*. При сахарном диабете и иммунодефицитных состояниях флегмону способны вызывать многие бактерии и грибы, в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa* и *Aeromonas hydrophila*, иногда — другие виды семейства *Enterobacteriaceae; Legionella spp.*, грибы семейства мукоровых, в частности *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, и *Absidia spp.* и *Cryptococcus neoformans*. У детей с рецидивирующим нефротическим синдромом флегмону вызывает *E. coli*. Раньше важным возбудителем флегмоны лица у детей от 3 мес. до 3–5 лет была *Haemophilus influenzae* типа b, но с введением в практику вакцинации роль ее неуклонно снижается.

Клинические проявления. Флегмона проявляется отеком с повышением температуры кожи, гиперемией и болезненностью. Область поражения не имеет четких границ, так как воспалительный процесс локализуется глубоко, в подкожной клетчатке и прилегающей дерме. Надавливание в области отека вызывает образование ямки. Несмотря на индивидуальные различия, флегмона, вызванная *S. aureus* обычно склонна к ограничению и нагноению, а вызванная *Streptococcus pyogenes* — к распространению и осложнению лимфангитом. В большинстве случаев флегмона сопровождается увеличением регионарных лимфатических узлов и общими симптомами — недомоганием, ознобом, лихорадкой. Осложнения флегмоны включают абсцедирование, бактериемию, остеомиелит, гнойный артрит, тромбофлебит, эндокардит, некротический фасцит. Флегмона, вызванная *S. pyogenes*, может также осложняться лимфангитом и гломерулонефритом.

Диагностика. Посев аспирата из воспалительного очага, биоптата кожи и крови приблизительно в 25% случаев позволяет выделить возбудитель. Частота его обнаружения достигает $^1/_3$ случаев при наличии явных ворот инфекции (травма кожи, язвы и т. п.). Шансы на выделение возбудителя выше, если аспират взят из центра воспалительного очага, а не из его расширяющейся периферической части. Отсутствие роста в посеве аспирата связано с низкой концентрацией возбудителя.

Лечение. Терапевтическая тактика зависит от анамнеза, клинической картины и локализации флегмоны и от возраста и иммунного статуса больного. У новорожденных сразу проводят в том же объеме обследование, что при сепсисе, и начинают внутривенное введение антибактериального препарата, активного в отношении стафилококков и устойчивого к β-лактамазам, например метициллина, в сочетании с аминогликозидом, например гентамицином, или цефалоспорина, например цефотаксима. У детей 1 мес. — 5 лет применяют антибактериальные препараты, активные в отношении всех возможных возбудителей (*S. pyogenes, S. aureus, H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae*). Обязателен посев крови, а у грудных детей и при выраженном инфекционном токсикозе или невозможности исключить менингит проводят ЛП. Флегмону конечностей, независимо от возраста, вызывают в большинстве случаев *S. aureus* или *S. pyogenes*. Бактериемия при ней у здоровых в остальном детей встречается редко. Посев крови целесообразен только при подозрении на сепсис. В отсутствие лихорадки, других симптомов инфекционного токсикоза и выраженного лейкоцитоза (менее 15 000 в 1 мкл) лечение начинают амбулаторно пенициллинами, устойчивыми к β-лактамазам (диклоксациллин или клоксациллин) или цефалоспорином (например, цефалексин) внутрь. Если флегмона прогрессирует или за ближайшие 24–48 ч не наступает отчетливого улучшения, переходят на парентеральную антибактериальную терапию. При наличии лихорадки, увеличения регионарных лимфатических узлов, выраженного недомогания антибактериальные препараты вводят парентерально с самого начала. Оксациллин или нафциллин в большинстве случаев достаточно

эффективны, но при выраженном инфекционном токсикозе к ним добавляют какой-либо другой пенициллиновый антибиотик или клиндамицин.

Некротический фасцит. Это инфекция подкожной клетчатки, распространяющаяся вглубь на поверхностную фасцию, но без существенного вовлечения эпидермиса, глубоких фасций и мышц.

Этиология. Немногие виды бактерий обладают достаточной вирулентностью, чтобы в качестве единственного возбудителя вызывать некротический фасцит. *S. pyogenes* вызывает некротический фасцит с катастрофическим течением, токсическим шоком и высокой летальностью (см. также гл. 236). Стрептококковый фасцит без токсического шока к летальному исходу приводит редко, но оставляет необратимые последствия. Наиболее распространенные возбудители некротического фасцита — *S. aureus, Clostridium perfringens, Clostridium septicum, P. aeruginosa, Vibrio spp.*, в частности *V. vulnificus*, грибы семейства мукоровых, в частности *Rhizopus spp., Mucor spp.* и *Absidia spp.* Описаны и случаи некротического фасцита, вызванные стрептококком групп B, C, F и G, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа b. Нередко при этом имеет место смешанная инфекция анаэробами и аэробами или сочетанием факультативных анаэробов, совместно вызывающих некроз тканей. Наиболее часто ее возбудителями бывают некоторые виды гемолитического и негемолитического стрептококка, не принадлежащие к группе A, *S. aureus, E. coli, Enterobacter spp.*, разные виды семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* Анаэробные виды представлены теми же, что обнаруживаются при подкожном абсцессе: *Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp., Clostridium spp.* и *Fusobacterium spp.* Клиническая картина не зависит от вида возбудителя (или сочетания видов), однако крепитация свидетельствует об этиологической роли *Clostridium spp.* или таких грамотрицательных бактерий, как *E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp.* и *Aeromonas spp.*

Эпидемиология. Некротический фасцит поражает любые участки тела, но наиболее часто конечности, брюшную стенку и промежность. У новорожденных наиболее часто причиной распространения инфекции на фасцию бывает омфалит и баланит после обрезания. К некротическому фасциту предрасполагает местное или общее ослабление иммунитета (сахарный диабет, злокачественные новообразования, заболевания периферических сосудов, недавно перенесенные хирургические операции, инъекционная наркомания, иммуносупрессивная терапия, в частности кортикостероидная). У здоровых до того лиц он возникает как осложнение колотых и рваных ран, ссадин, тупой травмы, хирургических операций, особенно в брюшной полости, на ЖКТ и мочевых путях, промежности, подкожных инъекций. С середины 1980-х годов вновь участились случаи молниеносных некротических инфекций мягких тканей, вызванных *S. pyogenes* у здоровых до того людей в отсутствие существенного снижения иммунитета или нарушения целости кожи. Некротический фасцит, вызванный *S. pyogenes*, иногда осложняет поверхностную бактериальную суперинфекцию при ветряной оспе. Он сопровождается появлением или возобновлением лихорадки после 3–4-го дня высыпаний ветряной оспы, стойкой гипертермией и инфекционным токсикозом.

Клинические проявления. Некротический фасцит начинается местным отеком, повышением температуры кожи, эритемой и болезненностью. Обычно наблюдается лихорадка. Болезненность при пальпации, боль и симптомы инфекционного токсикоза, как правило, выражены значительно сильнее, чем местные изменения кожи, особенно при распространении инфекции вглубь на фасции и мышцы. Лимфангит и лимфаденит обычно отсутствуют. Поскольку инфекция распространяется по поверхностной фасции, тяжесть изменений кожи поначалу не соответствует тяжести и распространенности некроза подкожной клетчатки. Поражение кожи становится явным лишь через 24–48 ч, когда наступает ее ишемия из-за тромбоза питающих сосудов. Ранние симптомы включают нечетко отграниченную местную эритему и отек, превышающий ее по площади. Позднее образуются пузыри, содержимое которых сначала соломенно-желтое, затем геморрагическое. Цвет кожи из красного превращается в пурпурно-цианотичный. Кожа теряет чувствительность. В конце концов наступают явная гангрена и отторжение тканей вследствие ишемии и некроза. Образование везикул и пузырей, экхимозы, крепитация, утрата чувствительности кожи и некроз — зловещие симптомы, свидетельствующие о далеко зашедшем процессе. При осложнении некротическим фасцитом ветряной оспы эритема и отек — ранние симптомы суперинфекции патогенным штаммом *S. pyogenes* могут отсутствовать. Заболевание сразу проявляется тяжелым инфек-

ционным токсикозом, шоком, полиорганной недостаточностью, быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу за считанные часы. Как правило, инфекция с вовлечением поверхностной или глубокой фасции и мышц протекает с гораздо более выраженным инфекционным токсикозом и прогрессирует быстрее, чем изолированная флегмона подкожной клетчатки над фасцией. Некротический фасцит конечности сопровождается синдромом сдавления с плотным отеком, болью при движениях, утратой чувствительности и пульсации артерий в дистальных отделах, который требует немедленного хирургического вмешательства.

Диагностика. Диагноз подтверждается во время хирургического вмешательства, которое при подозрении на некротический фасцит должно предприниматься немедленно. Некротизированные фасция и подкожная клетчатка имеют серый цвет и рвутся при легком надавливании. Хотя МРТ помогает определить уровень и распространенность поражения, но промедление с операцией ради нее недопустимо. Инцизионная биопсия в начале заболевания с исследованием срезов, сделанных на замораживающем микротоме, ускоряет постановку диагноза и облегчает определение границ поражения. Микроскопия среза, окрашенного по Граму, может выявить цепочки грамположительных кокков, подтверждающих инфекцию, вызванную *S. pyogenes*.

Лечение состоит в поддержании жизненно важных функций, иссечении омертвевших тканей и парентеральном введении антибактериальных препаратов. Все нежизнеспособные ткани должны быть иссечены до нормально кровоточащего края. Обычно через 24–36 ч очаг обнажают повторно, чтобы убедиться в нераспространении некроза. Иногда хирургическое вмешательство приходится повторять неоднократно, пока не прекратиться распространение некроза. Первостепенное значение имеет тщательный ежедневный уход за раной.

Немедленно начинают введение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, активных в отношении всех возможных возбудителей. Большинство экспертов рекомендуют для эмпирической терапии сочетание бензилпенициллина, ампициллина или нафциллина, с клиндамицином и каким-либо аминогликозидом, чтобы охватить весь спектр возбудителей (*S. pyogenes*, анаэробы, грамотрицательные возбудители). Клиндамицин добавляют с целью подавить синтез бактериями белков, в частности некротизирующих токсинов.

Прогноз. Общая летальность при некротическом фасците и токсическом шоке стрептококковой (*S. pyogenes*) этиологии составляет приблизительно 60%. У детей и в случаях, не осложненных токсическим шоком, летальность ниже.

Стафилококковый синдром ошпаренной кожи (болезнь Риттера)

Клиинческие проявления. Синдром ошпаренной кожи стафилококковой этиологии встречается в основном у детей до 5 лет. Его тяжесть колеблется от ограниченного буллезного импетиго до распространенного поражения кожи с выраженными общими симптомами. Явным изменениям кожи предшествуют недомогание, лихорадка, беспокойство и резкая болезненность кожи. Сначала возникает диффузная скарлатиноподобная эритема, особенно выраженная в складках и вокруг естественных отверстий. Конъюнктива воспалена, иногда имеется гнойное отделяемое из глаз. Ярко-красная кожа быстро приобретает сморщенный вид, в тяжелых случаях возникают вялые пузыри со стерильным содержимым и обширные эрозии. Характерны яркая эритема вокруг рта и образование радиальных корок и трещин вокруг глаз, рта и носа. В этой стадии заболевания наблюдается симптом Никольского — слущивание эпидермиса при легком потирании. Обширная отслойка эпидермиса с образованием обнаженной блестящей мокнущей поверхности начинается со складок и захватывает значительную часть кожи (рис. 375.2). Это приводит к вторичной инфекции, сепсису, расстройству водно-электролитного баланса. Отслойка эпидермиса начинается через 2–5 дней после появления эритемы. Заживление эрозий наступает через 10–14 дней. Рубцов они не оставляют. Заболевание может сопровождаться фарингитом, конъюнктивитом, поверхностной эрозией губ, но не захватывает слизистой оболочки полости рта. Общее состояние бывает тяжелым не всегда. Жалобы могут ограничиваться болезненностью кожи.

Абортивной формой синдрома ошпаренной кожей, по-видимому, является диффузная болезненная скарлатиноподобная эритема, подчеркнутая в складках, но не доходящая до образования пузырей и не сопровождающаяся симптомом Никольского. Эритема сходна со скарлатинозной, но таких симптомов, как «земляничный» язык и петехии на нёбе, не бывает. Дифференциальный диагноз



Рис. 375.2. Синдром ошпаренной кожи у грудного ребенка. См. также цветную вкладку

синдрома включает ряд заболеваний с образованием пузырей и отслойкой эпидермиса, в том числе буллезное импетиго, буллезный эпидермолиз, эпидермолитический гиперкератоз, пузырчатка, лекарственная сыпь, полиморфная экссудативная эритема, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз). В последнем случае, в отличие от синдрома ошпаренной кожи, в анамнезе часто имеется указание на прием лекарственных средств, симптом Никольского отмечается только в местах эритемы, отсутствуют корки вокруг рта, происходит отслойка эпидермиса по всей толщине, пузыри образуются в самом нижнем его слое.

Этиология и патогенез. Синдром ошпаренной кожи вызывают в основном стафилококки фагогруппы 2, в частности типов 71 и 55, которые выделяются из локализованных инфекционных очагов, в первую очередь из носоглотки, реже из пупка, мочевых путей, инфицированных ссадин, с конъюнктивы, из крови. Клинические проявления синдрома обусловлены гематогенным распространением стафилококковых токсинов — эпидермолитического и эксфолиативного А или В в отсутствие соответствующих антитоксических антител. Роль токсина в патогенезе заболевания подтверждена экспериментальными исследованиями на животных и людях-добровольцах. Подверженность синдрому ошпаренной кожи детей раннего возраста объясняется низким клиренсом токсина у них. Термостабильный эпидермолитический токсин А кодируется геном на хромосоме бактерии, термолабильный эпидермолитический токсин В — плазмидой, содержащей 37,5 kb информации. Гистологическое исследование показывает, что образование пузырей происходит на уровне зернистого слоя эпидермиса. Эпидермолитические токсины вызывают расщепление зернистого слоя эпидермиса, связывая десмоглеин 1 десмосом. Эти токсины относятся к семейству трипсиноподобных серинпротеаз. Их действие обусловлено протеолизом.

Диагностика. Содержимое неповрежденных пузырей стерильно. Для выделения стафилококка, образующего эпидермолитические токсины, делают посевы из всех возможных очагов инфекции и посев крови. В биоптате расщепление эпидермиса под роговым слоем, на уровне зернистого. Характерно отсутствие воспалительной инфильтрации. При необходимости немедленно подтвердить диагноз делают срезы слущившегося эпидермиса на замораживающем микротоме, чтобы определить отторжение рогового слоя. Внутри щелеподобных пузырей видны разбросанные акантолитические клетки. Необходимо также выполнить пробу Тцанка.

Лечение. Показана системная антибактериальная терапия внутрь при ограниченном поражении, парентерально во всех остальных случаях полусинтетическими пенициллинами, устойчивыми к пенициллиназе, так как стафилококки обычно ее вырабатывают. Для подавления синтеза токсина назначают клиндамицин. Кожу осторожно смачивают и очищают жидкостью Бурова, Дейкина или изотоническим раствором натрия хлорида. Применение смягчающих кожу средств облегчает неприятные ощущения. Местное применение антибактериальных препаратов не показано. В неосложненных случаях заживление наступает быстро, но заболевание нередко осложняется обезвоживанием, нарушением электролитного баланса и терморегуляции, пневмонией, септицемией, флегмоной.

Эктима

Первоначально элементы эктимы (см. гл. 236 и 256) выглядят как элементы небуллезного импетиго. Позднее они становятся более глубокими, несклонными к быстрому заживлению. Из везикул или везикулопустул на эритематозном основании

они превращаются в язвы, проникающие через эпидермис в дерму. Края язвы приподняты, дно покрывается сухой, беспорядочно лежащей, плотно прикрепленной коркой, препятствующей заживлению и способствующей образованию рубца. Распространение инфекции путем аутоинокуляции приводит к образованию новых язв. Диаметр язв достигает 4 см. Располагаются они чаще всего на ногах. Предрасполагают к эктиме зудящие поражения кожи с расчесом — укус насекомых, чесотка, педикулез, несоблюдение личной гигиены, недоедание. Осложнения включают лимфангит, флегмону, изредка постстрептококковый гломерулонефрит. Возбудители эктимы — β-гемолитические стрептококки группы А. Из язвы часто выделяется и *S. aureus*, но это, возможно, обусловлено вторичным инфицированием. Корки размягчают теплыми влажными компрессами и удаляют мытьем с антибактериальным мылом. Необходима системная антибактериальная терапия. Заболевание почти всегда поддается лечению бензилпенициллином.

Гангренозная эктима представляет собой некротическую язву, покрытую серо-черным струпом. Гангренозная эктима — проявление сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, в основном при иммунодефицитных состояниях. При подобном сепсисе гангренозная эктима возникает у 6% больных. Однако иногда она бывает первичной кожной инфекцией, заражение которой происходит путем инокуляции. Вначале элементы эктимы выглядят как красные или пурпурные пятна. Позднее они превращаются в везикулы, затем в язвы с розовым или фиолетовым ободком. Язвы округлые, с приподнятым краем, глубокие. Дно их покрыто плотным черным струпьями. Они бывают одиночными или множественными. При бактериемии они обычно располагаются на участках кожи, богатых апокриновыми железами. Не отличимые по клинической картине язвы вызывают и другие возбудители: *S. aureus, Aerobacter hydrophila, Enterobacter spp., Proteus spp., Pseudomonas cepacia, Serratia marcescens, Aspergillus spp., E. coli, Candida spp.*, грибы семейства мукоровых. Они сопровождаются бактериальной инвазией адвентиции и медии вен дермы. Их интима не страдает, в просвет вен бактерии не проникают. Артерии не поражаются. Необходим посев крови и биоптата из язвы. Немедленно начинают антибактериальную терапию препаратами широкого спектра, активными в отношении *Pseudomonas spp.*

Вегетирующая (бластомикозоподобная) пиодермия

Вегетирующая пиодермия представляет собой избыточную реакцию на бактериальную инфекцию, которая у детей наблюдается преимущественно на фоне недоедания и ослабления иммунитета. В элементах вегетирующей пиодермии наиболее часто обнаруживаются *S. aureus* и β-гемолитические стрептококки группы А, реже — некоторые другие виды: *P. aeruginosa, Proteus mirabilis*, дифтероиды, *Bacillus spp.* и *Clostridium perfringens*. Для вегетирующей пиодермии характерны гиперпластические бляшки, покрытые коркой на конечностях, которые иногда образуются при слиянии гнойных, покрытых коркой очагов размером с булавочную головку. Бляшки изъязвляются, образуются свищи. Новые элементы могут появляться далеко от места внедрения инфекции. Регионарные лимфатические узлы увеличиваются часто, но лихорадки не бывает. Гистологическое исследование определяет псевдоэпителиоматозную гиперплазию и гнойную инфильтрацию нейтрофилами и/или эозинофилами. Гигантских клеток не бывает. Дифференциальный диагноз включает глубокие грибковые инфекции, в частности бластомикоз, туберкулез, инфекцию, вызванную атипичными микобактериями. Необходимо исключить иммунодефицитные состояния. Антибактериальные препараты выбирают соответственно чувствительности возбудителя, так как вегетирующая пиодермия часто плохо поддается антибактериальной терапии.

Буллезный дистальный дактилит

Буллезный дистальный дактилит представляет собой поверхностную буллезную инфекцию подушечки дистальной фаланги пальцев рук и ног. Может поражаться два пальца и более, а также ладонная поверхность проксимальной фаланги, ладони, пальцы ног. Пузыри наполнены водянистым гноем, содержащим нейтрофилы и цепочки грамположительных кокков. Указаний на травму в анамнезе обычно не бывает. Симптомы общего характера, как правило, отсутствуют. Постстрептококковым гломерулонефритом буллезный дистальный дактилит не сопровождается. Самый распространенный возбудитель заболевания — β-гемолитический стрептококк группы А, иногда β-гемолитический стрептококк группы В и *S. aureus*. Без лечения

пузыри увеличиваются и распространяются на ногтевые валики. Лечение состоит во вскрытии и дренировании пузырей и 10-дневной системной антибактериальной терапии пенициллинами или эритромицином.

Перианальный дерматит

Заболевание встречается преимущественно у мальчиков (70% случаев) в возрасте 6 мес. — 10 лет и проявляется перианальным дерматитом (90% случаев) и перианальным зудом (80% случаев). Частота заболевания точно неизвестна. Ее оценивают в пределах 1 на 2000 — 1 на 218 обращений к врачам. Наблюдаются поверхностные эритематозные, неуплотненные четко очерченные высыпания, сливающиеся на периферии перианальной области. При остром (длительностью менее 6 нед.) дерматите высыпания яркие, мокнущие, болезненные при дотрагивании, иногда покрыты белым налетом. При более длительном течении наблюдаются густое слизистое отделяемое, болезненные трещины, псориазиформные бляшки с желтой коркой по краям. У девочек перианальный дерматит может сопровождаться вульвовагинитом, у мальчиков — поражением полового члена. Приблизительно в 50% случаев бывают жалобы на боль в заднем проходе, которую обычно описывают как жгучую после дефекации. В 33% случаев отмечаются прожилки крови в кале. Часто больные задерживают дефекацию. Иногда перианальному дерматиту сопутствует каплевидный псориаз. Хотя имеются уплотнение и отек, отсутствие общих симптомов (лихорадка, головная боль, недомогание) показывает, что они не связаны с флегмоной. Встречаются семейные вспышки перианального дерматита, особенно при совместном купании в ванне или использовании ее без смены воды по очереди.

Дифференциальный диагноз перианального дерматита включает псориаз, себорейный дерматит, кандидоз, энтеробиоз, последствия изнасилования и воспалительные заболевания кишечника. Дифференцировать перианальный дерматит помогает посев на агар с 5% овечьей крови с умеренным или обильным ростом β-гемолитического стрептококка группы А. Возбудителем перианального дерматита бывает и *S. aureus*. При бессимптомном носительстве на коже перианальной области рост β-гемолитического стрептококка группы А на кровяном агаре бывает слабым. Прямое определение антигена стрептококка этой группы высоко чувствительно (89%), но в начале заболевания иногда дает ложноотрицательный результат. Определение антистрептолизина О и анти-ДНКазы В в парной сыворотке диагностического значения не имеет. У больного и других членов семьи берут мазки на посев до лечения и после него, чтобы убедиться в искоренении возбудителя.

Лечение. Для излечения дерматита и устранения жалоб обычно бывает достаточно 10-дневного курса пенициллинового антибиотика внутрь. Однако частота рецидивов составляет, по опубликованным данным, 40–50%, что делает особенно важным проспективное наблюдение и повторное бактериологическое исследование. При аллергии к пенициллинам, их неэффективности или стафилококковом перианальном дерматите успешно применяют эритромицина эстолат или этилсукцинат, а при рецидивирующем перианальном дерматите — клиндамицин. Мупироцин применяют при рецидивах как дополнение к приему антибактериального препарата внутрь. Его эффективность в качестве монотерапии не изучена.

Рожа (см. гл. 236)

Фолликулит

Поверхностную инфекцию волосяных фолликулов (так называемое стафилококковое импетиго, или импетиго Бокхарта) обычно вызывает *S. aureus*. Иногда ее возбудителем бывает коагулазаотрицательный стафилококк. Типичные высыпания фолликулита представляют собой мелкие изолированные пустулы на эритематозном основании вокруг устьев волосяных фолликулов. Они не нарушают рост волос и заживают без образования рубца. Их излюбленная локализация — волосистая часть головы, ягодицы, конечности. Возникновению фолликулита способствуют несоблюдение личной гигиены, мацерация, истечение отделяемого из ран и абсцессов, применение препаратов дегтя и окклюзионных повязок (влажная среда благоприятствует росту бактерий). У больных с ВИЧ-инфекцией *S. aureus* вызывает образование сливных эритематозных пятен, окруженных пустулами в складках кожи, и фиолетовые бляшки, состоящие из поверхностных фолликулярных пустул на волосистой части головы, в подмышечных впадинах и в паху. При

кандидозе кожи фолликулярные папулы и пустулы окружают участки эритемы в складках. *Malassezia furfur* вызывает образование зудящих перифолликулярных эритематозных папул и пустул на спине, груди и конечностях преимущественно при сахарном диабете и на фоне кортикостероидной или антибактериальной терапии. Диагноз может быть поставлен при микроскопии соскоба элемента сыпи с добавлением гидроксида калия. Биопсия выявляет характерную картину — скопления клеток *Malassezia furfur* и короткий разветвленный мицелий этого гриба («спагетти с фрикадельками») в расширенных устьях фолликулов в смеси с роговым детритом. *Malassezia furfur* дает рост на агаре Сабуро с добавлением гентамицина, ванкомицина и оливкового масла.

Для определения возбудителя фолликулита делают посев гноя из устьев фолликулов или микроскопию его окрашенного по Граму мазка. В легких случаях *лечение* ограничивается обмыванием раствором антибактериального препарата, такого как хлоргексидин или гексахлорофен. В более тяжелых дополнительно дают внутрь антибактериальный препарат, устойчивый к пенициллиназам (диклоксациллин или цефалексин). При упорно рецидивирующем фолликулите благоприятное действие оказывает применение лосьона или геля бензоилпероксида 2 раза в день.

Фолликулиты, вызванные грамотрицательными бактериями, наблюдаются главным образом у больных, длительно получавших антибактериальные препараты широкого спектра действия по поводу обыкновенных угрей. Поверхностные фолликулярные пустулы, вызванные *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *E. coli* или *P. aeruginosa*, возникают вокруг носа и распространяются на щеки и подбородок. *Proteus spp.* вызывает более глубокий узелковый фолликулит на лице и туловище. Для подтверждения этиологии необходим посев из пораженных фолликулов. Глубокую крупную кисту вскрывают и дренируют. Применяют неомицин или бацитрацин местно либо антибактериальный препарат, к которому возбудитель чувствителен, внутрь. В упорно не поддающихся лечению случаях показана 13-цис-ретиноевая кислота в дозе 1 мг/кг/сут, но назначать ее, учитывая выраженное побочное действие, вправе только опытный врач.

Сикоз бороды — относительно глубокая и склонная к рецидивированию форма фолликулита, поражающая фолликул целиком. Ее вызывает *S. aureus*. Заболевание встречается преимущественно у молодых мужчин. Эритематозные фолликулярные папулы и пустулы локализуются на подбородке, верхней губе, в области угла нижней челюсти. Папулы могут сливаться в бляшки. После заживления остаются рубцы. Больные часто оказываются носителями *S. aureus*. Теплые примочки из изотонического раствора натрия хлорида и местная антибактериальная терапия (например, мупироцин) обычно эффективны. В упорных случаях распространенных высыпаний необходимо системное применение антибактериального препарата, устойчивого к β-лактамазам и искоренение носительства *S. aureus*.

Так называемый *фолликулит горячей ванны* вызывает *P. aeruginosa*, преимущественно серотипа 0–11. Он проявляется через 8–48 ч после ванны высыпанием зудящих папул и пустул или образованием относительно глубоких узлов красного или фиолетового цвета, наиболее обильных на местах, покрытых купальным костюмом. Иногда высыпания сопровождаются лихорадкой, недомоганием и увеличением лимфатических узлов. В большинстве случаев из гноя удается выделить возбудитель. В течение 1–2 нед. высыпания исчезают даже без лечения, оставляя поствоспалительную пигментацию. В некоторых случаях необходимо местное применение средств, обладающих антипсевдомонадной активностью (гентамициновый крем, перманганат калия). Системная антибактериальная терапия (например, ципрофлоксацин) показана подросткам с выраженными общими симптомами. У детей с ослабленным иммунитетом псевдомонадный фолликулит нередко осложняется флегмоной, поэтому горячие ванны им не рекомендуются.

Фурункулы и карбункулы

Эти поражения фолликулов развиваются из предшествующего фолликулита или сразу возникают как глубокие болезненные перифолликулярные узлы, кожа над которыми гиперемирована. Подобный узел первоначально бывает плотным, затем подвергается в центре некрозу и нагноению с последующим прорывом и отторжением центрального стержня из некротических тканей и разрушенного фолликула. Заживление происходит с образованием рубца. Излюбленная локализация фурункулов и карбункулов — покрытые волосами участки лица, шея, подмышечные впадины,

ягодицы, паховая область. На местах, где кожа относительно мало смещаема, например в наружном слуховом проходе или над хрящевой частью носа, фурункулы и карбункулы очень болезненны. Симптомами общего характера фурункулы обычно не сопровождаются, хотя иногда наблюдается бактериемия. Фурункулы верхней губы и щек изредка осложняются тромбозом пещеристого синуса твердой мозговой оболочки. Карбункул — гнойное воспаление группы смежных фолликулов и окружающей соединительной ткани, которое дренируется через несколько отверстий. Он сопровождается лихорадкой, лейкоцитозом и бактериемией.

Этиология. Возбудитель, *S. aureus*, обычно проникает в кожу через незначительные потертости вокруг фолликула. К фурункулезу предрасполагают ожирение, гипергидроз, мацерация, потертость, дерматит, а также низкий уровень железа в сыворотке крови, сахарный диабет, истощение, ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния. Рецидивирующий фурункулез нередко сопровождает носительство *S. aureus* в преддверии носа, подмышечных впадинах или промежности либо контакт с носителем в условиях семьи. Иногда возбудителями фурункулов и карбункулов бывают другие виды бактерий и грибы, поэтому необходимы посев гноя и микроскопия окрашенного по Граму мазка для уточнения этиологии.

Лечение. Сгладить влияние предрасполагающих факторов помогают регулярные ванны с антимикробным мылом и отказ от тесной одежды. Горячие влажные компрессы ускоряют прорыв фурункула. Крупные фурункулы необходимо дренировать хирургическим путем. Карбункулы, крупные или множественные фурункулы требуют системной антибактериальной терапии препаратами, устойчивыми к пенициллиназам, например клоксациллин внутрь или оксациллин парентерально. При аллергии к пенициллинам используют какой-либо цефалоспорин, клиндамицин или эритромицин. Рецидивирующий фурункулез успешно лечат путем заселения кожи больного каким-либо маловирулентным штаммом *S. aureus*, например 502A.

Носительство в преддверии носа успешно искореняют, закладывая мупироциновую мазь на протяжении 5 дней. Важную роль в искоренении носительства играет тщательное соблюдение личной гигиены, использование антибактериального мыла, частое мытье рук, прием внутрь антистафилококковых пенициллинов или клиндамицина в небольших дозах.

Точечный кератолиз

Точечный кератолиз встречается преимущественно во влажном тропическом и субтропическом климате при длительном пребывании ног во влажной среде из-за гипергидроза, необходимости постоянно носить ботинки или погружать ноги в воду. Он проявляется поверхностной эрозией рогового слоя эпидермиса стоп диаметром 1–7 мм с неровным краем, особенно на местах, испытывающих нагрузку при ходьбе. Пораженные участки приобретают коричневатую окраску. Часто ноги издают неприятный запах. Других жалоб в большинстве случаев не бывает. При редком болезненном варианте кроме типичного точечного кератолиза возникают тонкие бляшки красного или фиолетового цвета. Возбудителями заболевания, по-видимому, являются *Corynebacterium spp.*, *Actinomycetes spp.*, *Dermatophilus spp.* и микрококки, которые обнаруживаются в очагах поражения. Поддержание ног сухими и исключение мацераций постепенно приводят к спонтанному выздоровлению. Эффективно также наложение 2% глутарового альдегида, 20% формальдегида (формалина) в аквафоре, местное применение эритромицина, клиндамицина и имидазола.

Эритразма

Эритразма — хроническая доброкачественная поверхностная инфекция, вызванная *Corynebacterium minutissimum*, к которой предрасполагают пребывание в теплой и влажной среде, ожирение, мацерация, несоблюдение правил личной гигиены. Приблизительно в 20% случаев поражаются пальцы ног. Нередко поражается также постоянно увлажненная кожа в паховых складках и подмышечных областях, иногда под молочными железами и вокруг заднего прохода. Возникают четко очерченные коричневато-красные, слегка шелушащиеся бляшки с неровным краем. Единственная постоянная жалоба — легкий зуд. *Corynebacterium minutissimum* — группа родственных бактерий, образующих порфирин, который дает характерное кораллово-красное свечение в УФ-свете. Эта особенность облегчает дифференциальный диагноз, так как в лучах лампы Вуда эритразму легко отличить от дерматофитии и отрубевидного лишая.

Однако, если больной принимал ванну не позднее, чем за 20 ч до осмотра при свете лампы Вуда, последнее может не выявить характерного свечения, так как порфирин смывается водой. Микроскопия соскоба с пораженной кожи, окрашенного метиленовой синью или по Граму, выявляет полиморфные нитевидные коккобациллы.

В большинстве случаев имеет место лишь заселение кожи *Corynebacterium minutissimum*, не требующее терапии. При необходимости *лечения* применяют местно эритромицин, клиндамицин, миконазол, мазь Витфилда или 10–14-дневный курс эритромицина внутрь. Для предупреждения рецидивов рекомендуется частое мытье с антибактериальным мылом или вяжущие средства, например 10–20% раствор алюминия хлорида в безводном этиловом спирте.

Эризипелоид

Редкое кожное заболевание, обусловленное проникновением *Erysipelothrix rhusiopathiae* через поврежденную кожу из зараженных туш животных, птиц, рыб и продуктов их переработки. В большинстве случаев наблюдается локализованная кожная форма с ромбовидными эритематозными или фиолетовыми бляшками на месте инокуляции возбудителя. Они не вызывают выраженных неприятных ощущений, редко сопровождаются общими симптомами, спонтанно исчезают через несколько недель, но могут вновь возникать на том же месте или другом участке кожи через несколько недель или месяцев. Диффузная кожная форма характеризуется аналогичными высыпаниями на нескольких, кроме места внедрения инфекции, частях тела и тоже самоизлечивается. При системной форме имеет место гематогенное распространение инфекции, которое сопровождается общими симптомами и метастатическими инфекционными очагами в виде эндокардита, гнойного артрита, инфаркта и абсцесса мозга, менингита, пневмонии. Диагноз подтверждается микроскопией и посевом биоптата кожи, выявляющей грамотрицательные бактерии. Показана парентеральная антибактериальная терапия эритромицином или бензилпенициллином.

Туберкулез кожи

Туберкулез кожи (см. также гл. 265 и 267) встречается во всем мире. К нему предрасполагают ВИЧ-инфекция, недоедание, антисанитарные условия. В США первичный туберкулез кожи — редкость, но среди детей он распространен относительно больше, чем среди других возрастных групп. Он составляет приблизительно 1–2% всех форм туберкулеза у детей. Возбудителями туберкулеза кожи являются *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, изредка бацилла Кальметта—Герена (БЦЖ) — аттенуированный вакцинный штамм *M. bovis*. Определить возбудитель по клинической картине невозможно. Попав в кожу, микобактерии или подавляются иммунным механизмом, или начинают внутриклеточное размножение в макрофагах.

Первичный очаг (*туберкулезный шанкр*) образуется при проникновении *M. tuberculosis* или *M. bovis* в кожу или слизистую оболочку через незначительное повреждение. Его излюбленная локализация — лицо, ноги и половые органы. Он появляется через 2–4 нед. после проникновения возбудителя в кожу или слизистую оболочку и представляет собой красновато-коричневую папулу, которая, постепенно увеличиваясь, превращается в неглубокую язву с твердым дном и четкими границами, окруженную сателлитными абсцессами. Иногда язва бывает покрыта коркой и напоминает элемент импетиго или имеет неровную поверхность и вегетации по краю. В $^1/_3$ случаев первичный очаг туберкулеза проявляется безболезненной язвой на конъюнктиве, десне или нёбе либо безболезненной острой паронихией. Через 3–8 нед. после внедрения возбудителя в кожу или слизистую оболочку увеличиваются регионарные лимфатические узлы, оставаясь безболезненными, что может сопровождаться лимфангитом, лимфаденитом и прорывом пораженных лимфатических узлов (скрофулодерма — колликвативный туберкулез кожи). Приблизительно в 10% случаев развивается узловатая эритема. Без лечения первичный туберкулезный очаг кожи заживает с образованием рубца приблизительно за 12 мес., но может активироваться повторно с развитием обыкновенной волчанки, в отдельных случаях острой милиарной ее формы.

Из кожного очага и лимфатического узла, в который он дренируется, обычно удается выделить *M. tuberculosis* или *M. bovis*, но выявить в биоптатах кислотоустойчивые бактерии, особенно при эффективном лечении, часто не удается. Дифференциальный диагноз включает широкий круг заболеваний: сифилитический твердый шанкр,

глубокую грибковую или вызванную атипичными микобактериями инфекцию, проказу, туляремию, фелиноз, споротрихоз, нокардиоз, лейшманиоз, реакцию на некоторые инородные вещества — цирконий, бериллий, шелковые и нейлоновые лигатуры, тальк, крахмал; папулезные розовые угри; диссеминированную милиарную волчанку. Спонтанное заживление с образованием рубца совпадает с приобретением иммунитета и может сопровождаться кальцификацией первичного очага и инфицированного лимфатического узла. Первичный туберкулез кожи требует противотуберкулезной терапии (см. гл. 265).

Непосредственное внедрение туберкулезных бактерий в кожу при наличии иммунитета, от умеренного до высокого, первоначально приводит к образованию мелких папул с венчиком воспаления. *Бородавчатый туберкулез кожи* — форма, при которой развиваются гиперкератоз папул и бородавчатые разрастания; смежные папулы сливаются в коричневато-красные мокнущие бляшки, покрытые корками и бородавчатыми разрастаниями, или единичные папулы расширяются с их образованием. Бляшки неравномерно расширяются, образуя ползучий край. У детей первичный туберкулезный очаг обычно образуется на ноге, так как нижние конечности подвержены мелким травмам и чаще соприкасаются с инфицированными средами (мокротой, почвой). Регионарные лимфатические узлы вовлекаются в процесс редко. Спонтанно очаг заживает медленно (за несколько месяцев или лет), с образованием атрофического рубца. Противотуберкулезная терапия тоже не обеспечивает быстрого заживления.

Обыкновенная волчанка — редкая хронически прогрессирующая форма кожного туберкулеза, которая развивается у лиц с положительной кожной пробой на туберкулин (от умеренной до резко выраженной), связанной с предшествующим инфицированием.

Она чаще встречается в холодном сыром климате, особенно у женщин. Обыкновенная волчанка развивается вследствие распространения инфекции из подлежащего сустава или лимфатического узла вследствие лимфо- или гематогенного распространения, изредка вследствие прямого внедрения в кожу вакцинного штамма БЦЖ. В большинстве случаев обыкновенная волчанка сопутствует шейному лимфадениту или туберкулезу легких. В 33% случаев обыкновенной волчанке предшествует скрофулодерма. В 90% случаев волчанка локализуется на голове и шее. Поражение кожи туловища представляет собой редкость. Типичный изолированный очаг обыкновенной волчанки представляет собой красновато-коричневую мягкую папулу, приобретающую при сдавливании предметным стеклом желто-коричневую окраску (феномен яблочного желе). При расширении папулы или слиянии нескольких папул образуется очаг либо несколько очагов разного размера и формы в виде узлов или бляшек с неровными краями, которые могут быть плоскими мигрирующими, гипертрофическими с бородавчатыми разрастаниями или отечными. Спонтанное заживление начинается с центра очага. Характерно рецидивирование на месте атрофического рубца и хроническое течение. Очаги держатся и увеличиваются на протяжении многих лет. В 40% случаев обыкновенной волчанки имеется лимфаденит, в 10–20% — туберкулез легких, костей или суставов. Вегетации и изъязвления носа, щек, конъюнктивы, нёба, десен, ротоглотки приводят к грубым деформациям. Спустя несколько лет может развиться плоскоклеточный рак. При временном ослаблении иммунитета, в частности после кори (*lupus exanthematicus*), возникают множественные проявления волчанки вследствие гематогенного распространения инфекции из латентного очага. Биопсия определяет туберкулезную гранулему без казеоза. Выявить в биоптате кислотоустойчивые бактерии удается очень редко. Дифференциальный диагноз включает саркоидоз, проказу, инфекцию, вызванную атипичными микобактериями, бластомикоз, хромомикоз (хромобластомикоз), актиномикоз, лейшманиоз, третичный сифилис, гипертрофический красный плоский лишай, псориаз, красную волчанку, лимфоцитому, болезнь Бауэра. Мелкие очаги иссекают. Противотуберкулезная терапия обычно прекращает распространение процесса и способствует обратному развитию очагов.

Скрофулодерма (колликвативный туберкулез кожи) возникает вследствие формирования и увеличения холодных абсцессов лимфатических узлов с последующим прорывом через покрывающую их кожу, чаще всего на шее. Развиваются линейные или расширяющиеся язвы, расслаивающие свищи и подкожные свищевые ходы от размягченных узлов. Спонтанное заживление занимает годы и приводит образованию шнуровидных келоидных рубцов. Возможно присоединение обыкновенной

волчанки. Колликвативный туберкулез шейных лимфатических узлов часто возникает вследствие внедрения *M. bovis* в слизистую оболочку гортани вследствие потребления зараженного молока. Кроме того, колликвативный туберкулез кожи возникает вследствие распространения инфекции из подлежащих суставов, сухожилий, костей или придатка яичка. Дифференциальный диагноз включает сифилитическую гумму, глубокие грибковые инфекции, актиномикоз, гнойный гидраденит. Течение вялое. Общих симптомов обычно не бывает. Противотуберкулезная терапия, как правило, эффективна.

Периорифициальный туберкулез — поражение слизистой оболочки и кожи вокруг соответствующего естественного отверстия вследствие аутоинокуляции из очага активного туберкулеза — свидетельствует о далеко зашедшем туберкулезе внутренних органов и прогностически неблагоприятен. Он проявляется болезненными узлами желтоватого или красного цвета, которые превращаются в глубокие язвы с воспалением и отеком по периферии. Необходимы выявление туберкулезного очага во внутренних органах и соответствующая противотуберкулезная терапия.

Милиарный (первичный гематогенный) *туберкулез* сопровождается поражением кожи редко, большей частью у грудных детей и при ослабленном иммунитете (после противоопухолевой химиотерапии, после кори, на фоне ВИЧ-инфекции). Он проявляется обильным симметричным высыпанием мелких эритематозных или геморрагических пятен, папул или везикул с последующим изъязвлением, выделением гноя, образованием корок и свищей. Возможно, особенно у истощенных детей с ослабленным иммунитетом, образование подкожных узлов (туберкулезные гуммы). Наблюдаются выраженные симптомы токсикоза, лейкемоидная реакция, арегенераторная анемия. В активных очагах обнаруживаются туберкулезные микобактерии. Показана массивная противотуберкулезная терапия, так как возможно катастрофическое течение.

Одиночные или множественные *метастатические туберкулезные абсцессы* (туберкулезные гуммы) на туловище и конечностях образуются при гематогенном распространении возбудителя из первичного туберкулезного очага на фоне ослабленного иммунитета (истощение, иммуносупрессия и др.). Флюктуирующие, безболезненные, покрытые гиперемированной кожей узлы подвергаются изъязвлению с образованием свищей.

Вакцинация БЦЖ приблизительно через 2 нед. приводит к образованию папулы на месте введения вакцины. На протяжении 2–4 мес. папула увеличивается, изъязвляется, а затем медленно заживает с образованием рубца. Осложнения, обусловленные инфекцией вакцинным штаммом, встречаются с частотой 1–2 случая на 1 млн вакцинаций и включают регионарный лимфаденит, обыкновенную волчанку, скрофулодерму и образование абсцесса на месте вакцинации.

Туберкулоид — кожная реакция с характерной для туберкулеза гистологической картиной в отсутствие туберкулезных микобактерий. Обычно туберкулоид наблюдаются у лиц с положительной или резко положительной туберкулиновой пробой, уступивших терапии туберкулеза внекожной локализации. Патогенез туберкулоида неясен. При его возникновении, как правило, активный туберкулез не обнаруживается. Основная форма *туберкулоида — папулонекротический*. Он характеризуется рецидивирующим симметричным высыпанием плотных безболезненных темно-красных папул, не содержащих бактерий, на разгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей и стоп, ягодицах. Папулы в центре изъязвляются и, в конце концов, заживают с образованием четко очерченных круглых втянутых рубцов. Продолжительность высыпаний разная. При противотуберкулезной терапии первичного очага они быстро исчезают. Другая форма туберкулоида — *скрофулезный лишай* — характеризуется асимметричным высыпанием сгруппированных мелких, часто фолликулярных розовых или красных папул, образующих дискоидные бляшки, преимущественно на туловище. Высыпания рассасываются без образования рубцов.

У детей встречается и *поражение кожи, вызванное атипичными микобактериями*. Самый распространенный из подобных возбудителей — *Mycobacterium marinum*, обнаруживающийся в морской воде, пресных водоемах, аквариумах с тропическими рыбами и плавательных бассейнах. Воротами инфекции служат мелкие травмы кожи. Приблизительно через 3 нед. после заражения на месте внедрения инфекции появляется красноватая папула, которая, медленно увеличиваясь, превращается в фиолетовый узел, иногда в бородавчатую бляшку. В некоторых случаях очаг изъязвляется и покрыва-

ется коркой или подвергается абсцедированию. Инфекцию, вызванную атипичными микобактериями, следует отличать от споротрихоза, узлы которого, располагающиеся вдоль лимфатических сосудов и покрытые гиперемированной кожей, тоже нагнаиваются и самопроизвольно вскрываются. Очаги инфекции, вызванной атипичными микобактериями, обычно располагаются на локтях, коленях и стопах при заражении в бассейне или при купании в море и на кистях и пальцах у аквариумистов. Диссеминация инфекции наблюдается редко, как правило, на фоне иммунодефицитных состояний. Биопсия зрелого образования выявляет гранулематозную инфильтрацию, подобную туберкулезной, и кислотоустойчивые бактерии в гистиоцитах. Наиболее эффективные схемы лечения включают тетрациклин, миноциклин и рифампицин в сочетании с этамбутолом. Как дополнительное средство полезны согревающие процедуры. Без лечения инфекционные очаги разрешаются через несколько месяцев — 2 года и оставляют после себя рубцы (см. гл. 267).

Mycobacterium kansasii вызывает преимущественно поражение легких. Причиной кожной инфекции она бывает редко, в основном при иммунодефицитных состояниях. Такая инфекция характеризуется образованием на месте внедрения возбудителя узлов, как при споротрихозе. Узлы превращаются в покрытые коркой язвы или бородавчатые бляшки. Инфекция относительно легко уступает противотуберкулезной терапии. Препараты необходимо выбирать с учетом чувствительности возбудителя.

M. scrofulaceum вызывает колликвативное поражение (скрофулодерма) шейных, преимущественно подчелюстных лимфатических узлов у детей раннего возраста. На протяжении нескольких недель лимфатические узлы увеличиваются и самопроизвольно вскрываются. Поражение безболезненно, имеет четко ограниченный характер, не вызывает нарушения общего состояния. Легкие и другие органы не поражаются. Такую же клиническую картину дают инфекции, вызванные другими атипичными микобактериями — комплексом *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*. Пораженные лимфатические узлы иссекают и назначают противотуберкулезные препараты (см. гл. 267).

Mycobacterium ulcerans проникает в кожу через ее мелкие повреждения и вызывает образование безболезненных подкожных узлов, преимущественно на конечностях. Инфекция встречается в зоне влажных тропических лесов, главным образом у детей. Узлы обычно превращаются в расширяющиеся язвы с подрытым краем. Характерен местный некроз подкожной жировой ткани, приводящий к септальному панникулиту. Без лечения язвы держатся от нескольких месяцев до нескольких лет, заживают с образованием рубцов, иногда приводящих к лимфостазу. Симптомами общего характера и поражением регионарных лимфатических узлов они не сопровождаются. Для выделения возбудителя посевы инкубируют при температуре 32–33 °С. Первоочередное лечебное мероприятие — иссечение пораженной ткани. Противотуберкулезные средства и согревающие процедуры эффективны лишь в части случаев.

Комплекс M. avium включает более 20 подвидов бактерий, вызывающих в основном хронические инфекции легких, реже шейный лимфаденит и остеомиелит, иногда папулы или язвы с гнойным налетом на ногах в местах внедрения. Поражение кожи может также быть ранним проявлением диссеминации инфекции. Формы его разнообразны — эритематозные папулы, пустулы, узлы, абсцессы, язвы, панникулит, узлы по ходу лимфатических сосудов, как при споротрихозе. Лечение см. гл. 267.

Комплекс M. fortuitum включает два вида бактерий: *M. fortuitum* и *M. chelonei*. При нормальном иммунитете они вызывают главным образом инфекцию кожи на месте травмы, инъекций или операционной раны. Через 4–6 нед. после внедрения возбудителя образуется узел, абсцесс или флегмона. При ослабленном иммунитете образуются многочисленные подкожные узлы, которые самопроизвольно вскрываются. Для выбора антибактериальных препаратов необходимо выделение возбудителя и определение его чувствительности.

Литература

Amren D. P., Anderson A. S., Wannamaker L. W. Perianal cellulitis associated with group A streptococci. Am J Dis Child 1966; 112: 546.

Beyt B. E. Jr., Ortbals D. W., Santa Cruz D. J. Cutaneous mycobacteriosis: Analysis of 34 cases with a new classification of the disease. Medicine 1980; 60: 95.

Bisno A. L., Stevens D. L. Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 1996; 334: 240.

Brogan T. V., Nizet V., Waldhausen J. H. et al. Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating varicella: A series of ten patients. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 588.

Darmstadt G. L. Oral antibiotic therapy for uncomplicated bacterial skin infections in children. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 227.

Darmstadt G. L. Skin and soft tissue infections. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 2nd ed. / S. S. Long, C. G. Prober, L. K. Pickering (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 2002.

Darmstadt G. L. Staphylococcal and streptococcal skin infections. In: Diagnosis and Treatment of Skin Infections / M. Harahap (ed.). — Oxford: Blackwell Science, 1997. — P. 7–115.

Darmstadt G. L., Fleckman P., Jonas M. et al. Differentiation of cultured keratinocytes promotes adherence of Streptococcus pyogenes. J Clin Invest 1998; 101: 128.

Darmstadt G. L., Lane A. T. Impetigo: An overview. Pediatr Dermatol 1994; 11: 293.

Darmstadt G. L., Mao-Qiang M., Saha S. K. et al. Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries. Acta Paediatr 2002; 9: 1.

Darmstadt G. L., Marcy S. M. Skin and soft tissue infection. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease / S. S. Long, C. G. Prober, L. K. Pickering (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 1996.

Darmstadt G. L., Mentele L., Podbielski A. et al. Role of group A streptococcal virulence factors in adherence to keratinocytes. Infect Immunol 2000; 68: 1215.

Dillon H. C. Jr., Reeves M. S. A. Streptococcal immune responses in nephritis after skin infection. Am J Med 1974; 56: 333.

Doebbeling B. N., Breneman D. L., Neu H. C. et al. Elimination of Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers: Analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. Clin Infect Dis 1993; 17: 466.

Ferrieri P., Dajani A. S., Wannamaker L. W. et al. Natural history of impetigo I. Site sequence of acquisition and familial patterns of spread of cutaneous streptococci. J Clin Invest 1972; 51: 2851.

Galen W. K., Fischer G., Darmstadt G. L. Bacterial Infections. In: Pediatric Dermatology, 3rd ed. / L. A. Schachner, R. C. Hansen (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 2003, in press.

Gart G. S., Forstall G. J., Tomecki K. J. Mycobacterial skin disease: Approaches to therapy. Semin Dermatol 1993; 12: 352.

Hayden G. F. Skin diseases encountered in a pediatric clinic. Am J Dis Child 1985; 139: 36.

Koning S., van Suijlekom-Smit, Nouwen J. L. et al. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomized placebo controlled trial. Br Med J 2002; 324: 203–6.

Leyden J. J. Review of mupirocin ointment in the treatment of impetigo. Clin Pediatr 1992; 31: 549.

McCray M. K., Esterly N. B. Cutaneous eruptions in congenital tuberculosis. Arch Dermatol 1981; 117: 460.

Peterson C. L., Vugia D. J., Meyers H. B. et al. Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: Case-control study. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 151.

Sidbury R., Darmstadt G. L. Microbiology. In: Neonatal Skirt, 2nd ed. / S. B. Hoath, H. Maibach (eds.). — New York: Marcel Dekker, 2002, in press.

Stevens D. L. Invasive group A streptococcal infections: The past, present and future. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 561.

Tunnessen W. W. Jr. A survey of skin disorders seen in pediatric general and dermatology clinics. Pediatr Dermatol 1984; 1: 219.

Tunnessen W. W. Jr. Practical aspects of bacterial skin infections in children. Pediatr Dermatol 1985; 2: 255.

Глава 376
Грибковые инфекции кожи

Отрубевидный лишай

Это широко распространенная безобидная грибковая инфекция рогового слоя эпидермиса, вызывается диморфным дрожжевым грибом *Malassezia furfur* (прежние названия — *Pityrosporum ovale* и *P. orbiculare*).

Этиология. *Malassezia furfur*, преимущественно в форме дрожжевых клеток, — естественный обитатель кожи, особенно ее участков, богатых сальными железами. При отрубевидном лишае происходит пролиферация нитчатого мицелия этого гриба. К заболеванию предрасполагают тепло, высокая влажность, потливость, тесная одежда, высокий уровень кортизола в плазме, ослабление иммунитета, недоедание. Существует и наследственное предрасположение. Болеют преимущественно подростки и молодые люди.

Клинические проявления. Высыпания очень разнообразны по окраске. У белых они обычно красновато-коричневые, у лиц с темной кожей гипо- или гиперпигментированные. Типичные элементы имеют вид пятен, покрытых тонкими чешуйками. Часто они начинаются как перифолликулярные и, расширяясь, сливаются друг с другом, образуя более крупные пятна на шее, верхней части груди, спины и рук (рис. 376.1, *А*), у подростков довольно часто на лице. Реже высыпания располагаются

на предплечьях, тыльной стороне кистей и лобке. Пятна небольшие, выраженным зудом не сопровождаются. Пораженные участки кожи не темнеют после воздействия солнечного света. В некоторых случаях бывают папулезные и пустулезные перифолликулярные высыпания на спине, груди, конечностях.

Диагностика. В свете лампы Вуда высыпания обнаруживают свечение желтовато-зеленого цвета. Микроскопия соскоба с добавлением гидроксида калия определяет скопление толстостенных округлых спор и обилие коротких толстых прямоугольных гиф («спагетти с фрикадельками»; рис. 376.1, *Б*). При преимущественно фолликулярном поражении для постановки диагноза могут потребоваться посев биоптата на среды для культивирования грибов и специальные методы окраски препарата для их выявления (например, ШИК-реакция).

В дифференциальный диагноз отрубевидного лишая входят дерматофития, себорейный дерматит, белый лишай и вторичный сифилис. Если больной соскабливает чешуйки с пятен, они могут походить на нешелушащиеся изменения пигментации, например поствоспалительные. Фолликулярную форму отрубевидного лишая необходимо дифференцировать с диссеминированным кандидозом.

Лечение. Клинического выздоровления при отрубевидном лишае позволяет добиться целый ряд средств, но *Malassezia furfur* — сапрофит, естественный обитатель кожи и искоренить его невозможно, поэтому у предрасположенных лиц заболевание склонно рецидивировать. На высыпания накладывают суспензию сульфида селена на 5–10 мин ежедневно в течение 2 нед., 25% раствор гипосульфита или тиосульфат натрия 2 раза в день 2–4 нед., мазь или крем с 3–6% салициловой кислоты 2 раза в день 2–4 нед. или крем с каким-либо противогрибковым препаратом (миконазол, клотримазол, кетоконазол, тербинафин) 2 раза в день 2–4 нед. Рецидивы быстро поддаются местному лечению. В некоторых случаях удобней применить противогрибковые средства внутрь (кетоконазол или флуконазол по 400 мг 2 раза с интервалом 1 нед. или итраконазол в дозе 200 мг 1 раз в день 5–7 дней).

Дерматофитии

Дерматофитию вызывает группа родственных грибов с нитчатым мицелием, размножающихся в роговом слое эпидермиса, волосах и ногтях. Они относятся в основном к трем родам: *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*.

Этиология. *Trichophyton spp.* поражают все ороговевшие ткани — роговой слой эпидермиса, ногти и волосы. Наиболее распространенный из них *T. rubrum*. *Microsporum spp.* в основном поражает

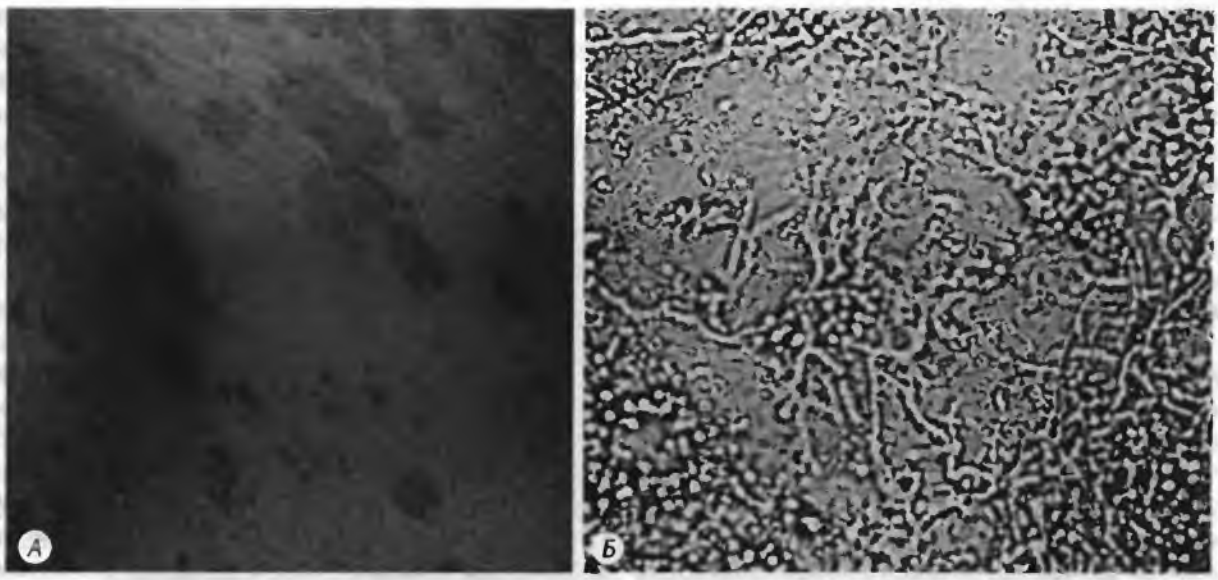


Рис. 376.1. Характерные для отрубевидного лишая гиперпигментированные, четко очерченные пятна разного размера на верхней части туловища (*А*). Препарат с добавлением гидроксида калия — короткие толстые гифы и скопления спор *Malassezia furfur* (*Б*)

волосы, а *Epidermophyton spp.* — кожу в складках. Дерматофиты подразделяют соответственно среде их естественного обитания, которая служит источником инфекции, на почвенные (*геофильные*), вызывающие у людей спорадические заболевания на фоне предсуществующих воспалительных изменений, *зоофильные*, которые передаются человеку при непосредственном контакте с животными или через шерсть и изделия из нее. У животных часто имеет место бессимптомное носительство дерматофитов. Третья группа — *антропофильные* дерматофиты, передающиеся от человека к человеку и вызывающие реакцию разной интенсивности — от вялой хронической инфекции до острого воспаления. *Epidermophyton spp.* исключительно антропофильные, среди *Trichophyton spp.* и *Microsporum spp.* имеются как антропогенные, так и неантропогенные.

Эпидемиология. Тяжесть инфекции в значительной степени определяется состоянием иммунитета. К тяжелому течению предрасполагают сахарный диабет, лимфомы, иммунодефицитные состояния, высокий уровень кортизола в плазме (например, синдром Кушинга). Некоторые дерматофиты, в основном зоофильные, склонны вызывать у людей тяжелое гнойное воспаление. Большинство перенесших дерматофитию приобретают иммунитет, защищающий до некоторой степени от реинфекции, но предрасполагающий к аллергической реакции замедленного типа на антигены возбудителя. Между титром антител и устойчивостью к инфекции никакого соответствия не обнаруживается. Заболеваемость дерматофитией и ее тяжесть зависят от географической зоны, вирулентности распространенных штаммов дерматофитов и наследственных особенностей больных. К заражению предрасполагают мелкие травмы кожи, ее постоянное увлажнение, приводящие к мацерации, тесная одежда и закрытая обувь, лихорадка.

У сенсибилизированных грибковыми антигенами лиц возникают вторичные высыпания (*дерматофитиды*), обусловленные аллергической реакцией на циркуляцию этих антигенов в крови. Эти высыпания в виде групп папул, везикул или пустул со стерильным гноем обычно располагаются на руках, в том числе кистях и пальцах. Иногда наблюдается симметричная уртикарная или генерализованная пятнисто-папулезная сыпь. Дерматофитиды наиболее часто возникают при дерматофитии стоп, но встречаются и при дерматофитии волосистой части головы в виде генерализованных папуловезикулярных высыпаний.

Диагностика. Важное значение в диагностике дерматофитии имеют осмотр пораженных волос в свете лампы Вуда, микроскопия соскоба или волос с добавлением гидроксида калия и посев на среды для культивирования грибов. При дерматофитии, вызванной распространенными видами *Microsporum*, наблюдается яркое голубовато-зеленое свечение пораженных волос, а при вызванных *Trichophyton spp.* свечения обычно не бывает.

Клинические проявления. Дерматофития волосистой части головы чаще всего бывает вызвана *Trichophyton tonsurans*, иногда *Microsporum canis*. Этиологическое значение других видов *Microsporum* и *Trichophyton* относительно невелико. Вызванная ими дерматофития встречается преимущественно у детей 4–14 лет афроамериканского и латиноамериканского происхождения. При вызванной *Microsporum spp.* и некоторыми *Trichophyton spp.* дерматофитии споры гриба покрывают поверхность волоса (экзотрикс-инфекция), при вызванной *T. tonsurans* они располагаются внутри его стержня (эндотрикс-инфекция). Последний тип инфекции склонен к затяжному течению, так как рост грибов продолжается не только в фазе анагена, но и после перехода волоса в телоген, при экзотрикс-инфекции рост грибов ограничивается фазой анагена. *T. tonsurans* — антропофильный вид, передающийся обычно через гребни, головные уборы, подголовники кресел и т. п., на которых остаются инфицированные волосы. Споры дерматофитов могут распространяться на небольшие расстояния воздушно-пылевым путем, что приводит к большому числу их носителей среди клинически здоровых членов семей или одноклассников больных. *M. canis* — зоофильный вид, которым заражаются от собак и кошек.

Клиническая картина дерматофитии волосистой части головы зависит от вида возбудителя. *Microsporum audouinii*, преобладавший среди возбудителей в 40–50-е годы XX в., вызывал мелкие фолликулярные папулы, которые увеличивались с образованием шелушащихся эритематозных блях, в пределах которых волосы становились хрупкими и обламывались. Образовывались сливающиеся очаги алопеции. Заболевание сопровождалось резким зудом. Сейчас *M. audouinii* в США встречается редко. Клиническая картина эндотрикс-инфекции, например вызванной *T. tonsurans*, весь-

ма характерна — многочисленные круглые очаги алопеции, волосы в которых обломаны почти на уровне фолликулов (стригущий лишай с черными точками). Встречается также вариант с диффузным шелушением, при котором выпадение волос необильно и происходит только при потягивании. Его необходимо дифференцировать с себорейным дерматитом, псориазом, атопическим дерматитом. *T. tonsurans* может, кроме того, вызывать хроническую диффузную алопецию (рис. 376.2, *А*) и тяжелую воспалительную реакцию в виде приподнятых мокнущих гранулематозных инфильтратов, часто усеянных пустулами (рис. 376.2, *Б*). Она часто сопровождается лихорадкой, болью, увеличением регионарных лимфатических узлов и оставляет после себя рубцы и стойкую алопецию. *Керион* вызывают также зоофильный вид *M. canis* и геофильный *Microsporum gypseum*. *Фавус* — хроническая дерматофития волосистой части головы — вызывается *Trichophyton schoenleinii*. Фавус начинается высыпанием желто-красных папул у устьев волосяных фолликулов. Папулы расширяются и сливаются, образуя чашеобразные, покрытые желтой коркой бляшки, дающие темно-зеленое свечение в лучах лампы Вуда.

В дифференциальный диагноз дерматофитии волосистой части головы входят себорейный дерматит, псориаз, гнездная алопеция, трихотилломания и некоторые типы дистрофии волос. При выраженной воспалительной реакции, в частности при керионе, необходимо иметь в виду бактериальную инфекцию, первичную или вторичную. У подростков сходную с дерматофитией картину дает очаговая алопеция при сифилисе, производящая впечатление попорченного молью меха. Хроническую дерматофитию волосистой части головы, оставляющую рубцы, необходимо дифференцировать с дискоидной красной волчанкой и плоским красным лишаем волосистой части головы.

Микроскопия волос с края расширяющегося очага с добавлением гидроксида калия выявляет при дерматофитии, вызванной *Microsporum spp.* (микроспория), споры гриба, окутывающие волос, при вызванной *T. tonsurans* (трихофития) — цепочки спор внутри его стержня. В роговых чешуйках элементы грибов обычно не обнаруживаются. Для точной этиологической *диагностики* возбудителя делают посев фрагментов пораженных волос на среду Сабуро с добавлением ингибиторов роста других микроорганизмов, которую инкубируют не менее 2 нед.

При всех формах дерматофитии волосистой части головы *лечение* включает прием внутрь микрокристаллического гризеофульвина (15–20 мг/кг/сут) в течение 8–12 нед. до отрицательного результата посева на среду для культивирования грибов. Побочное действие гризеофульвин оказывает редко. Оно включает тошноту, рвоту, головную боль, нарушения кроветворения, фототоксические реакции, поражение печени. При устойчивости возбудителя к гризеофульвину, его непереносимости или сенсибилизации к нему используют итраконазол в дозе 3–5 мг/кг/сут на 3–4 нед. (обычно при массе тела 10–20 кг доза составляет 100 мг через день,

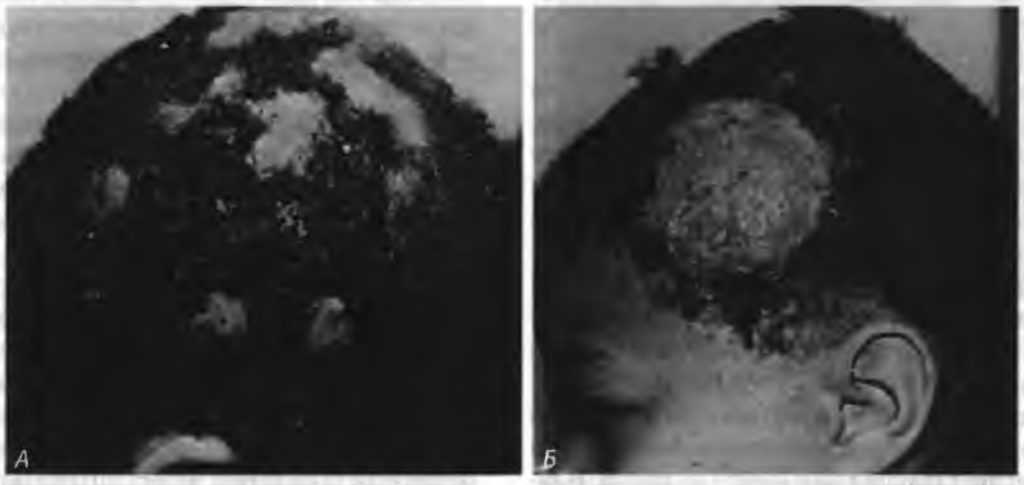


Рис. 376.2. (*А*) Очаговая алопеция при дерматофитии волосистой части головы. (*В*) Керион (приподнятый мокнущий гранулематозный инфильтрат, усеянный пустулами) при дерматофитии волосистой части головы

20–30 кг — 100 мг ежедневно, 30–50 кг — 100 и 200 мг попеременно при ежедневном приеме, более 50 кг — 200 мг ежедневно) предпочтительно в капсулах, а не в сиропе, который иногда вызывает понос. Эффективен также тербинафин в дозе 3–6 мг/кг/сут на протяжении 4–6 нед. (при массе тела менее 20 кг — 62,5 мг/сут; 20–40 кг — 125 мг/сут; взрослая доза — 250 мг/сут или в виде пульс-терапии), хотя в отношении *M. canis* его активность ниже. Ни итраконазол, ни тербинафин не одобрены FDA как средство лечения дерматофитии у детей. Местное лечение само по себе неэффективно, но является важным дополнением системной противогрибковой терапии, уменьшая рассеивание спор возбудителя. В семьях больных дерматофитией очень часто встречается бессимптомное носительство возбудителя. В $^1/_3$ семей обнаруживается по крайней мере по одному носителю. Применение спороцидных шампуней как больными, так и другими членами семьи ускоряет клиническое выздоровление. Рекомендуется обильно намыливать голову шампунем с 2,5% сульфидом селена или пиритионом цинка. Необходимости в бритье головы нет.

Дерматофитию гладкой кожи, за исключением ладоней, подошв и паховой области, вызывает большинство видов дерматофитов, но преобладают среди них *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, а у детей также *M. canis*. Передача инфекции происходит при непосредственном контакте с больным или через роговые чешуйки и волосы, попавшие на окружающие предметы. *M. canis* обычно заражаются от собак и кошек. Нередко человек или животное становится источником инфекции даже при наличии единичного очага дерматофитии.

Характерные для дерматофитии гладкой кожи *изменения* первоначально представляют собой эритематозные шелушащиеся папулы или бляшки, возвышающиеся над поверхностью кожи. Позднее они расширяются, одновременно очищаясь в центре, что придает им характерный вид колец (рис. 376.3). Расширяясь, кольцевидная бляшка может со временем занять значительный участок кожи. Иногда наблюдаются сгруппированные пустулы. Большинство очагов через несколько месяцев спонтанно исчезает, но отдельные могут держаться неопределенно долго. Характерную кольцевидную форму очаги дерматофитии гладкой кожи имеют не всегда. В зависимости от индивидуальной реакции макроорганизма возможен тот или иной вариант клинической



Рис. 376.3. Кольцевидный очаг дерматофитии гладкой кожи на плече. Папулезные высыпания по краю, шелушение, относительно не измененная кожа в центре

картины, например так называемая *гранулема Майокки* — грибковый фолликулит и перифолликулит, обусловленный проникновением возбудителя по волосяным фолликулам в дерму, или керионоподобный воспалительный инфильтрат, обозначаемый термином *«глубокая дерматофития»*.

Дифференциальный диагноз дерматофитии гладкой кожи включает целый ряд заболеваний, как инфекционных, так и неинфекционных, в первую очередь кольцевидную гранулему, монетовидную экзему, розовый лишай, псориаз, себорейный дерматит, хроническую мигрирующую эритему и отрубевидный лишай. Для подтверждения диагноза грибковой инфекции необходимы микроскопия влажного препарата соскоба с добавлением гидроксида калия и посев на среду для культивирования грибов. Свечения в лучах лампы Вуда очаги дерматофитии гладкой кожи обычно не дают.

Как правило, дерматофития гладкой кожи поддается местному *лечению* противогрибковыми средствами (миконазол, клотримазол, эконазол, кетоконазол, тербинафин, нафтифин) 2 раза в день на протяжении 2–4 нед. При необычно тяжелом или обширном поражении может потребоваться прием внутрь микрокристаллического гризеофульвина на протяжении нескольких недель. В большинстве

случаев очень эффективен итраконазол внутрь на протяжении 1–2 нед.

Паховая дерматофития наблюдается преимущественно у мальчиков-подростков. Ее вызывают антропофильные виды *Epidermophyton floccosum* и *Trichophyton rubrum*, иногда зоофильный *T. mentagrophytes*.

Ее ранние *клинические проявления* — мелкие, приподнятые над поверхностью кожи шелушащиеся эритематозные бляшки на внутренней поверхности бедер, постепенно расширяющиеся. По их наружному краю нередко появляются мелкие везикулы. В конце концов формируется симметричное высыпание неровных, четко очерченных бляшек с гиперпигментированным шелушащимся центром. В некоторых случаях, в частности когда возбудителем является *T. mentagrophytes*, воспалительная реакция бывает более выраженной и поражение распространяется за пределы паховой области. Половой член при паховой дерматофитии обычно не поражается, что отличает ее от кандидоза. Зуд сначала бывает сильным, но при стихании воспаления уменьшается. Возможны вторичная бактериальная суперинфекция, сочетание с эритразмой или кандидозом. К паховой дерматофитии предрасполагают ожирение, гипергидроз и ношение тесной одежды.

Диагноз подтверждается ростом грибов на соответствующей среде и обнаружением разделенных перегородками гиф при микроскопии соскоба с добавлением гидроксида калия. Дифференциальный диагноз паховой дерматофитии включает импетиго, аллергический контактный дерматит, кандидоз и эритразму. При выраженной воспалительной реакции необходимо исключить бактериальную суперинфекцию.

Больным рекомендуют носить просторное хлопчатобумажное нижнее белье. При выраженных проявлениях паховой дерматофитии в *лечении* используют имидазол местно. Он особенно показан при ее сочетании с кандидозом. При изолированной дерматофитии применяют также толнафтат.

Дерматофития стоп (*стопа атлета*), поражающая подошву и пальцы ног, детям раннего возраста несвойственна, но у мальчиков препубертатного и пубертатного возраста иногда встречается. Обычно ее вызывают *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* или *E. floccosum*.

Поражаются преимущественно латеральные пальцы (промежутки между III и IV или IV и V и их подошвенная сторона). Возникают трещины, мацерация, слущивание эпидермиса по периферии очага. Характерны резкая болезненность, зуд и стойкий неприятный запах. Поражение склонно становиться хроническим и сопровождается избыточным ростом бактерий (*Micrococcus sedantarius*, *Brevibacterium epidermidis* и грамотрицательные виды). Реже наблюдается только стойкий диффузный гиперкератоз подошв с легкой эритемой, который плохо поддается лечению и склонен рецидивировать. Обычно он поражает обе стопы и одну из кистей. При дерматофитии стоп, вызванной *T. mentagrophytes*, наблюдаются, особенно у детей младшего возраста, воспалительные везикулярные высыпания. Они могут располагаться на любой части стопы, в том числе и на тыльной стороне, обычно в пределах четко отграниченного очага. Первоначально возникают папулы, которые превращаются в везикулы и пузыри, а затем в пустулы (рис. 376.4). К дерматофитии стоп предрасполагает тесная обувь, жаркая и влажная погода. Дерматофития стоп передается через обувь и настилы вокруг бассейнов.



Рис. 376.4. Множественные воспалительные пузыри при дерматофитии стоп

Дифференциальный диагноз дерматофитии стоп включает мацерацию и слущивание эпидермиса между пальцами неинфекционного характера, которые часто наблюдаются у детей, кандидоз,

некоторые бактериальные инфекции, в частности эритразму. Инфекции могут сопутствовать дерматофитии стоп. Кроме того, в дифференциальный диагноз входят контактный дерматит, дисгидротическая экзема, атопический дерматит, детский подошвенный дерматит. Диагноз подтверждается ростом грибов в посеве или определением их при микроскопии препарата с добавлением гидроксида калия. Материал для исследований предпочтительно брать с межпальцевой поверхности IV пальца или из покрышки пузыря.

Лечение в легких случаях ограничивается простыми мерами — носить просторную обувь, тщательно вытирать стопы после мытья, использовать адсорбирующий противогрибковый порошок типа ундецилена цинка. В большинстве случаев эффективно местное применение азолов (клотримазол, миконазол, кетоконазол, эконазол). Эти препараты активны и в отношении кандидоза. При неосложненной дерматофитии применяют толнафтат. Лечение необходимо проводить несколько недель. Вялотекущая хроническая инфекция, в частности вызванная *T. rubrum*, поддается ему плохо. В подобных случаях эффективен гризеофульвин внутрь, но рецидива он не предупреждает.

Дерматофития ногтей обычно возникает как осложнение дерматофитии стоп, но иногда бывает первичной. Ее вызывает целый ряд дерматофитов, среди которых наиболее распространены *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*.

Поверхностная форма эпидермофитии ногтей (например, поверхностный белый онихомикоз) вызывается в большинстве случаев *T. mentagrophytes* и проявляется одиночными или множественными неровными белыми пятнами на их поверхности без воспаления окружающих ноготь тканей или ногтевого ложа. *T. rubrum* обычно вызывает более глубокий, подногтевой онихомикоз, который начинается с боковых краев дистальной части ногтя, часто после легкой паронихии. Инфекция поражает средний и глубокий слой ногтевой пластинки, иногда ногтевое ложе. Ноготь приобретает желтоватую окраску, постепенно утолщается, становится ломким и отслаивается от ногтевого ложа. В тяжелых случаях ноготь становится темно-коричневым или черным, трескается и ломается.

Дифференциальный диагноз дерматофитии ногтей включает различные типы дистрофии последних и поражение ногтей при их травме, псориазе, красном плоском лишае, экземе. Кандидоз ногтей имеет ряд отличий, главное из которых — выраженный отек ногтевого валика. Для посева и микроскопии с добавлением гидроксида калия берут тонкий слой ногтя, снятый бритвенным лезвием, преимущественно из глубоких слоев. Иногда для выявления патогенного гриба исследование приходится повторять неоднократно.

Благодаря длительному сохранению в ногтях итраконазола перспективно его применение в виде коротких перемежающихся курсов (например, двойная доза 1 нед. в месяц на протяжении 3–4 мес.). Действенным в лечении дерматофитии ногтей показал себя и тербинафин. Его прием 1 раз в день на протяжении 3–4 мес. эффективнее пульс-терапии итраконазолом. Гризеофульвин и наложение противогрибковых средств на ногтевое ложе неэффективны. Использовать эти методы не рекомендуется.

Черный ладонный кератомикоз — редкая поверхностная грибковая инфекция, которая наблюдается в основном у детей и подростков. Ее вызывает диморфный грибок *Exophiala werneckii*, придающий очагам поражения на ладонях серо-черный цвет. Проявления заболевания представляют собой четко очерченные пятна на ладонях, обычно без эритемы и шелушения, не вызывающие неприятных ощущений. Их необходимо дифференцировать с пограничными невусами, меланомой, случайным прокрашиванием красителями. Для лечения успешно используют мазь Уайтфилда, мазь с ундециленовой кислотой или настойку йода.

Кандидоз

Диморфные дрожжевые грибы рода *Candida* (см. также гл. 283) распространены повсеместно, но только *C. albicans* обычно бывает возбудителем инфекции у детей. Он не является компонентом нормальной микрофлоры кожи, но нередко пребывает на ней временно и как сапрофит обитает в ЖКТ и влагалище. На коже он чаще обнаруживается в условиях высокой температуры и влажности. Многие виды бактерий подавляют рост *C. albicans*, поэтому изменения микрофлоры кожи при антибактериальной терапии способствуют его чрезмерному росту.

Кандидоз слизистой оболочки рта (молочница). См. гл. 283.

Кандидоз влагалища (см. также гл. 283 и 680). *C. albicans* обитает во влагалище 5–10% женщин.

Влагалищный кандидоз нередко встречается у девочек-подростков. К нему предрасполагают антибактериальная и кортикостероидная терапия, сахарный диабет, беременность, пероральная контрацепция. Он проявляется белыми творожистыми налетами на гиперемированной слизистой оболочке влагалища и густыми беловато-желтыми выделениями из него. Инфекция может не вызывать особых жалоб или сопровождаться выраженными воспалительными изменениями кожи наружных половых органов и промежности вплоть до везикулярных высыпаний и эрозий и сильным зудом и жжение во влагалище. До начала лечения необходимо подтвердить диагноз микроскопией и/или посевом мазка из влагалища. Лечение проводят нистатином или имидазолом местно в виде влагалищных таблеток, свечей, крема или пенообразующего аэрозоля. При неэффективности дополнительно назначают нистатин внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в сутки в течение 14 дней, чтобы искоренить *C. albicans* из ЖКТ или хотя бы уменьшить его популяцию.

Врожденный кандидоз кожи. См. гл. 283.

Кандидозный пеленочный дерматит. Этот вид дерматита у грудных детей встречается повсеместно. Опасности он не представляет, но досаждает ребенку и родителям склонностью к рецидивам. Предрасположенные к нему дети обычно являются носителями *C. albicans* в ЖКТ, а теплая и влажная среда на коже под подгузником благоприятствует его росту. Воротами инфекции бывают нарушения целости эпидермиса вследствие себорейного, атопического или простого контактного дерматита.

Клинические проявления — ярко-красные, сливающиеся, четко очерченные бляшки с зубчатым краем, сливающимся с окружающими их папулами и везикулопустулами. Эти так называемые сателлитные пустулы, усеивающие кожу по краям бляшек, патогномоничны для локализованного кандидоза кожи. Обычно поражается перианальная область, промежность, нижняя часть брюшной стенки (рис. 376.5), у мальчиков — мошонка и половой член с эрозивным баланитом вокруг отверстия мочеиспускательного канала, у девочек — половые губы и слизистая оболочка влагалища. Иногда наблюдается генерализованное поражение кожи. В некоторых случаях оно представляет собой аллергическую реакцию замедленного типа на кандидозные антигены.



Рис. 376.5. Сливные эритематозные бляшки с сателлитными пустулами при локализованном кожном кандидозе. См. также цветную вкладку

Дифференциальный диагноз кандидозного пеленочного дерматита включает поражения кожи той же локализации, которые могут сопутствовать кандидозу. Ввиду этого необходимо определить возбудителя путем микроскопии соскоба с кожи с добавлением гидроксида калия.

Лечение: противогрибковое средство (нистатин, миконазол, клотримазол, кетоконазол) накладывают при каждой смене подгузника (не менее 4 раз в сутки). Лучше использовать мазь, так как крем или лосьон при накладывании на воспаленную кожу вызывают жжение, а присыпка образует комочки, которые при трении во время движения травмируют эпидермис. Сочетанное применение кортикостероидов и противогрибковых средств при выраженном воспалении оправдано, но искажает клиническую картину, поэтому при неуверенности в диагнозе прибегать к нему не следует. Кортикостероиды можно использовать не более нескольких дней. Полезно накладывать поверх противогрибковой мази защитный слой пасты с окисью цинка. Удалять этот слой удобней вазелиновым маслом, а не водой с мылом. Проявления *аллергической реакции* на кандидозные антигены при успешном лечении кандидозного пеленочного дерматита постепенно стихают, применяют слабые кортикостероиды местно. При упорном рецидивировании кандидозного пеленочного дерматита целесообразно назначить противогрибковый препарат внутрь для уменьшения популяции *C. albicans* в ЖКТ.

Кандидоз складок кожи (интертригинозный кандидоз). Обычно поражает подмышечные

впадины, паховые складки, кожу под молочными железами, в складках брюшной стенки при ожирении, кожу пупка и межъягодичную складку. Он проявляется обширными участками эритемы с образованием эрозивной мокнущей поверхности и неровными мацерированными шелушащимися краями. Как и при пеленочном кандидозном дерматите, наблюдаются сателлитные высыпания в виде мелких везикул и пустул на гиперемированном основании. При длительном течении образуются лихенизированные сухие шелушащиеся бляшки. Кандидоз складок поражает участки кожи, подверженные раздражению и мацерации. Предрасполагают к нему, особенно при ожирении, повышенное потоотделение и некоторые заболевания, например сахарный диабет. Аналогичное поражение кожи межпальцевых промежутков (*межпальцевой кандидоз*) на руках наблюдается у лиц, которым подолгу приходится держать руки в воде. Оно сопровождается образованием между пальцами трещин с красным обнаженным дном, над которым нависают белые бахромки эпителия. На ногах межпальцевой кандидоз возникает при ношении закрытой обуви. Лечение то же, что и при других формах кандидоза кожи.

Перианальный кандидоз. Перианальный дерматит возникает при раздражении кожи вследствие окклюзии, постоянного увлажнения, несоблюдения личной гигиены, трещин заднего прохода, зуда, вызванного энтеробиозом. Его осложнению кандидозной инфекцией способствует антибактериальная и кортикостероидная терапия. Клиническая картина перианального кандидоза сходна с таковой при кандидозе складок кожи и кандидозном пеленочном дерматите — эритема, мацерации, эрозии. Местное применение противогрибковых средств в сочетании с поддержанием чистоты и сухости кожи обычно эффективно. Необходимо лечить предрасполагающие заболевания, например энтеробиоз (см. гл. 338).

Кандидозные паронихии и кандидоз ногтей. См. гл. 373.

Кандидозные гранулемы. Редкая реакция на инвазивную кандидозную инфекцию кожи, гранулемы представляют собой покрытые корками бородавчатые бляшки или рогоподобные выступы на волосистой части головы, лице, дистальном отделе конечностей. Данная форма кандидоза наблюдается при единичных или множественных дефектах иммунной системы и часто не поддается местному лечению. Для искоренения или хотя бы клинического излечения инфекции необходима системная противогрибковая терапия.

Литература

Allen H., Honig P., Leyden J. et al. Selenium sulfide: Adjunctive therapy for tinea capitis. Pediatrics 1982; 69: 81.

Darmstadt G. L., Dinulos J. G., Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. Pediatrics 2000; 105: 438.

Evans E. G., Sigurgeirsson B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. Br Med J 1999; 318: 1031–5.

Faergemann J. Pityrosporum infections. J Am Acad Dermatol 1994; 31: S18.

Friedlander S. F., Aly R., Krafchik B. et al. Terbinafine in the treatment of trichophyton tinea capitis: a randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study. Pediatrics 2002; 109: 602–7.

Frieden I. J., Howard R. Tinea capitis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and control. J Am Acad Dermatol 1994; 31: S42.

Greer D. Treatment of symptom-free carriers in the management of tinea capitis. Lancet 1996; 348: 350.

Gupta A. K., Adam P. Terbinafine pulse therapy is effective in tinea capitis. Pediatr Dermatol 1998; 15: 56.

Hubbard T. W., de Triquet J. M. Brush-culture method for diagnosing tinea capitis. Pediatrics 1992; 90: 416.

Jacobs A. H., O'Connell B. M. Tinea in tiny tots. Am J Dis Child 1986; 140: 1034.

Pomerantz A. J., Sabnis S. S., McGrath G. J. et al. Asymptomatic dermatophyte carriers in the household of children with tinea capitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 483.

Pong A. L., McCuaig C. C. Fungal infections, infestations, and parasitic infections in neonates. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 223.

Rezabek G. H., Friedman A. D. Superficial fungal infections of the skin. Diagnosis and current treatment recommendations. Drugs 1992; 43: 674.

Rosenthal J. R. Pediatric fungal infections from head to toe: What's new? Curr Opin Pediatr 1994; 6: 435.

Suarez S., Fallon-Friedlander S. Antifungal therapy in children: An update. Pediatr Ann 1998; 27: 177.

Zienicke H. C., Korting H. C., Lukacs K. et al. Dermatophytosis in children and adolescents: Epidemiological, clinical, and microbiological aspects changing with age. J Dermatol 1991; 18: 438.

Глава 377
Вирусные инфекции кожи

Бородавки

Вирус папилломы человека вызывает широкий спектр заболеваний от бородавок до плоскоклеточного рака кожи и слизистой оболочки, в том числе гортани (см. гл. 311). Наиболее часто бородавки возникают в детском и подростковом возрасте. Вирус папилломы человека передается при непосредственном контакте, путем инокуляции и через обсемененные им предметы. Инкубационный период инфекции составляет 1 мес. и более в зависимости от типа вируса (их насчитывают более 70), количества инокулированного вируса и места его внедрения, состояния иммунитета организма-хозяина.

Клинические проявления. Кожные бородавки наблюдаются у 5–10% детей. Основные возбудители *обыкновенных бородавок* — вирус папилломы человека типов 2 и 4. Эти бородавки локализуются в основном на пальцах, тыльной стороне кистей, на ногтевых валиках и около них, на лице, коленях и локтях. Они представляют собой четко очерченные папулы с шероховатой, неровной ороговевшей поверхностью. После соскабливания верхнего слоя нередко становятся видны многочисленные черные точки — тромбоз капиллярных петель дермы. Бородавки ногтевого валика часто болезненны и, распространяясь под ногтевую пластинку, приводят к ее отслойке. *Подошвенные бородавки*, хотя и не отличаются от обыкновенных, вызываются другим, типом 1 вируса. Они располагаются на подошве и из-за постоянного давления причиняют боль. Иногда подобные бородавки образуются и на ладонях. Они четко отграничены, часто окружены толстым кольцом омозолелости. Чтобы определить их границы, иногда приходится удалять поверхностные роговые массы. Несколько смежных бородавок, вызванных вирусом папилломы человека типа 4, могут сливаться в крупные бляшки, так называемые *мозаичные бородавки*. *Плоские бородавки* вызывают вирусы типов 2, 3 и 10. Они представляют собой слегка возвышающиеся над поверхностью кожи немного ороговевшие папулы, обычно не более 3 мм в диаметре. Окраска их варьирует от розовой до коричневой. Они образуют обильные высыпания на лице, руках, тыльной стороне стоп и кистей. Важная особенность, облегчающая дифференциальную диагностику — расположение части бородавок вдоль линий травмы кожи. У мужчин на лице диссеминация вируса происходит при бритье. По волосистой части головы он распространяется при расчесывании волос. *Верруциформная эпидермодисплазия* проявляется обильным высыпанием бородавчатых папул. Ее возбудители — вирусы типов 5 и 8. Приблизительно 25% случаев семейные, наследуемые аутосомно-рецессивно или сцепленно с Х-хромосомой. В 3–10% случаев возникает связанный с вирусом папилломы человека плоскоклеточный рак на открытых участках кожи.

Передающаяся половым путем инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (в основном, типов 6 и 11), обнаруживается почти у 40% живущих половой жизнью подростков. Она проявляется *остроконечными кондиломами* — влажными мясистыми папилломатозными разрастаниями на слизистой оболочке заднего прохода (рис. 377.1) и преддверия влагалища, половых губах, шве промежности, стволе и головке полового члена, крайней плоти. Обильные разрастания иногда закупоривают отверстие мочеиспускательного канала или влагалища. Располагающиеся в складках кожи остроконечные кондиломы нередко травмируются и мокнут. Без лечения они разрастаются и сливаются, образуя массы, напоминающие цветную капусту, иногда образуются на губах, деснах, языке, конъюнктиве. У детей остроконечные кондиломы могут возникать вследствие интранатального заражения от больных матерей, аутоинокуляции вируса из бородавок на коже или заражения половым путем при изнасиловании. В значительной части случаев остроконечные кондиломы у них содержат вирус того же типа, что и бородавки на других участках кожи. Инфекция шейки матки, вызванная вирусом папилломы человека, особенно типов 16, 18, 31–33, 35, 39, 42, 51–54 — фактор риска ее рака. *Папилломатоз гортани* вызывает вирус того же типа, что и остроконечные кондиломы половых органов и заднего прохода. Заражение, по-видимому, происходит интранатально вследствие аспирации плодом вируса из половых путей матери.

Патологическая анатомия. Разные типы бородавок несколько отличаются друг от друга, но в целом для них характерны гиперплазия эпидермиса, вакуолизация отросчатых кератиноцитов



Рис. 377.1. Перианальные остроконечные кондиломы у ребенка раннего возраста

и наличие в их ядрах базофильных включений (вирусных частиц). Бородавки располагаются исключительно в пределах эпидермиса и, вопреки распространенному заблуждению, «корней» не имеют. Кроме того, гистологическое исследование выявляет менее постоянные изменения: паракератоз, папилломатоз, эозинофильные включения в цитоплазме, представляющие собой измененный кератогиалин. Особенно предрасполагают к инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, дефекты клеточного иммунитета. Антитела к вирусу вырабатываются, но заметного защитного действия они, по-видимому, не оказывают.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз обыкновенных бородавок включает в первую очередь контагиозный моллюск. Подошвенные и ладонные бородавки необходимо дифференцировать с точечным кератозом, ороговелостью и мозолью. В отличие от последней бородавки перекрывают нормальный кожный рисунок. Дифференциальный диагноз плоских юношеских бородавок включает красный плоский лишай, блестящий лишай, ангиофиброму, сирингому, милиум и угри. Остроконечные кондиломы необходимо дифференцировать с широкими кондиломами при вторичном сифилисе.

Лечение. В лечении бородавок успешно применяют целый ряд методов. Более чем в 50% случаев за 2 года бородавки исчезают и без лечения, но их длительное существование угрожает аутоинокуляцией вируса в другие участки кожи. Бородавки локализуются в пределах эпидермиса, поэтому заживают без образования рубца, если их не подвергают хирургическому иссечению или чрезмерно агрессивным методам деструкции. Гиперкератотические бородавки (обыкновенные, подошвенные и ладонные) лучше поддаются лечению после осторожного соскабливания роговых масс скальпелем до обнажения затромбированных капилляров. Дальнейшее соскабливание вызывает кровотечение. Наиболее успешным лечение бывает, если эту процедуру повторяют регулярно и достаточно часто (например, каждые 2 нед.).

Обыкновенные бородавки разрушают жидким азотом или кантаридином, иссекают на небольшой глубине электроножом или выскабливают. Медленный, но безболезненный и эффективный в некоторых случаях метод удаления бородавок — наложение 10–17% раствора молочной или 10–17% салициловой кислоты в гибком коллодии. Неуступающие такому лечению бородавки удаляют ежедневным втиранием 5% мази с *5-фторурацилом*. Во избежание раздражения, эрозий и поствоспалительной гиперпигментации мазь не должна попадать на окружающую здоровую кожу. При подошвенных и ладонных бородавках применяют салициловую и молочную кислоту в коллодии, 40% салициловую кислоту или пластырь с мочевиной. После продолжительной теплой ванны роговые массы удаляют пилкой для ногтей или пемзой. Весьма эффективна окклюзионная повязка без лекарственных средств на протяжении нескольких недель. При остроконечных кондиломах наиболее эффективны примочки с 25% раствором подофиллина в бензоине. Их оставляют на 4–6 ч, а затем смывают. Остроконечные кондиломы на коже с ороговевающим эпителием (например, на ягодицах) к подофиллину нечувствительны, но поддаются лечению имиквимодом, который в виде 5% крема накладывают 3 раза в неделю. Имиквимод применяют как при остроконечных кондиломах на половых органах, так и при бородавках на других участках кожи. Его ежедневное наложение и увлажнение усиливают действие, но могут вызывать раздражение. Устойчивые к лечению кондиломы обычно разрушают путем ежедневного замораживания жидким азотом или с помощью углекислого лазера. Хотя интраэпителиальные инъекции 1 000 000 МЕ интерферона-α или -β 3 раза в неделю на протяжении 3–4 нед. при остроконечных кондиломах некоторое благо-

приятное действие оказывают, применять этот метод не рекомендуется из-за его невысокой эффективности, выраженной токсичности и высокой стоимости. Любой метод лечения требует защиты окружающей кожи от раздражения.

Контагиозный моллюск

Возбудитель контагиозного моллюска — крупный поксвирус, содержащий двунитевую ДНК и размножающийся в цитоплазме эпителиальных клеток организма-хозяина. Все три типа вируса не отличаются друг от друга клинической картиной заболевания, локализацией высыпаний, возрастом и полом больных, у которых они вызывают инфекцию. Большинство случаев вызывает вирус типа 1. Заражение происходит при прямом контакте с больным или через обсемененные предметы. Далее инфекция распространяется по коже аутоинокуляцией. Болеют преимущественно дети школьного возраста, в остальном здоровые, и лица с ослабленным иммунитетом. Инкубационный период составляет 2 нед. и более.

Клинические проявления. Элементы высыпаний представляют изолированные выпуклые гладкие жемчужно-розовые папулы диаметром 1–5 мм. Папулы имеют в центре пупковидное вдавление, из которого при надавливании выделяется пробка сыровидного вещества (рис. 377.2). Высыпания могут



Рис. 377.2. Сгруппированные папулы контагиозного моллюска на лице

располагаться на любом участке тела, но излюбленная локализация — лицо, веки, шея, подмышечные впадины, бедра. У подростков, ведущих половую жизнь, высыпания сгруппированных папул контагиозного моллюска на половых органах и в паховой области могут сопутствовать другим инфекциям, передающимся половым путем. У детей тоже наблюдаются подобные высыпания. В большинстве случаев они с заражением половым путем не связаны, но требуют тщательного осмотра для исключения других признаков полового насилия. Высыпания на веке могут сопровождаться односторонним конъюнктивитом. В отдельных случаях наблюдаются высыпания на конъюнктиве или роговице. Иногда папулезные высыпания сопровождаются легкой эритемой или экзематозным дерматитом. При СПИДе высыпания контагиозного моллюска бывают распространенными и обильными, особенно на лице. Подобные высыпания наблюдаются и при других иммунодефицитных состояниях, в частности при лейкозе. Особенно подвержены высыпаниям участки кожи, пораженные атопическим дерматитом.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз включает трихоэпителиому, базальноклеточный рак, эктопию сальных желез, сирингому, кисты потовых желез, кератоакантому, бородавчатую дискератому. На фоне СПИДа клиническую картину, неотличимую от контагиозного моллюска, дает криптококкоз, реже — кокцидиоидоз, гистоплазмоз или инфекция, вызванная *Penicillium marneffei*.

Гистологическая картина и диагностика. Наблюдается гиперплазия и гипертрофия эпидермиса, который внедряется в полежащую дерму и выступает над поверхностью кожи. Папулы содержат дольчатую клейкую массу эпидермальных клеток, инфицированных вирусом. Эозинофильные вирусные включения (тельца Гендерсона—Паттерсона; син.: моллюсковые тельца) становятся более отчетливыми по мере продвижения клеток из базального слоя эпидермиса в роговой. Центральную пробку, состоящую из нагруженных вирусом клеток, можно выдавить из папулы (см. «Лечение») и исследовать под микроскопом с добавлением 10% гидроксида калия или в виде окрашенного по Райту или Гимзе мазка. Характерна округлая куполообразная масса гомогенных клеток, часто отчетливо дольчатая. У большинства больных обнаруживаются антитела к вирусу контагиозного моллюска, но оказывают

ли они защитное действие, неизвестно. Основную роль в защите от инфекции играет клеточный иммунитет.

Лечение. Контагиозный моллюск самоизлечивается. Его высыпания продолжаются в среднем 6–9 мес. Однако они могут сохраняться годами. Вирус из них распространяется на другие участки кожи путем инокуляции и передается окружающим. Больной до исчезновения высыпаний должен иметь отдельное полотенце. Другие члены семьи не должны вместе с ним принимать ванну. У детей с атопическим дерматитом и иммунодефицитным состоянием вирус быстро распространяется и вызывает появление сотен папул. Наиболее распространенный способ лечения — применение жидкого азота на 6–9 с. Кроме того, папулы подвергают деструкции путем выдавливания пробки иглой или комедонэкстрактором, выскабливания острой кюреткой. Широко используют наложение 0,9% кантаридина на каждую папулу без окклюзионной повязки, которое приводит к воспалительной реакции, достаточной для самопроизвольного выхода пробок. Иногда, однако, кантаридин вызывает формирование вокруг мест его наложения розеток свежих папул. Высыпания на лице особенно досаждают ребенку и родителям из-за обезображивающего действия. В то же время они наиболее сложны для деструкции жидким азотом или кантаридином. Благоприятное действие оказывает местное применение третиноина или имиквимода, если они не вызывают чрезмерного раздражения. Папулы контагиозного моллюска локализуются исключительно в эпидермисе, поэтому во избежание образования рубцов не следует применять чрезмерно агрессивные методы их деструкции. Как выздоровление расценивают свободный от высыпаний период не менее 4 мес.

Литература

Beutner K. R. Cutaneous viral infections. Pediatr Ann 1993; 22: 247.

Darmstadt G. L. Poxviridae (Molluscum contagiosum). In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 2nd ed. / S. S. Long, C. G. Prober, L. K. Pickering (eds.). — New York: Churchill Livingstone, 2002.

Focht D., Spicer C., Fairchok M. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). Arch Pediatr Adol Med 2002; 156: 971–4.

Friedlander S. F., Bradley J. S. Viral infections. In: Textbook of Neonatal Dermatology / L. F. Eichenfield, I. J. Frieden, N. B. Esterly (eds.). — Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. — P. 201.

Gibbs S., Harvey I., Sterling J. et al. Local treatment for cutaneous warts: systematic review. Br Med J 2002; 325: 461–4.

Grussendorf-Conen E. I., Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. Pediatr Dermatol 2002; 19: 263–6.

Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 659.

Schachner L., Hankin D. E. Assessing child abuse in childhood condyloma acuminatum. J Am Acad Dermatol 1985; 12: 157.

Silverberg N. B., Sidbury R., Mancini A. J. Childhood molluscum contagiosum: Experience with cantharidin in 300 patients. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 503.

Глава 378

Укусы членистоногих и заболевания, вызываемые членистоногими-эктопаразитами

Укусы членистоногих

Укусам насекомых дети подвергаются часто. Иногда трактовать связанные с этими укусами изменения кожи непросто, так как ребенок может забыть, что был укушен, или не обратить внимания на укусы. Знание врачом особенностей обитания, жизненного цикла и клинической картины укусов распространенных в данной местности членистоногих облегчает диагностику. Основные классы членистоногих, способных повреждать кожу человека, перечислены ниже. В данной главе рассмотрены наиболее часто встречающиеся дерматозы, связанные с укусами членистоногих или инфекциями, вызванными членистоногими-эктопаразитами.

Членистоногие, с которыми связаны дерматозы у человека:

- Класс *Arachnida* (4 пары ног): клещи, в том числе иксодовые, пауки.
- Класс *Chilopoda*: стоножки.
- Класс *Diplopoda*: многоножки.

- Класс *Insecta* (насекомын): (3 пары ног):
  - порядок *Diptera* (двукрылые): комары, мухи;
  - порядок *Siphonaptera*: блохи;
  - порядок *Hymenoptera*: муравьи, пчелы, осы;
  - порядок *Anoplura*: вши;
  - порядок *Hemiptera*: постельные клопы, поцелуйные клопы;
  - порядок *Coleoptera*: жуки;
  - порядок *Lepidoptera*: бабочки, моль.

Клинические проявления. Характер реакции на укус зависит, с одной стороны, от вида членистоногого, с другой — от возраста и реактивности пострадавшего. Членистоногие наносят повреждения разным способом: механически травмируют кожу, как муха цеце, наводняя ткани, как личинки мух при миазе, вызывая контактный дерматит, как это имеет место при повторном контакте с антигенами черных тараканов, или гранулематозную воспалительную реакцию на оставшиеся в коже части челюстей, перенося возбудителей системных инфекций, впрыскивая в ткани при ужалении специфические яды, в состав которых входят раздражающие, цитотоксические или биологически активные вещества (гиалуронидаза, протеазы, пептидазы, фосфолипазы), вызывая аллергическую реакцию немедленного типа. Большинство реакций на укусы насекомых опосредовано специфическими антителами к слюне и ядам членистоногих. Характер реакции в этом случае зависит от интенсивности контактов с членистоногими того же или родственных видов в прошлом. Первый укус насекомого данного вида реакции не вызывает. У новорожденных, однако, на первые укусы комаров наблюдается немедленная реакция в виде петехий. После повторных укусов развивается сенсибилизация, которой объясняется наиболее распространенный у детей раннего возраста тип реакции на укусы комаров — образование в ближайшие сутки зудящих папул. После многократных контактов на протяжении длительного времени реакция приобретает иной характер — в ближайшие мин после укуса образуется волдырь, а в последующие сутки папула, как это часто наблюдается у детей старшего возраста. У подростков и взрослых наблюдается только реакция немедленного типа в виде волдыря, поэтому взрослые могут не страдать от укусов комаров там, где дети страдают. Наконец, индивидуум может стать нечувствительным к укусам комаров и не давать на них реакции. Такой тип реакции поддерживается только у лиц, которые длительно и регулярно подвергаются укусам. Папулезно-уртикарная реакция является переходной от замедленной папулезной к немедленной уртикарной.

Укусы членистоногих в зависимости от способа их питания бывают единичными, множественными или обильными, не поддающимися подсчету. Так, блохи наносят несколько укусов на ограниченном участке кожи, в то время как укусы комаров распределяются случайным образом на большой поверхности. *Аллергическая реакция замедленного типа* характерна для детей раннего возраста и лиц, ранее с данным видом насекомых не сталкивавшихся. Она проявляется плотными, длительно держащимися папулами с гиперпигментацией, часто с экскориациями и корками, которые сопровождаются зудом разной интенсивности, преходящим или стойким. Точка укуса обычно видна, но позднее, особенно при расчесывании, исчезает. *Аллергическая реакция немедленного типа* проявляется быстро исчезающими эритематозными волдырями, которые при сильном отеке бывают окружены мелкими везикулами. Некоторые виды жуков, вырабатывающие кантаридин, вызывают образование пузырей, а ряд видов насекомых и пауков — геморрагические узлы и изъязвления. Укусы на ногах чаще сопровождаются выраженной или стойкой реакцией или образованием пузырей, чем на других участках кожи. Осложнения укусов членистоногих включают импетиго, фолликулит, флегмону, лимфангит, анафилактический шок (чаще всего после укусов некоторых видов пчел и ос). Гистологические изменения на месте укуса зависят от вида насекомого, промежутка времени с момента укуса и реактивности пострадавшего. Уртикарные высыпания часто сопровождаются образованием в центре везикулы с большим количеством эозинофилов в содержимом. В папулах обычно обнаруживаются отек дермы и смешанная, поверхностная и глубокая периваскулярная воспалительная инфильтрация, часто с многочисленными эозинофилами. Иногда инфильтрация дермы столь интенсивна, что возникает предположение о лимфоме. При задержке в коже элементов челюстей членистоногого возникает гранулематозная реакция на инородное тело.

Папулезно-уртикарная реакция наблюдается в основном у детей до 10 лет в теплое время года. Ее вызывают укусы блох, клещей, постельных клопов, зерновых клещей, мошки, комаров, блох животных.

Реакция представляет собой разные стадии перехода от аллергии замедленного типа (папул) к аллергии немедленного типа (волдырям). Наиболее типичны отечные красно-коричневые папулы. Реакция на каждый отдельный укус часто начинается как волдырь. Последний превращается в папулу. На месте данного укуса может развернуться аллергическая реакция на антиген, попавший в организм при укусе на другом участке кожи, — образуется красное пятно, затем папула или волдырь. Характерно сохранение той или иной стадии промежуточной реакции на 1–2 сезона. В конце концов переход к реакции немедленного типа как преобладающей завершается.

Часто приходится сталкиваться с укусами *блох* семейства Pulicidae — паразитов человека, кошек и собак. Они откладывают в скопления пыли и щели между досками пола яйца, из которых выводятся личинки, образующие коконы, в виде которых могут сохраняться до 1 года. Куколки пробуждаются в ответ на сотрясение пола, вызванное шагами, и нападают на нового хозяина длительно пустовавшего помещения. Взрослая собачья блоха способна обходиться без пищи (крови) около 60 дней. На человека блохи нападают, будучи лишенными доступа к обычным хозяевам-животным. Там, где изредка бывает кошка или собака, блохи гораздо прожорливей, чем там, где собака или кошка бывает постоянно. Укусы блох располагаются линиями или неровными скоплениями. Найти блох на теле животного часто не удается. Подтвердить, что высыпания на коже связано с укусом блох, помогает тщательный осмотр пыли из его подстилки. Подстилку следует вытрясти в пластиковый мешок и тщательно исследовать на присутствие блох, их яиц, личинок и экскрементов.

Лечение состоит в облегчении зуда, для чего назначают антигистаминные препараты внутрь, холодные компрессы и успокаивающие лосьоны, например каламин с добавлением 0,25% ментола и 0,5% фенола. Крем с кортикостероидами оказывает благоприятное влияние редко. Антигистаминные средства при местном применении могут вызывать сенсибилизацию и как средство лечения реакций на укусы насекомых значения не имеют. При тяжелой реакции на многочисленные укусы, особенно вокруг глаз, применяют кратковременную системную кортикостероидную терапию. До некоторой степени предохраняют от укусов комаров, блох, мух, клопов и клещей репелленты на основе диэтилтолуамида (ДЭТА), но от ос, пчел и шершней они не спасают. Репеллент наносят на открытые участки кожи и одежду. Наиболее эффективно защищает от комаров, платяных вшей и других кровососущих насекомых одновременное применение репеллента с ДЭТА и пропитанной перметрином одежды, но в отношении москитов — переносчиков лейшманиоза и эта мера бесполезна. Существует мнение, что постоянный прием комплекса витаминов группы В или хотя бы тиамина гидрохлорида придает поту запах, отпугивающий комаров, но клинические испытания этого не подтверждают.

Необходимо попытаться установить, какое членистоногое причинило укусы, и избавиться от него. В частности, следует тщательно осмотреть комнатных животных и их подстилки, мебель, матрасы, ковры, щели, где скапливается пыль, карнизы дома, где отдыхают птицы, и провести их дезинсекцию эффективным в отношении блох препаратом (линданом, каким-либо из пиретроидов или органических тиоцианатов). Зараженное блохами животное обрабатывают порошком, содержащим ротенон, какой-либо пиретроид, малатион или метоксихлор.

Инфекции, вызванные членистоногими-эктопаразитами

Чесотка вызывают самки чесоточного клеща (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*), которые прокладывают в эпидермисе ходы и выделяют в них антигенные или токсичные вещества. Вероятность заражения чесоткой тем выше, чем ближе и продолжительней контакт с больным. Она наиболее велика у детей и при половом контакте. Вне человеческого организма чесоточный клещ погибает через 2–3 дня, поэтому через предметы чесотка передается редко.

Клинические проявления. У лиц с нормальным иммунитетом чесотка дает себя знать резким зудом, особенно ночью. На коже появляются красные папулы диаметром 1–2 мм, иногда с расчесами, корками и шелушением. Классический признак чесотки — нитевидные ходы в эпидермисе, но у грудных детей они незаметны. У них довольно часто наблюдаются пузыри и пустулы, кроме того, могут быть волдыри, папулы, везикулы и вторичный экзематозный дерматит. Часто поражаются подошвы, ладони (рис. 378.1, *Б*), лицо и волосистая часть головы. У детей старше 1 года и подростков клиническая картина не отличается от таковой у взрослых. Поражаются межпальцевые промежут-

ки, сгибательная поверхность предплечий, передняя подмышечная складка, лодыжки, ягодицы, пупок, линия поясного ремня, паховая область, у мужчин — половые органы, у женщин — ареолы (рис. 378.1, *А*). Голова, шея, ладони и подошвы, как правило, остаются непораженными. При относительно редком узелковом варианте чесотки преобладают высыпания красно-коричневых узелков, главным образом на покрытых одеждой участках кожи (в подмышечной и паховой областях, на половых органах). В отсутствие лечения чесотка осложняется экзематозным дерматитом, импетиго, эктимой, фолликулитом, фурункулезом, лимфангитом, флегмоной, высыпанием, представляющим собой аллергическую реакцию на антигены клеща. В некоторых тропических районах чесотка является ведущей причиной пиодермии. Скрытый период с момента заражения до появления первых симптомов составляет приблизительно 1 мес. Встречается бессимптомное носительство без зуда и явных изменений кожи. Но при повторном заражении у этих лиц через несколько часов развивается аллергическая реакция на антигены клеща.

Этиология и патогенез. Взрослая самка чесоточного клеща имеет длину приблизительно 0,4 мм, 4 пары ног, полусферическое тело с поперечными углублениями, коричневыми остями и щетинками на спине. Самец чесоточного клеща имеет такую же форму, но размер в 2 раза меньше. Оказавшись на поверхности кожи, беременная самка выделяет



Рис. 378.1. Чесотка — экзематозный дерматит, папулы и узелки (*А*). Везикулопустулезные высыпания на подошвах у грудного ребенка (*Б*). Чесоточный клещ в соскобе эпидермиса (*В*)

кератолитическое вещество и прокладывает ход в роговом слое эпидермиса. Для формирования поверхностного хода ей часто достаточно 30 мин. Далее она постепенно удлиняет этот ход вдоль границы зернистого слоя эпидермиса со скоростью 0,5–5 мм в сутки. В нем она откладывает 1–3 овальных яйца и оставляет множество коричневых шариков экскрементов. Закончив кладку яиц (через 4–5 нед.) самка в этом ходе погибает. Из яиц через 3–5 дней вылупливаются личинки, которые продвигаются к поверхности кожи, где превращается в нимфу. Зрелости чесоточный клещ достигает в возрасте 2–3 нед. После спаривания самки внедряются в эпидермис и повторяют жизненный цикл.

Диагностика. Диагноз обычно ставится по клинической картине и подтверждается обнаружением при микроскопии соскоба эпидермиса клещей (рис. 378.1, *В*), яиц и шариков экскрементов. Это легче сделать, взяв соскоб из чесоточного хода, экзематозного поражения или свежей папулы. Надежный способ — наложить на выбранное место каплю вазелинового масла, сделать соскоб лезвием № 15 и перенести его вместе с маслом на предметное стекло.

Дифференциальный диагноз зависит от формы чесотки. Чесоточные ходы — фактически патогномоничный признак. Папуловезикулярные высыпания необходимо дифференцировать с папулезной крапивницей, чесоткой собак, ветряной оспой, вирусными экзантемами, лекарственной сыпью, герпетиформным дерматитом и фолликулитом. Экзематозный дерматит необходимо дифференцировать с атопическим и себорейным дерматитом, буллезные высыпания у грудных детей — с относительно редкими буллезными дерматозами, узелковую чесотку — с пигментной крапивницей и гистиоцитозом X. Гистологические изменения при узелковой чесотке представляют собой глубокую интенсивную периваскулярную инфильтрацию лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими и атипичными мононуклеарными клетками, внешне сходную с лимфомой.

Лечение. Стандартный метод — наложение на всю поверхность тела, начиная с шеи, крема с 5% перметрина или 1% линдана или лосьона с 1% линдана с особым вниманием к интенсивно зудящим участкам. У грудных детей обрабатывают и волосистую часть головы, так как она тоже поражается чесоткой. Препарат оставляют на коже на 8–12 ч. Через 1 нед. обработку повторяют тем же способом. Поскольку линдан нейротоксичен, у наиболее угрожаемых в отношении всасывания через кожу маленьких детей его использование нежелательно. Проявления токсического действия линдана включают тошноту, рвоту, слабость, тремор, беспокойство, дезориентацию, судороги, расстройства дыхания. Во избежание побочного действия линдан не накладывают на разгоряченную и влажную кожу, не повторяют обработку раньше, чем через 7 дней, и не применяют у детей с недостаточной массой тела, истощением или обширной воспаленной мокнущей поверхностью кожи вследствие вторичной бактериальной инфекции. Крем с 5% перметрина несколько эффективней препаратов линдана, но дороже. Он мало всасывается с кожи, быстро метаболизируется тканевыми эстеразами, а потому мало токсичен. У детей до 2 мес. используют 6% серную мазь на вазелине, накладывая ее на 24 ч в течение 3 сут подряд, но она имеет неприятный вид и запах, пачкает одежду и белье, нередко вызывает контактный дерматит. Контролируемых исследований ее безопасности и эффективности не проводилось, во всяком случае в последние годы. Лучше применять у грудных детей 5% крем с перметрином. Использовать кротамитоновый крем или лосьон не рекомендуется ввиду неэффективности и выраженного побочного действия.

Через 24 ч после лечения больной перестает быть источником инфекции. Зуд, обусловленный аллергической реакцией на антигены клеща, сохраняется еще 1 нед. и более после искоренения возбудителя. Местное применение кортикостероидов облегчает его. Если зуд держится более 2 нед. после лечения, необходимо проверить, не остались ли клещи. Узелки плохо поддаются лечению и рассасываются лишь через несколько месяцев после искоренения инфекции. Лечению подвергают всех членов семьи и лиц, участвующих в уходе за ребенком. Одежду, постельное белье и полотенца тщательно стирают.

Норвежская чесотка. Очень заразный вариант, который встречается в основном у умственно отсталых лиц и инвалидов, особенно находящихся в специализированных интернатах, у больных с синдромом Дауна, заболеваниями, снижающими чувствительность кожи (проказа, сирингомиелия, тяжелые общие заболевания — сахарный диабет, лейкоз), и иммунодефицитными состояниями, например ВИЧ-инфекцией. Норвежская чесотка сопровождается массивным заселением клещами

кожи, в том числе корок, слущивающегося эпидермиса и волосистой части головы. Ногти утолщаются и подвергаются дистрофии. В детрите под ногтевыми пластинками обнаруживается множество клещей. Заболевание сопровождается генерализованным увеличением лимфатических узлов и эозинофилией. При гистологическом исследовании обнаруживаются массивный орто- и паракератоз, обильное заселение эпидермиса клещами и его псориазиформная гиперплазия, очаги спонгиоза и нейтрофильной инфильтрации. По-видимому, норвежская чесотка свидетельствует о недостаточности иммунного ответа на паразитарную инфекцию. Необходима тщательная изоляция больного. Лечение весьма трудоемко. Оно состоит в удалении гиперкератоза и тщательном многократном наложении противочесоточных средств. В упорных случаях, в частности у больных с ВИЧ-инфекцией, с успехом применяют ивермектин внутрь однократно. Однако он не одобрен FDA для применения у детей до 5 лет.

Чесотка собак. Ее вызывает собачий чесоточный клещ (*Sarcoptes scabiei* var. *canis*). Люди обычно заражаются им, беря на руки больных щенят. Высыпания при этом варианте представляют собой мелкие папулы, везикулы, волдыри и экзематозные бляшки с экскориациями. Собачий клещ редко заселяет роговой слой эпидермиса у людей, поэтому чесоточные ходы не обнаруживаются. Зудящие высыпания располагаются преимущественно на руках, груди и животе, т. е. на местах контакта с взятым на руки щенком. Инкубационный период обычно составляет 1–10 дней, начало внезапное. Проявления заболевания, по-видимому, обусловлены сенсибилизацией к антигенам клеща. Обнаружить клеща или его яйца в соскобе кожи у людей удается редко. Заболевание самоизлечивается, так как человек не является подходящим хозяином для собачьего клеща. Как правило, лечебные мероприятия ограничиваются ванной, сменой белья и назначением средств, облегчающих зуд. Обязательно лечение или удаление животного — источника инфекции. В тех редких случаях, когда у детей собачий клещ обнаруживается в соскобе кожи, проводят то же лечение, что и при чесотке, вызванной человеческим клещом.

Другие клещи, которые иногда кусают людей, — зерновые (*Eutrombkula alfreddugesi*), которые живут в траве, кустарниках, виноградных лозах, соломе злаков. Личинки зернового клеща имеют крючковидные челюсти, которые позволяют им прикрепляться к коже и сосать кровь, обычно на ногах, не прокладывая ходов. Птичьими клещами (*Avian mites*) люди заражаются при близком контакте с цыплятами или содержащимися в доме песчанками. Иногда источником бывает птичье гнездо на подоконнике или у вентиляционного отверстия. Инфекция проявляется высыпанием сгруппированных папул, волдырей или везикул на запястьях, шее, молочных железах, пупке, передних подмышечных складках. Обычно правильный диагноз ставят с большим опозданием.

Педикулез. Облигатными паразитами человека являются три вида вшей: платяные (*Pediculus humanus corporis*), головные (*Pediculus humanus capitis*) и лобковые (*Phthirus pubis*). Переносчиком инфекций (сыпной и возвратный тиф, окопная лихорадка) является только платяная вошь. Платяная и головная вши имеют одинаковое строение и длину 2–4 мм. Лобковая вошь в длину имеет только 1–2 мм. Ее ширина больше длины, что делает ее похожей на миниатюрного краба. Самка головной и платяной вши живет около 1 мес. и ежедневно размещает на человеке-хозяине 3–10 яиц, причем платяная вошь откладывает их в швы одежды или около них. Яйца (гниды) прикрепляются к волосам или нитям одежды, но не непосредственно к телу. Через 1–2 нед. вылупливаются личинки. Еще 1 нед. требуется для достижения ими зрелости. Пустые хитиновые оболочки яиц остаются прикрепленными к волосам. Вновь вылупившиеся личинки погибают, если им не удается покормиться свежей кровью в ближайшие 24 ч и в каждые последующие сутки. Кровью питаются как нимфы, так и взрослые вши. При этом они впрыскивают хозяину свою слюну и оставляют на его коже экскременты. Симптомы педикулеза проявляются не сразу, они зависят от развития сенсибилизации. *Для всех типов педикулеза патогномоничен зуд.*

Распространению *педикулеза, вызванного платяной вошью,* благоприятствуют тяжелые бытовые условия в сочетании с холодным климатом, когда люди подолгу лишены возможности сменить нательное белье и одежду, поэтому у детей сталкиваться с ним приходится редко. Паразиты передаются через нательное и постельное белье и одежду. На местах укусов образуются мелкие красные зудящие пятна или папулы с точечным кровоизлиянием в центре. Они располагаются в основном на плечах, туловище и ягодицах. Кроме

того, бывают расчесы, волдыри, вторично инфицированные экзематозные бляшки. При большом количестве паразитов возникают недомогание, головная боль, лихорадка. Длительная вшивость приводит к развитию так называемой кожи бродяги — лихенизированных, шелушащихся, гиперпигментированных бляшек, обычно на туловище. Вши обитают в швах одежды. На коже они пребывают лишь краткие периоды, необходимые для питания. Гниды крепко прикрепляются к нитям одежды и остаются жизнеспособными до 1 мес. Если одежду начинают носить вновь, гниды согреваются и из них вылупляются паразиты. Лечение педикулеза, вызванного платяной вошью, заключается в мытье тела и стирке или термической обработке белья, в том числе постельного, и одежды. Вши и гниды гибнут при температуре 65 °С как во влажной, так и в сухой среде за 15–30 мин. Термическую обработку можно заменить 2-недельной выдержкой при температуре 23–30 °С, в результате которой вылупившиеся вши и нимфы погибают от голода. Если сменить одежду невозможно, ее посыпают изнутри 10% порошком линдана. Он оказывает действие на протяжении приблизительно 1 мес. На кожу накладывают на 8–12 ч лосьон с линданом или крем с перметрином для умерщвления случайно укрепившихся на волосах вшей и гнид.

Педикулез, вызванный головной вошью, сопровождается интенсивным зудом волосистой части головы. Паразиты передаются при непосредственном соприкосновении (голова к голове) и через предметы. В США в теплое время года, а в тропических странах постоянно главную роль в передаче играют гребни, щетки для волос и полотенца. Вши плотно прикрепляют полупрозрачные яйца (гниды) диаметром 0,5 мм к стержням волос вблизи корней. Сместить их по длине волоса или стряхнуть пальцами невозможно. В результате вторичного инфицирования расчесов возникает пиодермия, которая сопровождается склеиванием волос и увеличением шейных и затылочных лимфатических узлов. Сама по себе вшивость выпадения волос не вызывает, но вторичная пиодермия может приводить к нему. Педикулез, вызванный головной вошью, является одной из главных причин диффузной пиодермии волосистой части головы, особенно в тропическом климате. Вшей удается обнаружить не всегда, но увидеть гниды относительно легко. Чаще всего они располагаются в затылочной области и за ушами. Изредка они обнаруживаются на бороде или на лобке. Наблюдается дерматит на шее и ушных раковинах. На туловище и других участках кожи в результате сенсибилизации антигенами вшей могут возникать эритематозные пятна или бляшки. По неясным причинам у афроамериканцев головные вши встречаются реже, чем у лиц других рас.

Регулярное расчесывание гребнем или щеткой помогает уменьшить количество вшей и гнид. Наиболее распространенные средства *лечения* — шампунь с 0,5% малатиона или 1% перметрина, который накладывают на 10 мин. Через 7–10 дней обработку повторяют. Применяют и другие средства: шампуни и гели с натуральными пиретринами (RID; шампунь, жидкость или гель A-200 Pyrinate, R & C, Barc, Paratrol, Paranit, Triple X); шампунь с 1% линданом Kwell. Их тоже накладывают на 10 мин и повторяют обработку 7–10 дней. Малатион изопропанол 0,5% (лосьон Ovide) одобрен FDA. Его накладывают на сухие волосы и кожу волосистой части головы до явного увлажнения и оставляют на 12 ч. Малатион показан при устойчивости вшей к пиретрину или перметрину. У новорожденных и грудных детей малатион и линдан не применяют. Очень эффективно в плохо поддающихся лечению случаях и при рецидивах сочетание перметрина с приемом внутрь триметоприм/сульфаметоксазола. Одновременно с больным лечат всех членов семьи. Гниды вычесывают частым гребнем, смоченным смесью уксуса с водой в отношении 1:1. Если этого средства для удаления гнид недостаточно, предварительно накладывают на волосы 8% крем с муравьиной кислотой, растворяющей хитин, которым гниды прикреплены к волосам. Одежду и постельные принадлежности стирают в очень горячей воде или подвергают сухой чистке. Гребни и щетки для волос выбрасывают или накладывают на них на 15 мин дезинсектант, после чего тщательно промывают кипятком.

Фтириаз (*лобковая вшивость*) передается при тесном телесном, в частности половом, контакте. Вероятность заражения при однократном половом контакте составляет приблизительно 95%. В педиатрической практике с фтириазом приходится сталкиваться в основном у подростков. У детей раннего возраста иногда встречается фтириаз ресниц. Лобковая вшивость сопровождается зудом, от умеренного до резкого, и может вследствие расчесов осложняться пиодермией. Последнее при фтириазе случается реже, чем при вшивости, вызванной платяными вшами, так как экскориации,

как правило, поверхностные. На коже лобка, груди, живота, бедер обнаруживаются голубоватые или серо-стальные пятна, обычно менее 1 см в диаметре. Овальные прозрачные гниды, крепко прикрепленные к волосам, видны даже невооруженным глазом и легко обнаруживаются с помощью ручной лупы или микроскопии волос (рис. 378.2). Пропуская волосы между пальцами, иногда удается ощутить зернистость. Взрослых вшей выявить труднее, так как они мельче головных и платяных, полупрозрачны и малоактивны. Однако они иногда все же передвигаются по телу или переносятся на другие участки кожи предметами, поэтому следует проверять, нет ли гнид на волосах подмышечных областей, бедер, других участков тела, бороды и ресниц. Кроме того, фтириаз иногда сопутствует другим передающимся половым путем инфекциям.

Лечение. Наложение на 10 мин какого-либо препарата пиретрина обычно эффективно. Через 7–10 дней обработку повторяют. Пользуются также шампунем с линданом, который наносят на 10 мин. Крем и лосьон с линданом для лечения фтириаза использовать перестали. При фтириазе ресниц на них накладывают вазелин 3–5 раз в сутки на протяжении 8–10 дней. Менее безопасный, но эффективный метод — наложение 0,25% физостигминовой мази 2 раза в сутки на протяжении 3 дней. Одежду, нижнее и постельное белье, полотенца стирают в горячей воде или подвергают сухой чистке, так как на них могут быть волосы с гнидами.



Рис. 378.2. Жизнеспособная гнида на волосе

Сыпь купальщиков. Возникает приблизительно через 12 ч после купания в морской воде преимущественно на участках кожи, покрытых купальным костюмом. Она представляет собой резко зудящие воспалительные папулы. Заболевание встречается на побережье Флориды и Карибского моря. Высыпания могут включать также пустулы, везикулы и уртикарные бляшки и бывают особенно выражены у людей, длительно не снимавших купальных костюмов после пребывания в воде. Высыпания могут сопровождаться симптомами общего характера — утомляемостью, недомоганием, лихорадкой, ознобом, тошнотой, головной болью. По данным одного крупного исследования, у детей до 16 лет сыпь купальщиков сопровождается лихорадкой приблизительно в 40% случаев. Сыпь и зуд держатся 1–2 нед. Гистологически элементы сыпи представляют собой поверхностные и глубокие периваскулярные и интерстициальные инфильтраты, содержащие лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы. Сыпь купальщиков — это аллергическая реакция на яд личинок наперстковой медузы (*Linuche unguicuhta*). Лечат ее в основном симптоматическими средствами. Иногда зуд удается снять только сильнодействующими кортикостероидами для местного применения.

Литература

Burkhart C. Fomite transmission with head lice: A continuing controversy. Lancet 2003; 361: 99–100.

Chew A. L., Bashir S. J., Maibach H. I. Treatment of head lice. Lancet 2000; 356: 523–4. *Gladstone H. B., Darmstadt G. L.* Crusted scabies in an immunocompetent child treated with ivermectin. Pediatr Dermatol 2000; 17: 146.

Hipolito R. B., Mallorca F. G., Zuniga-Macaraig et al. Head lice infestation: single drug versus combination therapy with one percent permethrin and trimethoprim/sulfamethoxazole. Pediatrics 2001; 107: e30.

Keoki Williams L., Reichert A., MacKenzie W. R. et al. Lice, nits, and school policy. Pediatrics 2001; 107: 1011–4.

Lucky A. W., Sayers P., Argus J. D. et al. Avian mite bites acquired from a new source — pet geibus. Arch Dermatol 2001; 137: 167–70.

Meinking T. L., Entzel P., Villar M. E. et al. Comparative efficacy of treatments for pediculosis capitis infestations. Arch Dermatol 2001; 137: 287–92.

Meinking T. L., Taplin D., Hermida J. L. et al. The treatment of scabies with ivermectin. N Engl J Med 1995; 333: 26.

Peterson C., Eichenfield V. Scabies. Pediatr Ann 1996; 25: 97.
Roberts R. Head lice. N Engl J Med 2002; 346: 1645–50.

Глава 379
Угри

Обыкновенные угри

Угри, в частности черные (комедоны), наблюдаются приблизительно у 80% подростков.

Патогенез. Обыкновенные угри локализуются в волосяных фолликулах и прилегающих к ним крупных многодольчатых сальных железах, секрет которых поступает в каналы волосяных фолликулов. Первоначальные изменения, *комедоны*, представляют собой выстланные эпителием расширения волосяных фолликулов, наполненные слоистыми роговыми массами, кожным салом и бактериями. Черные точки при так называемых черных (открытых) угрях — пробки в зияющих устьях волосяных фолликулов. Черные угри осложняются воспалением значительно реже белых (закрытых), имеющих очень узкие устья. Воспалительные папулы и узлы развиваются при разрыве эпителиальной выстилки комедонов, выбросе их содержимого в дерму и последующей нейтрофильной инфильтрации. При поверхностной воспалительной реакции возникает папула или пустула, при более глубокой (в дерме) — узел. Нагноение, а иногда и гигантоклеточная реакция на кератин и волос приводят вследствие разжижения воспалительного детрита к образованию в узле наполненной жидким содержимым полости. Однако такое образование не является истинной кистой.

Основные патогенетические звенья угрей: 1) нарушение кератинизации фолликулярного эпителия, приводящее к закупорке устьев фолликулов ороговевшими клетками; 2) избыточная продукция кожного сала сальными железами; 3) рост в просветах фолликулов *Propionibacterium acnes;* 4) воспалительная реакция. У подростков сальные железы увеличиваются и образование кожного сала усиливается вследствие повышения уровня андрогенов, главным образом, надпочечниковой природы. Черные угри, особенно на носу и вокруг него, — часто первый признак полового созревания. Распространенность и тяжесть угрей соответствуют степени полового созревания и интенсивности продукции кожного сала. Появление угрей у детей препубертатного возраста (7–10 лет) зависит от количества восковых эфиров в составе кожного жира и уровня в сыворотке дегидроэпиандростерона сульфата, который секретируется в основном надпочечниками. Однако его уровень нередко оказывается при угрях нормальным. Их возникновение объясняется стимулирующем действием на выработку кожного сала продуктов его метаболизации 5α-редуктазой в волосяных фолликулах, сосочках дермы и сальных железах, обладающих более высокой андрогенной активностью, в частности 5α-дигидротестостерона. 25–50% девушек, страдающих угрями, в том числе относительно легкой, папулопустулезной их формой, отмечают обострение заболевания приблизительно за 1 нед. до очередной менструации. Патогенез этого феномена неясен.

Только что образовавшееся кожное сало представляет собой смесь триглицеридов, эфиров воска, сквалена и стерольных эфиров. Бактерии, составляющие нормальную флору фолликулов, вырабатывают липазы, гидролизирующие триглицериды кожного сала до среднецепочечных жирных кислот (C8–C14), могущих провоцировать воспалительную реакцию. Само по себе кожное сало представляет собой благоприятную для развития бактерий среду. В устьях фолликулов обитает три типа бактерий: анаэробные дифтероиды (*P. acnes*), коагулазаотрицательный *Staphylococcus epidermidis* и диморфные дрожжи *Pityrosporum ovale*. Все эти микроорганизмы вырабатывают липолитические ферменты, но наиболее активную роль в расщеплении триглицеридов до свободных жирных кислот играет *P. acnes*. Возможно, бактериальные протеазы, гиалуроидазы и гидролазы вызывают образование биологически активных внеклеточных веществ, повышающих проницаемость фолликулярного эпителия. Хемотаксические факторы, образуемые бактериями фолликулярной микрофлоры, привлекают нейтрофилы и моноциты. Лизосомные ферменты нейтрофилов, выделяемые нейтрофилами в процессе фагоцитирования бактерий, вызывают дальнейшее нарушение целости фолликулярного эпителия и усиление воспалительной реакции.

Клинические проявления. Выделяют четыре основных типа обыкновенных угрей: черные (открытые), белые (закрытые), папулезные и пустулезные, кистозно-узловые. В каждом случае преобладает какой-либо один или несколько типов

угрей. При легчайшей форме, наиболее распространенной в начале пубертатного периода, высыпания ограничиваются комедонами на носу и вокруг него. Угри могут локализоваться не только на лице, но и на груди, верхней части спины, в дельтовидной области. Преимущественная локализация угрей, особенно белых, на лбу нередко бывает связана с длительным употреблением жирной помады для волос. Обильная угревая сыпь на туловище наблюдается в основном у юношей. После заживления угрей нередко остается преходящие эритема и поствоспалительная пигментация. Частота образования втянутых, атрофических или гипертрофических рубцов зависит от тяжести, глубины и длительности процесса. Диагностика угрей обычно трудностей не вызывает, хотя в отдельных случаях возникает необходимость дифференцировать их с плоскими бородавками, фолликулитом, более редкими, чем обыкновенные, типами угрей.

Лечение. Данных, указывающих на то, что раннее лечение, кроме применения изотретиноина, влияет на состояние угревой сыпи, нет. Задача терапии — предупредить развитие тяжелой формы и образование рубцов. Ее приходится продолжать до спонтанного стихания высыпаний. Терапевтическая тактика должна быть индивидуальной. Она преследует цель предотвратить образование микрокамедонов, уменьшая фолликулярный гиперкератоз, образование кожного сала и гидролиз триглицеридов до свободных жирных кислот и подавляя размножение *P. acnes* в устьях фолликулов. Для достижения достаточного эффекта необходимо по крайней мере 4–8 нед. (бокс 379.1). Важна психологическая поддержка, так как обезображивающее высыпание угрей очень удручает подростков.

Однако врач должен хорошо понимать, что эмоциональная реакция не всегда соответствует тяжести угрей. Учитывая особую озабоченность своей внешностью, свойственную подросткам, лечить необходимо даже легкие формы в начале пубертатного периода, так как это помогает больным повысить самооценку.

Питание. Данных о том, что определенные пищевые продукты вызывают вспышки угревой сыпи, немного. Если больной сам указывает на подобную связь, провоцирующий продукт надо исключить, однако безосновательные пищевые запреты не оправданы.

Климат. По-видимому, климатические условия влияют на течение угревой сыпи. Как правило, летом она стихает, а зимой обостряется. Однако ее стихание летом можно отчасти объяснить отсутствием психологического напряжения и утомления, связанного с учебой. Эти факторы во многих случаях способствуют обострениям угревой сыпи. Причина этого феномена неясна. Возможно, в его основе выброс глюкокортикоидов надпочечниками.

◆ **Бокс 379.1.** Общепринятое лечение угрей

Черные угри
Третиноин местно, адапален или тазаротен (накладывают ежедневно)
Салициловая кислота
Азелаиновая кислота
Легкая папулопустулезная форма
Бензоилпероксид
Гели с бензоилпероксидом и клиндамицином или эритромицином
Доксициклин или миноциклин 75–100 мг 2 раза в день + ретиноиды местно
Тяжелая папулопустулезная или узловая форма
Доксициклин или миноциклин внутрь + ретиноиды местно
Изотретиноин 1 мг/кг/сут

Webster G. F. Acne vulgaris. Br Med J 2002; 325: 475–8.

Способы очистки кожи. Обычное умывание с мылом удаляет с поверхности кожи липиды и делает ее менее жирной на вид, однако поверхностные липиды, по-видимому, в возникновении угрей роли не играют. Действие умывания с мылом ограничивается подсушиванием кожи и слущиванием поверхностного слоя эпидермиса. Для него пригодно почти любое нераздражающее мыло и вяжущие вещества. Частое умывание может оказывать неблагоприятное действие, так как вызывает раздражение кожи и образование трещин. Средства для умывания, содержащие абразивные добавки и кератолитики (сера, резорцин, салициловая кислота), на время удаляют кожное сало с поверхности кожи. Они оказывают легкое подсушивающее и отшелушивающее действие и несколько уменьшают образование угрей, но не предупреждают формирования микрокомедонов. Препараты, содержащие этиловый спирт или гексахлорофен, по-видимому, при угревой сыпи неэффективны, так как бактерии на поверхности кожи роли в ее патогенезе не играют. Следует прекратить использование жирных косметических препаратов для кожи и волос, так как они утяжеляют течение существующих угрей и вызывают дальнейшую закупорку устьев фол-

ликулов. Разминание и выдавливание угрей вызывает их разрыв и провоцирует воспалительную реакцию.

Местное лечение. При черных и папулопустулезных угрях наиболее эффективны гели бензоилпероксида, ретиноевая кислота, адапален и антибактериальные препараты местно. *Бензоилпероксид* — органический пероксид окислительного действия, который оказывает подсушивающее и отшелушивающее действие, подавляет гидролиз триглицеридов и образование свободных жирных кислот, оказывает бактерицидное действие на *P. acnes*, освобождает устья фолликулов от пробок благодаря слущиванию их эпидермиса. В продаже он имеется в виде гелей с концентрацией 2,5; 5 и 10% и лосьонов, отпускаемых без рецепта врача, с концентрацией 5 и 10%. Гели бензоилпероксида накладывают тонким слоем первые 2–3 нед. через день, затем, убедившись в переносимости, ежедневно. Побочное действие в виде простого или аллергического контактного дерматита наблюдается в 1% случаев. При сопутствующем атопическом дерматите или чувствительной коже лучше использовать водный гель, который обладает меньшим раздражающим свойством, чем спиртовой. Лосьоны менее эффективны, чем гели.

Третиноин (*ретин-А*), производное ретиноевой кислоты — самое эффективное средство лечения черных угрей. Препарат влияет на кератинизацию в устьях сальных желез, ускоряя превращение эпидермальных клеток, уменьшает сцепление ороговевших клеток и таким образом элиминирует кератиновые пробки. Побочное действие включает эритему и шелушение, особенно в начале лечения. Нередко в этот период наблюдается также усиление пустулезных высыпаний вследствие разрыва микрокомедонов, которого можно избежать предшествующим применением бензоилпероксида на протяжении 2–3 нед. Третиноин накладывают 1 раз в день, через 30 мин после умывания в виде той лекарственной формы, которая лучше переносится, последовательно переходя от меньшей концентрации к большей. (В продаже имеются 0,025, 0,05 и 0,1% крем, 0,01 и 0,025% гель, 0,05% раствор.) Обычно начинают с 0,025% крема и последовательно переходят к более высокой концентрации до достижения эффекта, избегая раздражающего действия. Максимального эффекта следует ожидать лишь через 3–6 мес. Препарат оказывает фотосенсибилизирующее действие. При его применении необходимо защищать кожу от солнечного света. Тазаротен, ацетилированное производное ретиноевой кислоты, в виде 0,1% геля более эффективен при невоспалительных угрях и не менее эффективен при воспалительных, чем 0,025% третиноин, и равен по эффективности 0,1% гелю адапалена. Эритему, жжение, зуд и шелушение третиноин вызывает чаще, чем другие препараты для местного применения.

Адапален (*дифферин гель*), дериват нафтоевой кислоты, обладает комедонолитическим и противовоспалительным свойствами. Его 0,1% гель эффективней 0,025% геля третиноина и оказывает менее выраженное побочное действие.

Из *антибактериальных препаратов* местно при угрях применяют клиндамицин и эритромицин, накладывая их 1–2 раза в день. Это менее эффективно, чем прием антибактериальных препаратов внутрь или местное применение бензоилпероксида, но помогает подавить рост *P. acnes*. Местное применение антибактериальных препаратов более действенно в сочетании с бензилпероксидом и третиноином. Иногда местная терапия эритромицином или клиндамицином приводит к появлению устойчивых к ним штаммов бактерии. *Азелановая кислота* (крем азелекс) обладает антибактериальным и кератолитическим свойствами. В виде 20% крема она не менее эффективна, чем 0,05% крем третиноина.

Благоприятное действие любого местного лечения отмечается лишь через 4–8 нед. Любой из перечисленных препаратов можно применять изолированно, но более действенно их совместное применение. Широко и успешно применяется, например, такое сочетание, как гель бензоилпероксида утром и третиноин на ночь.

Системная терапия. При неэффективности или плохой переносимости местного лечения, при среднетяжелых и тяжелых папулопустулезных или узловато-кистозных угрях, склонности к образованию рубцов назначают *антибиотики* — тетрациклин или его производные внутрь. Подавляя активность бактериальных липаз, тетрациклины снижают концентрацию свободных жирных кислот, уменьшают количество бактерий, в первую очередь *P. acnes*, в фолликулах, ослабляют хемотаксис нейтрофилов и перифолликулярную воспалительную реакцию. Тетрациклин, миноциклин и доксициклин уменьшают образование гранулем, вероятно, за счет подавления активности протеин-

киназы С, важного передатчика сигналов клеточных мембран. У подростков используют в первую очередь тетрациклин в дозе 1 г/сут за 2 приема по крайней мере в течение 6 нед. с последующим снижением дозы до минимальной действующей, лучше в сочетании с бензоилпероксидом или третиноином (но не антибактериальными препаратами) местно. Пища, в частности молоко, препараты железа, гидроксид алюминия и соли кальция и магния препятствуют всасыванию тетрациклина, поэтому принимать его надо за 1 ч до или через 2 ч после еды. Побочное действие тетрациклина включает влагалищный кандидоз, к которому особенно предрасполагает одновременное применение пероральных контрацептивов, раздражение ЖКТ, фототоксические реакции, в том числе онихолиз и коричневое окрашивание ногтей, изъязвления пищевода, а также подавление роста костей у плода, прокрашивание растущих зубов, из-за чего он противопоказан беременным и детям до 9 лет. Следует учитывать, что он ослабляет действие пероральных контрацептивов. Вместо тетрациклина используют эритромицин, миноциклин, доксициклин, клиндамицин, иногда триметоприм/сульфаметоксазол. Осложнением длительной системной антибактериальной терапии может стать тяжелый, плохо поддающийся лечению фолликулит вследствие избыточного роста грамотрицательных бактерий, в частности *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При угрях, не поддающихся антибактериальной терапии, в сочетании с гормональным расстройством у девушек, которым не показан изотретиноин, применяют *гормональную терапию*. Эффективно сочетание антиандрогена (ципротерона ацетата или спиронолактона) на 5–15-й день менструального цикла и значительно снижающего активность сальных желез синтетического эстрогена этинилэстрадиола в составе перорального контрацептива на 5–26-й день. FDA в качестве средств для лечения угрей одобрено два пероральных контрацептива. Исследуется возможность местного применения антиандрогенов, исключающего риск системного побочного действия.

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, аккутан) показан при среднетяжелых и тяжелых кистозно-узловых угрях, не поддающихся обычному лечению или рецидивирующих вскоре после нескольких ее курсов, при оставляющих рубцы формах угрей, таких как шаровидные или молниеносные, и при тяжелой эмоциональной реакции на угри. Изотретиноин используют в дозе около 0,5–1,0 мг/кг/сут. Мальчикам относительно раннего возраста и при преобладающей локализации высыпаний на туловище приходится назначать дозы, близкие к максимальным. В большинстве случаев требуется применять препарат не менее 4 мес. В США как стандартная расценивается продолжительность курса 16–20 нед. Излечения после одного курса удается достичь приблизительно в 30% случаев. В 35% для поддержания ремиссии приходится продолжать обычную местную терапию или применение антибактериальных препаратов внутрь. В 25% случаев возникает рецидив, требующий повторного курса изотретиноина. При суточной дозе менее 0,5 мг/кг и курсовой менее 120 мг/кг отсутствие эффекта и рецидивы наблюдаются значительно чаще. Если ремиссию не удается поддержать 2 мес. после первого курса изотретиноина, показан повторный курс. Изотретиноин за 1 мес. снижает образование кожного сала на 80%, превращая структурные единицы сальных желез в зачатки, снижает количество *P. acnes*, уменьшает роговые пробки в устьях фолликулов, ослабляет хемотаксис нейтрофилов и воспалительную реакцию. Изотретиноин не влияет на функцию половых желез и надпочечников, но значительно снижает образование 5α-дигидротестостерона в коже.

Изотретиноин оказывает многообразное побочное действие. Это *сильный тератоген, поэтому абсолютно противопоказан беременным*. При лечении изотретиноином и 1 мес. после него необходимы контрацепция 2–3 методами и ежемесячный тест на беременность. Данные относительно незапланированной беременности имеются в регистрационной системе производителя (S.M.A.R.T — System to Manage Accutane Related Teratogenicity). Они доказывают необходимость тщательного контроля врачом проведения тестов на беременность при назначении изотретиноина. К числу его побочных действий относятся хейлит, ксероз, рецидивирующее носовое кровотечение, блефарит и конъюнктивит. Нередко повышается уровень триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, что требует исключения заболеваний печени и гиперлипидемии до назначения изотретионина и контроля через 4 нед. после лечения. Относительно редкие, но значительные проявления побочного действия — артралгия, миалгия, депрессия, изреженность волос, паронихии, фотосенсибилизация, образование пи-

огенных гранулем, заселение кожи *Staphylococcus aureus*, приводящее к импетиго, инфекционному дерматиту, фолликулиту волосистой части головы. Изредка после двух и более курсов изотретионина возникает гиперостоз остистых отростков позвонков. Совместно тетрациклин и изотретионин не применяют, так как оба препарата способны вызывать повышение ВЧД, что особенно сказывается при совместном применении. Хотя достоверная связь между применением изотретионина и депрессией и/или самоубийствами не доказана, подобное предположение требует оценки психического здоровья пациентов до назначения препарата и контроля во время лечения.

Хирургическое лечение. Введение кортикостероидов средней силы действия в низкой концентрации (3 мг/мл) с помощью иглы калибра 30 и туберкулинового шприца в отдельные болезненные кистозно-узловые угри ускоряет их разрешение. Дермабразия для смягчения косметического дефекта показана только после стихания активного процесса.

Угри, индуцированные лекарственными средствами

В пубертатном и постпубертатном возрасте системная кортикостероидная терапия или местное применение сильнодействующих кортикостероидов нередко сопровождается образованием так называемых стероидных угрей — однотипного фолликулита на лице, шее и груди (рис. 379.1, *А*), плечах, верхней части спины, руках, изредка на волосистой части головы. Они появляются приблизительно через 2 нед. от начала терапии. Стероидные угри представляют собой обильное одновременное высыпание мелких эритематозных папул и пустул. Позднее иногда появляются комедоны. Кистозно-узловые угри и рубцы образуются редко. Иногда высыпания сопровождаются зудом. Кортикостероиды вызывают очаговую дегенерацию фолликулярного эпителия, провоцирующую местную нейтрофильную воспалительную реакцию. До отмены кортикостероидов угри относительно слабо уступают лечению. Некоторое благоприятное действие оказывает местное применение третиноина и бензоилпероксида. При тяжелом течении угрей в препубертатном возрасте необходимо обследование для исключения эндокринных расстройств, в частности врожденной гиперплазии коры надпочечников. Исследования функции коры надпочечников см. т. 2, гл. 167.

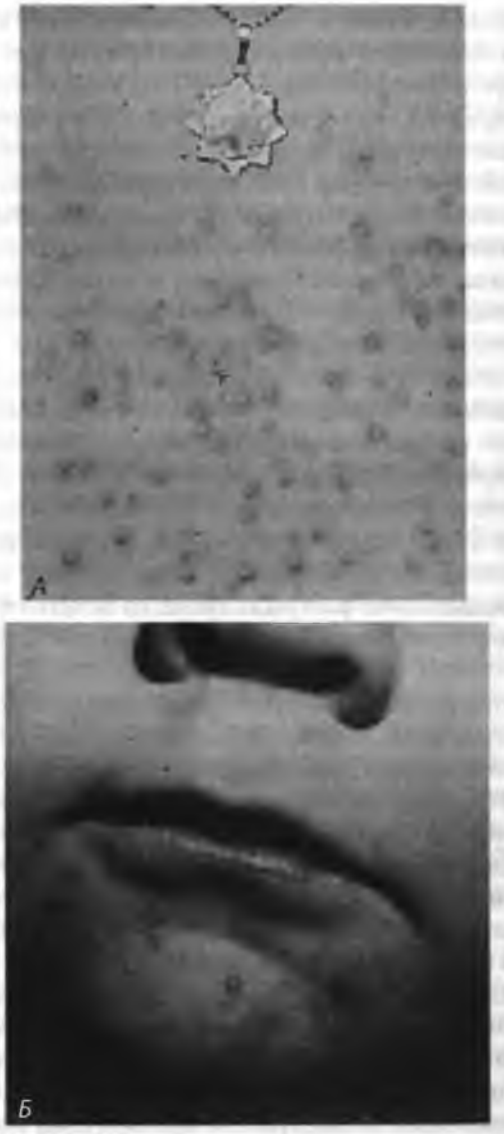


Рис. 379.1. Мономорфные папулы при стероидных угрях (*А*). Угри у грудного ребенка (*Б*)

Угревидные высыпания у чувствительных лиц могут вызывать и другие препараты: изониазид, фенитоин, фенобарбитал, триметадион, карбонат лития, андрогены (анаболические стероиды), витамин B_{12}.

Галогеновые угри

Галогеновые угри вызывают лекарственные средства, содержащие йодиды или бромиды, реже —

большие дозы йодсодержащих витаминно-минеральных добавок и продуктов так называемого здорового питания. Подобные угри часто сопровождаются выраженной воспалительной реакцией. Для их устранения обычно достаточно исключения провоцирующего агента и местного лечения.

Хлорные угри

Хлорные угри возникают при попадании на кожу, вдыхании или заглатывании галогенизированных ароматических углеводородов, в том числе полигалогенизированных бифенилов, нафталенов (например, Halowax — компоненты консервантов древесины и некоторых других материалов) и диоксинов. Обычно поражение ограничивается черными угрями. Воспалительные элементы возникают редко, но могут включать не только папулы и пустулы, но и узлы и кисты, которые заживают с образованием атрофических и гипертрофических рубцов. Высыпания, как правило, располагаются на лице, за ушами, на шее, в подмышечных впадинах, на половых органах и груди. Кожа носа обычно остается от них свободной. При массивном контакте обнаруживаются также гепатит, порфирия, буллезный фотодерматоз на открытых участках кожи, гиперпигментация, гипертрихоз, гипергидроз ладоней и подошв. Ретиноиды внутрь и местно при хлорных угрях эффективны, бензоилпероксид и антибактериальные препараты, как правило, нет.

Угри новорожденных

Хотя бы единичные комедоны на первом месяце жизни обнаруживаются приблизительно у 20% детей. Преобладают закрытые комедоны на лбу и щеках (см. рис. 379.1, *Б*). Иногда наблюдаются открытые комедоны и папулопустулы. Причина угрей новорожденных неизвестна. По-видимому, их образование связано с переходом через плаценту гормонов матери, повышенной активностью надпочечников новорожденного и повышенной чувствительностью рецепторов структур кожи к андрогенам. Угри новорожденных возникают также вследствие перехода через плаценту препаратов лития и гидантоина. За несколько месяцев гипертрофированные сальные железы и угри претерпевают спонтанную инволюцию. При желании ускорить этот процесс с успехом применяют третиноин и/или бензоилпероксид местно.

Угри грудных детей

Угри грудных детей обычно проявляются в возрасте 3–6 мес., у мальчиков чаще, чем у девочек. Они обильны, полиморфны, сопровождаются тяжелой воспалительной реакцией и держатся дольше, чем угри новорожденных. Преобладают открытые и закрытые комедоны на лице, часто возникают папулы и пустулы, но иногда бывают и кистозно-узловые угри. В 10–15% случаев после разрешения высыпаний остаются втянутые рубцы. Угри могут исчезнуть относительно быстро или держаться много месяцев, но к 3 годам они, как правило, исчезают. Местное применение геля бензоилпероксида и третиноина обычно приводит к исчезновению высыпаний за несколько недель. Иногда требуется эритромицин внутрь. Часто в анамнезе имеются указания на угревую сыпь у одного или обоих родителей. Угри грудных детей — фактор риска тяжелых угрей в подростковом возрасте. При неподдающихся лечению угрях грудных детей необходимо обследование для выявления источника гиперандрогенемии (вирилизирующая опухоль, врожденная гиперплазия коры надпочечников).

Тропические угри

В тропическом климате встречается тяжелая форма угрей, обусловленная, по-видимому, высокой температурой и влажностью воздуха. Увлажнение устьев фолликулов усугубляет их окклюзию. Нередко тропические угри возникают у лиц, страдавших в подростковом возрасте угрями, впоследствии стихшими. Высыпания располагаются главным образом на спине, груди, ягодицах и бедрах и представляют собой, в основном, нагнаивающиеся папулы и узлы. Часто угри осложняются вторичной инфекцией, вызванной *S. aureus*. Без устранения климатических факторов тропические угри лечению не поддаются.

Сливные угри (acne conglobata)

Сливные угри — хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание кожи, в основном у мужчин, у белых чаще, чем у афроамериканцев, начинаются в подростковом возрасте. Обычно им предшествуют обыкновенные угри. Среди элементов преобладают узлы, которые часто представляют собой образования смешанного типа с множественными комедонами, папулами, пустулами, узлами,

кистами, подкожным абсцессом, расслоением подкожной клетчатки с формированием множественных свищей. Характерно образование грубых рубцов. На лице высыпания относительно скудные, кроме груди и спины поражаются ягодицы, живот, бедра, руки. Воспалительный процесс сопровождается общими симптомами и анемией. В гнойных элементах обнаруживаются коагулазаположительные стафилококки и β-гемолитические стрептококки, но ведущей роли в патогенезе сливных угрей они, по-видимому, не играют. Иногда сливные угри сочетаются с гнойным гидраденитом и расслаивающей флегмоной апоневроза надчерепной мышцы (триада окклюзии фолликулов) и осложняются эрозивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом. Эндокринологические исследования патологии не выявляют. Общепринятая терапия, как правило, неэффективна. Для подавления резко выраженного воспаления назначают кортикостероиды или сульфаниламиды внутрь. В некоторых случаях наиболее эффективен изотретиноин, но в начале лечения он иногда вызывает обострение. Целесообразно до его применения начать кортикостероидную терапию.

Молниеносные угри (острые фебрильные язвенные угри)

Молниеносные угри наблюдаются у мальчиков-подростков и характеризуются внезапным появлением резко воспаленных болезненных изъязвляющихся образований, сходных с угрями, на спине и груди. Молниеносные угри отличает склонность к образованию крупных узлов, превращающихся в мокнущие, некротические, покрытые корками язвенные бляшки, заживающие с образованием рубцов. Лицо часто остается свободным от высыпаний. В большинстве случаев молниеносным угрям предшествуют легкие папулопустулезные или узловые. Часто высыпания сопровождаются симптомами общего характера — лихорадкой, слабостью, артралгией, миалгией, похудением, лейкоцитозом. Посевы крови роста не дают. Иногда развивается узловатая эритема на голенях. Возможны также остеолитические изменения ключиц, грудины и эпифизарных зон роста. После заживления пораженные кости выглядят нормальными или слегка склерозированными и утолщенными. Миалгия, артралгия и лихорадка устраняются салицилатами. Начинают лечение кортикостероидами (преднизон в дозе 1 мг/кг). Приблизительно через 1 нед. добавляют изотретиноин (0,5 мг/кг), который продолжают до стихания воспалительных явлений, обычно 3–4 мес. Если изотретиноин применять нельзя, с успехом используют дапсон. Кортикостероид отменяют постепенно, за 6 нед. Антибактериальная терапия показана только при вторичной инфекции. Молниеносные угри встречаются в более молодом возрасте, чем сливные, возникают более остро, чаще сопровождаются общими симптомами, изъязвлением и образованием корок, но реже имеют множественные комедоны и располагаются на лице.

Литература

Brown S., Shalita A. Acne vulgaris. Lancet 1998; 351: 1871.

Cunliffe W. J., Baron S. E., Coulson L. H. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. Br J Dermatol 2001; 145: 463–6.

Karvonen S. L. Acne fulminans: Report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 572.

Lucky A. W., Biro F. M., Simbartl L. A. et al. Predictions of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: Results of a five-year longitudinal study. J Pediatr 1997; 130: 30.

Medical Letter: Is Accutane really dangerous? Med Ltr 2002; 44: 82.

Medical Letter: Tazarotene (Tazorac) for acne. Med Ltr 2002: 44: 52.

Sidbury R., Paller A. S. The diagnosis and management of acne. Pediatr Ann 2000; 29: 17.

Webster G. F. Acne vulgaris. Br Med J 2002; 325: 475–8.

Глава 380
Опухоли кожи

См. гл. 361 и т. 4, гл. 598.

Эпидермоидная киста (эпидермальная инклюзионная киста). Это четко очерченный, плотный, подвижный узел, покрытый кожей обычного цвета, в центре которого часто имеется ямка или точечное углубление — расширенное устье волосяного фолликула, закупоренное пробкой. Эпидермоидные кисты располагаются большей частью на лице, шее, груди или верхней части спины. Они периодически воспаляются и осложняются вторичной инфекцией, особенно если им сопутству-

ют обыкновенные угри. Оболочка кисты может разорваться, что сопровождается воспалительной реакцией дермы. Эта оболочка — производное воронки фолликула. Киста содержит слоистые роговые массы или имеет сыровидное содержимое. Эпидермоидные кисты возникают вследствие закупорки устья волосяного фолликула, внедрения эпидермальных клеток в дерму при травме или из покоящихся эпидермальных клеток. Множественные эпидермоидные кисты — одно из проявлений *синдрома Гарднера* и *синдрома невоидной базальноклеточной карциномы*. Кисты иссекают целиком, особенно при их рецидивирующей инфекции. При нагноении кисту вскрывают, дренируют, тампонируют и назначают больному антибактериальный препарат, активный в отношении *Staphylococcus aureus*. После стихания воспаления кисту удаляют.

Милиум. Это жемчужно-белые или желтоватые плотные субэпидермальные кератиновые кисты диаметром 1–2 мм. Милиум у новорожденных описаны в гл. 367. Вторичные милиум образуются при субэпидермальных буллезных дерматозах, хронической атрофии кожи, вызванной кортикостероидами, после лечения 5-фторурацилом или дермабразии. Они представляют собой ретенционные кисты вследствие избыточной пролиферации поврежденного эпителия и гистологически от первичных милиум неотличимы. При буллезных дерматозах милиум обычно возникают из эккриновых потовых желез, но могут исходить из волосяных фолликулов, протоков сальных желез или эпидермиса. Милиум отличаются от эпидермоидных кист малым размером.

Волосяная (трихолеммная киста). Клинически она неотличима от эпидермоидной кисты и представляет собой гладкий, плотный, подвижный узел, в основном на волосистой части головы, иногда на лице, шее или туловище. Волосяные кисты нередко воспаляются, иногда нагнаиваются и вскрываются. Оболочка кисты состоит из эпителиальных клеток с нечетко выраженными межклеточными перемычками. Во внешнем слое оболочки клетки располагаются частоколом, чего не наблюдается у эпидермоидных кист. Зернистый слой отсутствует. Содержимое кисты — эозинофильная кератиновая масса, имеющая в 25% случаев очаги кальцификации. Склонность к образованию волосяных кист наследуется аутосомно-доминанатно. Обычно возникает не менее двух кист. При синдроме Гарднера множественные волосяные и эпидермоидные кисты, десмоиды, фиброма, липома и остеома сопутствуют полипозу или аденокарциноме толстой кишки. Волосяные кисты легко вылущиваются из дермы.

Пиломатриксома. Доброкачественная опухоль, представляющая собой одиночный плотный узел диаметром 3–30 мм глубоко в дерме или в подкожной клетчатке, обычно покрытый неизмененным эпидермисом. Однако при поверхностном расположении опухоли покрывающая ее кожа имеет синюшно-красный цвет. Быстрое увеличение пиломатриксомы связано с воспалением или кровоизлиянием. Иногда они приводят к прорыву эпидермиса. При сочетании дистрофической миотонии с пиломатриксомами они обычно имеют наследственную природу и их бывает несколько. В целом пиломатриксома не является наследственным заболеванием. Гистологически опухоль представляет собой островки эпителиальных клеток с неровными границами, окруженные клеточной стромой. В 75% пиломатриксом имеются кальцификаты. Причинами пиломатриксом бывают также мутации гена β-катенина.

Трихоэпителиома. Гладкая округлая папула диаметром 2–8 мм, покрытая эпидермисом обычного цвета, является производным незрелых волосяных фолликулов. Единичная трихоэпителиома возникает на лице в детском или молодом возрасте. Множественные трихоэпителиомы (*аденоидные кистозные эпителиомы*) наследуются аутосомно-доминантно, появляются в детстве или пубертатном возрасте, число их постепенно увеличивается. Локализуются они в носогубных складках, на лбу, носу и верхней губе, иногда — на волосистой части головы, шее, верхней части тела. Эти доброкачественные опухоли представляют кисты с роговым содержимым, состоящим из кератинового центра в окружении базофильных клеток в железистой сетке. Трихоэпителиомы иссекают хирургическим путем.

Эруптивные кисты пушковых волосяных фолликулов. Это не вызывающие неприятных ощущений мягкие фолликулярные папулы диаметром 1–3 мм, не отличающиеся по цвету от нормальной кожи, на груди, иногда покрытые корками или имеющие пупковидные вдавления. Аномальные фолликулы пушковых волос закупориваются на уровне воронки. Их проксимальные части, растягиваясь, образуют выстланные эпителием ретенционные кисты, обычно стойкие, но иногда спонтанно исчезающие.

Множественная стеатома. Обычно проявляется в подростковом или молодом возрасте многочисленными кистозными узлами разной плотности диаметром от нескольких миллиметров до 3 см, плотно припаянных к подлежащей коже, при аспирации которых можно получить маслянистое или сыровидное содержимое. Излюбленная локализация стеатом — грудина, подмышечные впадины, руки, мошонка. Складчатые стенки кист не имеют зернистого слоя и лежат непосредственно на толстом гомогенном эозинофильном роговом слое. Часто в стенках кист видны уплощенные дольки сальных желез, а в содержимом — пушковые волосы.

Сирингома. Доброкачественная опухоль, которая проявляется множественными мелкими мягкими папулами, желтовато-коричневыми или не отличающимися по цвету от нормальной кожи на лице, особенно вокруг глаз. Кроме того, сирингомы могут располагаться на лобке, в подмышечных впадинах и вокруг пупка. Они обычно возникают в периоде полового созревания, чаще у девочек. Эруптивные сирингомы (эруптивные гидраденомы) появляются в детском или подростковом возрасте в виде одновременного высыпания на передней поверхности туловища. Сирингомы представляют собой только косметический дефект. Обычно они слишком многочисленны для удаления. При единичных образованиях оно возможно.

Младенческие фибромы пальцев. Плотные гладкие эритематозные или не отличающиеся по цвету от нормальной кожи узлы на тыльной или боковой поверхности дистальных фаланг пальцев рук и ног. Более чем в 80% случаев опухоли имеются уже при рождении или появляются на первом году жизни. Они бывают одиночными или множественными, иногда «целующимися» (на большом и каком-то из противостоящих ему пальцев). Как правило, неприятных ощущений они не причиняют, но иногда приводят к сгибательной контрактуре пальцев. По клинической картине младенческие фибромы трудно отличить от других фибром, лейомиомы, ангиофибромы, приобретенной фиброкератомы пальца, добавочного пальца или слизистой кисты. Гистологический диагноз подтверждается присутствием большого количества веретенообразных фибробластов, содержащих мелкие интенсивно окрашенные круглые эозинофильные включения в цитоплазме, состоящие из микронитей актина. Предполагается вирусная природа опухоли. После простого иссечения, по опубликованным данным, она в 75% случаев рецидивирует. Поскольку инфантильные фибромы пальцев не рецидивируют и к 2–3-летнему возрасту рассасываются спонтанно, рекомендуется выжидательная тактика. Немедленное полное иссечение показано только при нарушении подвижности пальцев и сгибательной контрактуре.

Дерматофиброма (гистиоцитома). Доброкачественная опухоль кожи, которая имеет вид узла на ножке или широком основании либо плоского образования диаметром 0,5–10 мм, обычно четко очерченная и плотная (в отдельных случаях — мягкая). Кожа над ней, как правило, гиперпигментированная, реже блестящая или ороговевшая. При сжатии опухоли на ее поверхности образуются ямки. Чаще всего дерматофиброма образуется на конечностях. Жалоб, кроме зуда в отдельных случаях, она не вызывает. Состоит из фибробластов, незрелого и зрелого коллагена, капилляров и гистиоцитов в разных пропорциях, образующих в дерме узел с нечеткими границами. Причины образования дерматофибромы неизвестны. По-видимому, фиброплазия возникает в ответ на травму, например укус насекомого, или фолликулит. Дифференциальный диагноз включает эпидермоидную кисту, ювенильную ксантогранулему, гипертрофический рубец и нейрофиброму. Дерматофиброму иссекают или от вмешательства воздерживаются в зависимости от желаний ребенка и родителей. Опухоль может существовать неопределенно долго, но иногда рассасывается спонтанно.

Ювенильная ксантогранулема. Представляет собой плотные куполообразные папулы или узлы желтого, розового или оранжевого цвета диаметром от нескольких миллиметров до 4 см. Обычно они обнаруживаются уже при рождении или возникают в первые месяцы жизни. Иногда, однако, они возникают в старшем детском и даже зрелом возрасте. У белых они встречаются в 10 раз чаще, чем у афроамериканцев. Излюбленная локализация — волосистая часть головы, лицо, верхняя часть туловища, где она может располагаться в виде отдельных узлов или обильных высыпаний. Узлы могут образоваться и на слизистой оболочке полости рта. Гистологически зрелая ювенильная ксантогранулема представляет собой инфильтрацию дермы гистиоцитами, нагруженными липидами в сочетании с воспалительными клетками и гигантскими клетками Тутона. Внешне ювенильные

ксантогранулемы напоминают папулы или узлы пигментной крапивницы, дерматофибромы или ксантомы при гиперлипопротеидемии, но отличаются от них по гистологической картине.

Других отклонений от нормы у больных, как правило, не обнаруживается. Уровень липидов в сыворотке крови бывает нормальным. В 20% случаев ювенильным ксантогранулемам сопутствуют пятна цвета кофе с молоком. Иногда ксантогранулематозные инфильтраты образуются в структурах глаз, что сопровождается глаукомой, гифемой (кровоизлияние в переднюю камеру глаза), увеитом, гетерохромией радужки, иритом, внезапно возникшим экзофтальмом. Поражение глаз наиболее вероятно у детей до 2 лет, при множественных ксантогранулемах и их расположении вокруг глаз. По-видимому, существуют связь между ювенильной ксантогранулемой, нейрофиброматозом и лейкозом у детей, особенно с ювенильным хроническим миелолейкозом. Большинство ювенильных ксантогранулем в первые годы жизни спонтанно рассасывается, поэтому удалять их нет необходимости. После них остается гиперпигментация и атрофия, но без образования рубцов.

Липома. Доброкачественное скопление подкожной жировой ткани на туловище, шее, плечах или бедрах, мягкое, легко сжимаемое, дольчатое, поддающееся смещению относительно покрывающей его кожи. Иногда, например при синдроме Гарднера, липомы бывают множественными. В некоторых случаях липома осложняется атрофией, кальцификацией, разжижением или ксантоматозными изменениями. Липома состоит из нормальных жировых клеток, окруженных тонкой соединительнотканной капсулой. Как правило, ее удаляют из косметических соображений. Множественные липомы, не отличающиеся по гистологическому строению от единичной, наблюдаются при *семейном липоматозе* — аутосомно-доминантном наследственном расстройстве, которое проявляется на 3-м десятилетии жизни. Липомы при нем возникают не только под кожей, но и в брюшной полости и в толще мышц. *Врожденный липоматоз* проявляется в первые месяцы жизни большими скоплениями подкожной жировой ткани на груди, распространяющимися в толщу мышц. Врожденный липоматоз может быть компонентом синдрома Протея. *Ангиолипомы* обычно проявляются множественными болезненными подкожными узлами на руках и туловище.

Базальноклеточный рак кожи. У детей встречается редко, в основном при состояниях, предрасполагающих к нему: синдроме невоидной клеточной эпителиомы, пигментной ксеродерме, невусе сальных желез Ядассона, отравлении мышьяком, воздействии ионизирующего излучения. Опухоль имеет вид жемчужно-розовой гладкой папулы с телеангиэктазией, которая, постепенно увеличиваясь, начинает кровоточить или изъязвляется. Излюбленная локализация — лицо, волосистая часть головы и верхняя часть спины. Дифференциальный диагноз включает пиогенную гранулему, невоклеточный невус, эпидермоидную кисту, закрытый комедон, дерматофиброму, опухоли придатков кожи. В зависимости от локализации и сопутствующих заболеваний успешно применяют простое иссечение или иссечение электроножом и выскабливание. При рецидиве опухоли, ее диаметре свыше 2 см, расположении в сложных анатомических областях (таких, как средняя часть лица или ушная раковина) или особой злокачественности по гистологическим данным необходимо иссечение с гистологическим контролем по Моксу (Mohs).

Синдром невоидной клеточной эпителиомы (синдром базальноклеточного невуса, синдром Горлина). Аутосомно-доминантный наследственный синдром, связанный с геном на хромосоме 9 (9q22.3). Этот ген-супрессор опухолевого роста — часть системы передачи запрещающих сигналов, играющих важную роль в определении пути развития эмбриона и судьбы клеток ряда его структур. Мутация этого гена вызывает нарушение регуляции нескольких генов, участвующих в органогенезе и канцерогенезе. Соответственно синдром включает широкий спектр дефектов кожи, глаз, ЦНС, эндокринной системы, кистей. Ведущие симптомы — рано возникающий базальноклеточный рак кожи и кисты челюстей. В 20% случаев этого синдрома базальноклеточный рак кожи возникает в возрасте до 19 лет. Как правило, в возрасте от подросткового до 35 лет опухоль множественная с разным количеством узлов, отличающихся по размерам и цвету, который трудно отличить от ряда других поражений кожи. Излюбленная локализация — периорбитальная область, нос, щеки, верхняя губа, но узлы могут располагаться и на туловище и конечностях, в том числе на закрытых участках кожи. Узлы кровоточат, изъязвляются, покрываются корками, могут сопровождаться инфильтративным ростом. Сопутствующие изменения кожи включают

мелкие милиум, эпидермальные кисты, нарушения пигментации, гирсутизм, ямки на ладонях и подошвах.

Синдром сопровождается характерной лицевой дизморфией — выступание височно-теменных областей и надбровных дуг, широкая переносица, гипертелоризм или дистопия внутренних углов глаз, прогнатизм. В большинстве случаев наблюдаются одонтогенные кератиновые кисты челюстей. Эти кисты диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров нарушают развитие зубов, вызывают боль и отек челюстей, деформацию лица, разрушение костей, патологические переломы, образование свищей с гнойным отделяемым. В $^2/_3$ случаев имеются костные дефекты — аномалия ребер, spina bifida (позвоночная расщелина), кифосколиоз, короткие пястные кости; приблизительно в $^1/_4$ случаев — аномалии глаз (катаракта, глаукома, колобома, косоглазие, слепота). У мальчиков иногда наблюдается гипогонадизм с отсутствием яичек или крипторхизмом. Описаны также пороки развития почек. Поражения ЦНС включают кальцификаты в серпе головного мозга, судорожные припадки, умственную отсталость, частичную агенезию головного мозга, гидроцефалию, нейросенсорную глухоту. У больных повышена частота медуллобластомы, адамантиномы полости рта, фибросаркомы челюсти, тератомы, цистаденомы, фибромы сердца и яичников.

Лечение требует участия многих специалистов в зависимости от клинических проявлений в каждом отдельном случае. Лучевую терапию базальноклеточного рака не применяют. В большинстве случаев он имеет доброкачественное течение, с другой стороны, зачастую его удаление невозможно. При агрессивном росте и расположении в центральной части лица удалять его необходимо немедленно. В некоторых случаях прием ретиноидов внутрь предотвращает появление новых узлов. Показано генетическое консультирование.

Синдром слизистой невромы (синдром Сиппла). Синдром наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется астеническим или марфаноподобным телосложением со сколиозом, воронкообразной грудью, полой стопой и мышечной гипотонией. Толстые выпяченные губы и объемные мягкие ткани лица имитируют акромегалию. Множественные фибромы или нейрофибромы слизистой оболочки выглядят как розовые узлы на ножках или широком основании на передней трети языка, уздечках губ, слизистой оболочке щек, конъюнктиве. Часто им сопутствуют аномалия глаз и ганглионейрофибромы кишечника с рецидивирующим поносом. У больных повышена частота медуллярного рака щитовидной железы, которому сопутствует высокий уровень кальцитонина, феохромоцитома и гиперпаратиреоз, поэтому необходимо периодическое обследование для исключения сопутствующих злокачественных опухолей.

Литература

Chan E. F., Gat U., McNiff J. M. et al. A common skin tumor is caused by activating mutations in beta catenin. Nat Genet 1999; 21: 410.

Chang M. W., Frieden I. J., Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: A survey of current practice and assessment of risk. J Am Acad Dermatol 1996: 34: 445.

Kimonis U. E., Goldstein A. M., Pastakia B. et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997; 69: 299.

Oro A. E., Higgins K. M., Ku Z. et al. Basal cell carcinomas in mice expressing sonic hedgehog. Science 1997; 276: 817.

Rotte J. J., de Vaan G. A., Koopman R. J. Juvenile xanthogranuloma and acute leukemia: A case report. Med Pediatr Oncol 1994; 23: 57.

Wicking C., Bale A. E. Molecular basis of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Curr Opin Pediatr 1997; 9: 630.

Глава 381
Дерматозы, связанные с расстройством питания

Энтеропатический акродерматит. Редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, связанное с невозможностью всасывания цинка в кишечнике. Оно обычно проявляется в первые месяцы жизни, часто после перевода на искусственное вскармливание. Симметричные везикулярные и буллезные высыпания, экзема, сухость, шелушение, псориазиформные изменения кожи локализуются вокруг рта и заднего прохода, на кистях, щеках, локтях, коленях (рис. 381.1). Волосы часто имеют своеобразный красноватый цвет. Характерна выраженная в разной степени алопеция. Проявления со стороны глаз включают светобоязнь,



Рис. 381.1. Псориазиформные изменения на лице при дерматите, обусловленном дефицитом цинка (*А*). Проявления того же дерматита на стопах с вторичной дистрофией ногтей (*Б*)

конъюнктивит, блефарит, дистрофию роговицы, заметную в свете щелевой лампы. Наблюдаются постоянный понос, стоматит, глоссит, паронихии, дистрофия ногтей, задержка роста, раздражительность, медленное заживление ран, склонность к бактериальным инфекциям и кандидозу. Нарушена функция лимфоцитов и элиминация свободных радикалов. Без лечения заболевание течет хронически, стихая и обостряясь или, чаще, неуклонно прогрессируя. В относительно легких случаях — только задержка роста и развития.

Диагноз ставится на основании характерного сочетания симптомов и низкого уровня цинка в сыворотке крови. Гистологическая картина неспецифична — паракератоз и бледность верхнего слоя эпидермиса. Широкий спектр проявлений заболевания обусловлен участием цинксодержащих ферментов во многих процессах метаболизма, в том числе в обмене меди, белков, незаменимых жирных кислот и простагландинов.

Лечение подразумевает назначение соли цинка внутрь. Оптимальные суточные дозы колеблются от 50 мг сульфата, ацетата или глюконата цинка для грудных детей до 150 мг для детей старшего возраста. Дозу подбирают индивидуально под контролем уровня цинка в сыворотке крови. Дотация цинка приводит к быстрому исчезновению всех симптомов. Синдром, сходный с энтеропатическим акродерматитом, описан при вторичном дефиците цинка вследствие длительного полного парентерального питания без дотации цинка и при синдроме хронической мальабсорбции. Картина, сходная с энтеропатическим акродерматитом, описана также у детей на естественном вскармливании при низком содержании цинка в молоке, при болезни кленового сиропа (валинолейцинурия), органических ацидуриях, метилмалоновой ацидемии, дефиците биотинидазы, дефиците незаменимых жирных кислот, тяжелом белковом голодании (квашиоркор), муковисцидозе.

Дефицит незаменимых жирных кислот. Вызывает генерализованный дерматит с образованием утолщенных шелушащихся эритематозных бляшек. Подобный дерматит наблюдали в экспериментах на животных, получавших обезжиренную пищу. У людей он встречается при тяжелом стойком нарушении всасывания, например при синдроме короткой кишки, при полном исключении жиров из питания или при полном парентеральном питании без применения жировых эмульсий. В крови обнаруживают низкий уровень линолевой и арахидоновой кислот и присутствие аномального метаболита — эйкозатриеновой кислоты. Клиническая картина, кроме описанного выше дерматита, включает алопецию, тромбоцитопению, задержку физического развития. Роговой слой эпидермиса покрывается микротрещинами, вследствие чего нарушается ее барьерная функция и увеличивается скрытая потеря воды. Местное применение линолевой кислоты, которая содержится в семенах подсолнечника и подсолнечном масле, вызывает клиническое улучшение и уменьшает нарушения биохимических процессов в коже. Основное средство лечения — нормализация питания.

Квашиоркор. Тяжелая недостаточность белков и незаменимых аминокислот при адекватной калорийности питания — заболевание, которое наблюдается после отлучения детей раннего возраста от

груди и перевода на питание кукурузой, рисом или бобами (см. т. 4, п. 384.2). Оно сопровождается на ранней стадии эритемой, которая в легких случаях у детей со светлой кожей переходит в нежное шелушение вдоль естественных линий натяжения на голенях, наружной поверхности бедер и спине. У детей с темной кожей ранние изменения кожи включают бледность вокруг рта, депигментацию и пурпурные бляшки. В далеко зашедших случаях появляются четко очерченные, слегка приподнятые пурпурные бляшки с восковой поверхностью, особенно на промежности, прилежащей части ягодиц и бедер и местах, подвергающихся давлению, — локтях, коленях, лодыжках, туловище. В тяжелых случаях возникают эрозии и линейные трещины. Открытые участки кожи, например стопы и тыльная поверхность кистей, страдают относительно меньше. Ногти становятся тонкими и мягкими, волосы — редкими, тонкими и депигментированными. Иногда на них наблюдается чередование окрашенных и обесцвеченных полос, отражающее чередование периодов адекватного питания и белкового голодания. Изменения кожи напоминают таковые при энтеропатическом акродерматите. Часто имеет место дефицит цинка. Местное применение его солей ускоряет устранение поражения кожи при квашиоркоре.

Муковисцидоз (см. т. 4, гл. 503). Муковисцидоз в 5–10% случаев сопровождается белково-энергетическим истощением, обычно без высыпаний. Иногда они появляются в возрасте около 6 мес. в виде шелушащихся эритематозных папул, которые за 1–3 мес. превращаются в крупные бляшки с выраженным шелушением. Высыпания локализуются преимущественно вокруг рта, на промежности и конечностях, больше — на нижних. Наблюдается алопеция. Слизистая оболочка и ногти не поражаются.

Пеллагра (см. т. 4, п. 386.5). Проявляется отеком, эритемой и жжением на открытых участках кожи (лоб, лицо, шея, тыльная сторона кистей и стоп, предплечья). Свойственные пеллагре изменения кожи провоцируются ожогом, давлением, трением, воспалением. На лице высыпания часто имеют форму бабочки, а на шее — так называемого воротника Касаля. Возникают пузыри и шелушение. Кожа утолщается, становится сухой, грубой, гиперпигментированной, покрывается трещинами. Обычно поражения кожи осложняются тяжелой вторичной инфекцией. Пеллагра — результат недостаточного поступления с пищей или нарушения всасывания ниацина (никотиновая кислота) и/или триптофана. Кроме того, пеллагра может развиться при лечении изониазидом, 6-меркаптопурином или 5-фторурацилом. Лечение заключается в дотации никотинамида и защите от воздействия солнечного света.

Цинга — дефицит аскорбиновой кислоты (витамина С) (см. т. 4, п. 386.9). Цинга первоначально проявляется фолликулярным гиперкератозом и свертыванием в кольца волос на руках, спине, ягодицах, ногах. Возникают перифолликулярная эритема и кровоизлияния, захватывающие все более обширные участки кожи, особенно на ногах, гиперемия и отечность десен, стоматит, поднадкостничные гематомы. Лучшее доказательство правильности клинического диагноза цинги — улучшение при пробном лечении витамином С.

Дефицит витамина А (см. т. 4, п. 386.1). Проявляется прежде всего ухудшением сумеречного зрения. Изменения кожи включают ксероз, гиперкератоз и гиперплазию эпидермиса, особенно в устьях фолликулов и сальных желез. В тяжелых случаях возникает выраженное шелушение.

Литература

Darmstadt G. L. The skin and nutritional disorders in the newborn. Eur J Pediatr Dermatol 1998; 8: 221.

Darmstadt G. L., Mao-Qiang M., Saha S. K. et al. Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries. Acta Paediatr 2002; 91: 1.

Darmstadt G. L., Schmidt C. P., Wechsler D. S. et al. Dermatitis as a presenting sign of cystic fibrosis. Arch Dermatol 1992; 128: 1358.

Hansen A. E., Wiese H. F., Boelsche A. N. et al. Role of linoleic acid in infant nutrition. Pediatrics 1963; 31: 171.

Hansen R. C., Lemen R., Revsin B. Cystic fibrosis manifesting with acrodermatitis enteropathica-like eruption. Arch Dermatol 1983; 119: 51.

Hendricks W. M. Pellagra and pellagra-like dermatoses: Etiology, differential diagnosis, dermatopathology, and treatment. Semin Dermatol 1991; 10: 282.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

α_1-Антитрипсина дефицит 1053
α-Адренергические средства
  побочные эффекты 159
  при аллергических заболеваниях 159
β-Адренергические средства
  длительно действующие при астме 187
  побочные эффекты 160
  при аллергических заболеваниях 160
  при астме 183
  при обострениях бронхиальной астмы 189
  при осложнениях бронхиальной астмы 189
β-Лактамные антибиотики, побочные эффекты 211

A
Acanthamoeba spp., вызванный менингоэнцефалит 819
Acanthosis nigricans
  заболевания эпидермиса 1034
Aeromonas spp. 466
AID, мутации кодирующего гена и аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM 62
Anaplasma phagocytophilum 589, 601
Angiostrongylus cantonensis 891
Angiostrongylus costaricensis 892
Artemis недостаточность при тяжелом комбинированном иммунодефиците 70

B
B-лимфоциты
  в крови пуповины 55
  дефекты 57, 58
    артрит сопутствующий 289
    диагностика 44
    комбинированные с дефектами Т-клеток 67, 69
    лечение 64
    наследственные 56
    пренатальная диагностика 56
    и NK-клетки 54
    и Т-лимфоциты 54
    и ревматические заболевания 225
    созревание и дифференцировка: постнатальные 55
    созревание и дифференцировка: пренатальные 51, 52
    функции 54
Bacteroides fragilis 509, 512
Balamuthia spp., вызванный менингоэнцефалит 819
Bartonella, вызванная бактериемия 492
Bartonella, вызванный эндокардит 492
Bartonella bacilliformis, вызываемые инфекции 486
Bartonella henselae, вызываемые инфекции
  бактериальный ангиоматоз 492
  бактериальный пелиоз 492
  фелиноз 488
Bartonella quintana, вызываемые инфекции
  бактериальный ангиоматоз 492
  бактериальный пелиоз 492
  окопная лихорадка 491
Bartonella spp. 486, 487
BK-вирус 785
Bordetella bronchiseptica 422
Bordetella parapertussis 422
Bordetella pertussis 422
  выделение культуры 425
  особенности 422, 423
Borrelia burgdorferi
  выделение культуры 568
  особенности, *см.* Лайма болезнь
  передача 565
Borrelia dugesti 563
Borrelia hermsii 563
Borrelia recurrentis 562
Brugia, вызываемые заболевания 891
Brugia malayi 888
Brugia timori 888

Burkholderia cepacia, вызываемые заболевания 474
Burkholderia mallei 474
Burkholderia pseudomallei 474
Burkholderia spp., вызываемые инфекции 469

C
С-реактивный белок, роль в активации комплемента 114, 115
C1-ингибитор (C1 INH) 116
  недостаточность 119, 121
C1q, недостаточность 118, 119
C1rs, недостаточность 118, 119
C2, недостаточность 118, 119, 120
C3
  активация 114, 115, 116
  недостаточность 118, 119, 120
C3-конвертаза 115
C3b-инактиватор 116
C4-связывающий белок 115, 116
  недостаточность 119, 121
C5, недостаточность 118, 119
C6, недостаточность 118, 119
C7, недостаточность 118, 119
C8, недостаточность 118, 119
C9, недостаточность 119, 120
Campylobacter, вызываемые заболевания 456, 457
  бактериемия 458
  гастроэнтерит 458
  местные внекишечные инфекции 459
  перинатальные инфекции 459
Candida albicans 610, 613
Candida glabrata 610, 612, 613, 614
Candida guilliermondii 613
Candida krusei 610, 612, 613, 614
Candida lusitaniae 610, 613, 614
Candida parapsilosis 610, 613
Candida tropicalis 610, 613
CATCH22 синдром 65
CD-антигены 45, 48
CD20, антитела при трансплантации костного мозга 139
CD33, антитела при трансплантации костного мозга 139
CD4-лимфоциты
  и ВИЧ-инфекция 799, 802, 803
  и иммунизация 914
  нормальное количество 109
CD40, мутации гена и аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM 63
CD40 (CD154), мутации гена лиганда и X-сцепленный синдром гиперпродукции IgM 61
CD45 недостаточность при тяжелом комбинированном иммунодефиците 70
CD59 недостаточность 121
CD8-лимфопения 67
CD8-лимфоциты
  и ВИЧ-инфекция 800
  нормальное количество 109
Chlamydia pneumoniae 578
Chlamydia psittaci 578, 585
Chlamydia trachomatis 578
  вызываемые инфекции 581
    венерическая лимфогранулема 585
Clonorchis sinensis 901
Clostridium botulinum 494, 495, 496, 497, 498
Clostridium difficile 506
Clostridium perfringens 511
Clostridium septicum 511
Clostridium tetani 500
Corynebacterium diphtheriae 380
Corynebacterium minutissimum, вызванная эритразма 1083
Coxiella burnetii 589, 606
CREST-синдром 264

D
Diphyllobothrium latum 905
Dipylidium caninum 905
Dirofilaria immitis 891
Dirofilaria repens 890
Dirofilaria tenuis 890
DQA1*0501, ювенильный дерматомиозит ассоциированный 256
DTaP вакцина 386, 428
DTP вакцина 386
DT вакцина 386

E
ECHO-вирусы, вызываемые инфекции 669, *см.* Энтеровирусные инфекции
Ehrlichia chaffeensis 589, 601
Ehrlichia ewingii 589, 601
ELISA на IgA метод, диагностика токсоплазмоза 869
ELISA с методом двойного сэндвича, диагностика токсоплазмоза 869
Entamoeba spp., вызванные инфекции 822
Enterobius vermicularis, вызываемые инфекции 884, 885
Enterococcus spp., *см.* Энтерококки
Epidermophyton, вызываемые инфекции кожи 1089
Escherichia coli 445
  диареегенные: диагностика 450
  диареегенные: характеристики и патогенез 446
  энтероадгезивные 447, 449, 450
  энтерогеморрагические 447, 448, 450
  энтероинвазивные 446, 448, 449
  энтеропатогенные 447, 448, 450
  энтеротоксигенные 446, 447, 449

F
Fasciola hepatica 900, 901
Fasciolopsis buski 902
Francisella tularensis 476
Fusobacterium 508, 509, 511

G
Giardia lamblia 825

H
H-антиген 430
Haemophilus influenzae
артрит гнойный 418
бактериемия 419
вызванные инфекции 413
в детских учреждениях 936, 937
генерализованные инфекции у новорожденных 419
диагностика 416
иммунизация 415, 416, 420
иммунизация: новорожденных 420
иммунизация: перед путешествиями 942, 943
конъюнктивит 420
менингит 417
особенности 413
отит средний 419
перикардит 419
пневмония 418
показания для изоляции 933
синусит 420
устойчивость к антибиотикам 415
флегмона 417
флегмона: век 418
флегмона: глазницы 418
химиопрофилактика 420
эпиглоттит острый 418
Heterophyes heterophyes 902
HLA, сочетания аллелей
системная красная волчанка ассоциированная 251
ювенильный ревматоидный артрит ассоциированный 235
HLA-B5, болезнь Бехчета ассоциированная 266
HLA-B51, болезнь Бехчета ассоциированная 266
HLA-B27
реактивный артрит ассоциированный 245
ювенильный анкилозирующий спондилит ассоциированный 244
HTLV-I-ассоциируемая миелопатия 817, 818
Hymenolepis nana/diminuta 905

I
Incontinentia pigmenti achromians 1000
Ixodes pacificus 565
Ixodes scapularis 565

J
Jak3 недостаточность при тяжелом комбинированном иммунодефиците 70
JC-вирус 785

L
LAMB синдром 994
Larva currens при стронгилоидозе 886
Larva migrans
висцеральная форма 895
глазная форма 895
кожная форма 882, 883
LEOPARD синдром 994
Listeria monocytogenes 387, 388
Loa loa 890

M
Malassezia furfur 1088, 1089
MEFV, ген периодической болезни 269
Microsporum, вызываемые инфекции кожи 1089
Mycobacterium abscessus 545, 547
Mycobacterium africanum 514, 517
Mycobacterium avium, комплекс 545, 546, 548, 549, 1087
при ВИЧ-инфекции 548, 803, 806
при ВИЧ-инфекции: профилактика 550, 815
Mycobacterium bovis 514, 517
Mycobacterium canetti 514
Mycobacterium chelonae 545, 546, 547, 549
Mycobacterium fortuitum, комплекс 545, 546, 1087
Mycobacterium haemophilum 545, 546
Mycobacterium intracellulare 545, 546
Mycobacterium kansasii 545, 546, 549, 1087
Mycobacterium leprae 539
Mycobacterium malmoense 545, 546, 549
Mycobacterium marinum 545, 546, 549, 1086
Mycobacterium microti 514
Mycobacterium scrofulaceum 545, 546, 549, 1087
Mycobacterium simiae 545
Mycobacterium szulgai 545, 546
Mycobacterium tuberculosis 514
выделение 514, 521
лекарственная устойчивость 516, 530
передача 517
характеристика 514
Mycobacterium ulcerans 545, 546, 547, 549, 1087
Mycobacterium xenopi 545, 546, 549
Mycoplasma fermentans 575
Mycoplasma genitalium 575
Mycoplasma hominis 575, 576, 577
Mycoplasma penetrans 575
Mycoplasma pneumoniae 571, 573

N
Naegleria spp., вызванный менингоэнцефалит 819
Nanophyetus salmincola 902
Necator americanus 880
Neisseria gonorrhoeae, *см.* Гонококковая инфекция
Neisseria meningitidis 398, *см.* Менингококковая инфекция
в детских учреждениях 933, 936, 938
Neorickettsia sennetsu 589, 601
NK-клетки
в крови пуповины 56
дефекты: наследственные 56

дефекты: пренатальная диагностика 56
и ревматические заболевания 225
определение количества 46
созревание 53
функции 55

O
O-антиген 430
Onchocerca volvulus 889
Orientia tsutsugamushi 589, 596

P
P56-lck, недостаточность 67
PAIR метод, в лечении гидатидного эхинококкоза 911
Paragonimus westermani 901
Peptostreptococcus spp. 509, 513
Plasmodium falciparum 707, 850, 851, 852, 855
Plasmodium malariae 300, 850. 852, 854
Plasmodium ovale 850, 852, 854
Plasmodium vivax 850, 852, 854
Plesiomonas shigelloides 468
Prevotella spp. 512
Pseudomonas aeruginosa, инфекции 470, 471
пневмония 472
при муковисцидозе 472
при нарушениях иммунитета 472
при ожогах и ранах 472
Pseudomonas spp. 469

R
Rac-2 недостаточность 93
RAG1 и RAG2 недостаточность при тяжелом комбинированном иммунодефиците 70
Rickettsia
Rickettsia africae 589, 594
Rickettsia akari 589, 595
Rickettsia australis 588
Rickettsia conorii 589, 594
Rickettsia felis 589, 598
Rickettsia honei 588
Rickettsia japonica 594
Rickettsia prowazekii 589, 598, 600
Rickettsia rickettsii 588, 589, 590, 592
Rickettsia sibirica 588, 594
Rickettsia typhi 589, 598

S
Sarcoptes scabiei 1102
SEA-синдром 244
Shigella spp. 442
Staphylococcus aureus 335
колонизация 336
метициллиноустойчивый штамм 340
передача 336
факторы вирулентности 335, 336, 337
Staphylococcus epidermidis 343
Stenotrophomonas spp. 469
Streptococcus agalactiae 367, *см.* Стрептококковые инфекции группы B
Streptococcus pneumoniae 346, *см.* Пневмококковая инфекция
Streptococcus spp. 351, 375
Streptozyme, набор для экспресс-диагностики ревматизма 363

T
T-зависимые антигены при иммунизации 914
T-клеточный лейкоз/лимфома 817, 818
T-клеточный лимфотропный вирус человека типа II 819
T-лимфотропный вирус человека 817
T-лимфоциты 45
активация 87
нарушения 66
при ювенильном ревматоидном артрите 236
в крови пуповины 55
дефекты: артрит сопутствующий 289
дифференцировка и развитие 144
и B-лимфоциты 54
и NK-клетки 54
и ревматические заболевания 224
нарушение комплекса рецептора 66
нарушения функции 65
врожденные 56
диагностика 45
комбинированные с дефектами B-лимфоцитов 67, 69
лечение 66, 75
пренатальная диагностика 56
трансплантация костного мозга 75
рецепторы, развитие 50, 51
снижение количества при трансплантации костного мозга 138
созревание и дифференцировка: постнатальные 55
созревание и дифференцировка: пренатальные 50
функции 54
T-независимые антигены при иммунизации 914
T-хелперы 50, 55
типа 1 144, 145, 150
типа 2 144, 145, 150
Taenia saginata 903, 904
Taenia solium 903, 906
Toxoplasma gondii 859
Treponema carateum 550, 558
Treponema pallidum
выявление 553
особенности 550
подвид *endemicum* 550, 558
реакция иммобилизация 554
Treponema pertenue 550
Trichinella spiralis 896
Trichomonas vaginalis 833

Trichophyton
вызываемые инфекции: кожи 1089
вызываемые инфекции: ногтей 1069
Trichuris trichiura 883
TSST-1-токсин 336

U
Ureaplasma urealyticum 575

V
Vibrio cholerae 452
Viscum album, *см.* Омела

W
Wuchereria bancrofti 888

X
X-сцепленная агаммаглобулинемия 57, 59
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 63
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 708
X-сцепленный синдром гиперпродукции IgM, обусловленный мутациями гена лиганда CD40 (CD154) 61
X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит 68
X-хромосомы, анализ пуповинной крови 57

Y
Yersinia enterocolitica 461
Yersinia pestis 464
Yersinia pseudotuberculosis 463
Yersinia spp. 461

А
Абакавир при ВИЧ-инфекции 811
Абдоминальный актиномикоз 392
Абсцесс
печени: амебный 823
туберкулезный метастатический 1086
Абциксимаб
в лечении болезни Кавасаки 276
Авидность, проба, диагностика токсоплазмоза 870
Агаммаглобулинемия X-сцепленная 57, 59
Агаровые среды
дифференциальные 294
селективные 293
Агглютинации иммуносорбента, метод, диагностика токсоплазмоза 869
Агглютинации метод 869
Агглютинация, реакция в диагностике африканского трипаносомоза 843
Агенты, применяемые при хирургических операциях, гиперчувствительность 212
Адапален, в лечении угрей 1110
Адгезивные перетяжки 971
Адгезии фактор 336
Аденовирусные инфекции 736
вызывающие гастроэнтериты 741
при ВИЧ-инфекции 804, 805
Аденовирусы кишечные 741
Аденозиндезаминазы недостаточность при тяжелом комбинированном иммунодефиците 69
Аденоидная кистозная эпителиома 1115
Адреналин
лечение обострений астмы 189
при анафилаксии 159, 205, 206
при крапивнице 203
Адренергические средства при аллергических заболеваниях 159
Азелаиновая кислота, лечение угрей 1110
Азеластин
при аллергических заболеваниях 160
при аллергическом рините 169
Азитромицин
при бабезиозе 859
при венерической лимфогранулеме 585
при гонококковой инфекции 412
при диарее путешественников 948
при интерстициальной пневмонии 735
при инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* 573
при коклюше 426
при криптоспороидиозе 831
при легионеллезе 486
при марсельской лихорадке 595
при негонококковом уретрите 577
при фелинозе 490
при хламидийных инфекциях 581, 582, 584
профилактически при ВИЧ-инфекции 550, 815
Азлоциллин при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* 473
Аквагенная крапивница 201
Акридиновым оранжевым окраска 291
Акрихин при лямблиозе 828
Акродерматит энтеропатический 1118, 1119
поражение ногтей 1068
Акроостеолиз при склеродермии 263
Акропустулез младенческий 969
Активации макрофагов синдром при ювенильном ревматоидном артрите 242
Активированный макрофаг 86
Активность комплемента (CH50) 117
Актиномикоз 391
абдоминальный 392
другие формы 393
женских половых органов 393
легочный 393
шейно-лицевой 392, 393
Актиномицеты 391
Алгидная малярия 856
Алисы в Стране чудес синдром при инфекционном мононуклеозе 712
Аллергены 143

Аллергическая поперечная складка 151, 168
Аллергическая энтеропатия 221
Аллергические круги под глазами 152, 169
Аллергический бронхолегочный аспергиллез 619
Аллергический васкулит 284
Аллергический контактный дерматит 1014, 1015
Аллергический конъюнктивит 217, 218
Аллергический проктоколит 221
Аллергический ринит 167
  диагностика 168
  клинические проявления 168
  круглогодичный 168
  лабораторные исследования 169
  лечение 159, 160, 161, 162, 163, 167, 169
  осложнения 170
  патогенез 168
  сезонный 168
  этиология 168
Аллергический энтероколит 221
Аллергический эозинофильный гастроэнтерит (гастроэнтероколит) 221
Аллергический эозинофильный эзофагит 221
Аллергическое поперхивание 151
Аллергия
  аллергены 143, 151, 197
  анамнез 151
  антигенпредставляющие клетки 145
  астма, связь 171
  всесезонная 151
  гистамин 145
  глазные заболевания 217, 218
  диагностика 151
    пробы *in vitro* 153, 156
    пробы *in vivo* 156
  иммуноглобулин Е (IgE) 146, 154, 156
  кожные пробы 156
  кожные проявления 958
  лечение
    адренергетические средства 159
    антагонисты рецепторов ИЛ-4 163
    антигистаминные средства 160, 161
    антитела к IgE 163
    антихолинергические средства 160
    введение ИЛ-12 164
    глюкокортикоиды 162
    десенсибилизация 164, *см.* Десенсибилизация
    лодоксамида трометамин 163
    модуляторы лейкотриенов 162
    оздоровление окружающей среды 157
    олопатадина гидрохлорид 163
    теофиллин 163
    фармакотерапия 159
    хромоны 161
  механизмы 147
  на вакцины 920, 921
  на вакцины: ведение документации 927
  на вакцины: компенсация вреда 928
  на грибы 159
  на грызунов 158
  на латекс: анафилактический шок 204
  на лекарства, *см.* Побочные эффекты лекарственных средств
  на лекарства: нейтропения 104, 105
  на насекомых 159, 214, 1101
  на перхоть животных 158
  на пылевых клещей 157
  на пыльцу 159
  на пыльцу: и пищевая аллергия 220
  на тараканов 159, 214
  немедленная реакция 147
  определение 143
  особенности 143
  пищевая 219, 220, 223
  пищевая
    анафилактический шок 204
    диффузный нейродермит 197, 221
    крапивница 222
    провокационные пробы 157, 222
  побочные реакции 208
  поздняя реакция 147
  при аспергиллезе 619
  проба с метахолином 157
  провокационные пробы 157
  радиоаллергосорбентный тест 155, 156
  сезонная 151
  сывороточная болезнь 207
  Т-хелперы 144, 145, 149, 150
  тучные клетки 146
  физикальное обследование 152
  эозинофилия 90, 146, 153
  эпидемиология, факторы роста заболеваемости 150
Аллергия 143
Аллоиммунная нейтропения новорожденных 105
Аллопуринол
  при лейшманиозе 840
Алопеция 1061, 1062
  гнездная 1063, 1064
  гнездная: поражение ногтей 1068
  при дерматофитии волосистой части головы) 1091
  телогеновая 1062
  токсическая 1062
  тракционная (краевая) 1062, 1063
  трихотилломания 1063
Альбендазол
  при анкилостомидозе 882
  при аскаридозе 879
  при кожной форме larva migrans 883
  при лоаозе 890
  при лямблиозе 828
  при микроспоридиозе 832
  при токсокарозе 896
  при трихинеллезе 897

при трихоцефалезе 884
при цистицеркозе 908
при энтеробиозе 885
при эхинококковых кистах 911
Альбинизм 997
глазной изолированный 997
тирозиназаотрицательный кожно-глазной 997
тирозиназаположительный 997
частичный 998
Альбутерол при коклюше 427
Альвеолит, экзогенный аллергический при аспергиллезе 619
Альвеолярные макрофаги 86
Альвеолярный эхинококкоз 909
Амантадин
в лечении гриппа 727, 728
профилактика гриппа 728, 729
Амастиготы
болезнь Шагаса 845
лейшманиоз 835, 838
Амбулаторные учреждения, проведение микробиологических исследований 294
Амебиаз 822
кишечный 823
печени 823
Амебный менингит, острый 819
Амебный менингоэнцефалит 819
гранулематозный 819
Амебома 823
Американский трипаносомоз 844
Амикацин
при нокардиозе 395
при туберкулезе 531, 533
Амилоидные бляшки при болезни Крейтцфельдта—Якоба 791
Амилоидоз 270
при периодической болезни 268, 271
при ювенильном ревматоидном артрите 270
Аминогликозиды при листериозе 390
Амоксициллин
побочные эффекты 211
при болезни Лайма 569
при брюшном тифе 440
при инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae* 415
при стрептококковых инфекциях 357
при урогенитальном хламидиозе 583
с клавулановой кислотой: при пневмококковой инфекции 349
с клавулановой кислотой: при стафилококковых инфекциях 340
Ампициллин
побочные эффекты 211
при брюшном тифе 439
при инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae* 415
при инфекциях, вызванных стрептококками группы В 371
при листериозе 390
при лихорадке у детей младше 3 месяцев 303
при сальмонеллезе 435
при шигеллезе 445
Ампициллиновая сыпь 709
Амплификации нуклеиновых кислот тесты
диагностика туберкулеза 514
диагностика урогенитального хламидиоза 582
Ампренавир при ВИЧ-инфекции 811
Амфотерицин В
при аспергиллезе 621, 622, 623
при бластомикозе 628
при гистоплазмозе 626
при эигомикозе 638
при кандидозе 610, 612, 613, 614, 615
при кокцидиоидозе 632
при криптококкозе 617
при лейшманиозе 840
при паракокцидиоидозе 634
при споротрихозе 636
Анагенная алопеция 1062
Анализ кала
при амебиазе 824
при анкилостомидозе 881, 882
при аскаридозе 879
при балантидиазе 829
при дифиллоботриозе 905
при изоспорозе 831
при криптоспоридиозе 830
при лямблиозе 827
при микроспоридиозе 832
при стронгилоидозе 887
при тениозе 904
при трихоцефалезе 883, 884
при циклоспорозе 832
Анализ крови
отбор проб 292
Анальгетики наркотические, гиперчувствительность 213
Анаплазмоз 601, 604
Анатоксин, для иммунизации 912, 913
Анафилактические реакции 204
желудочно-кишечного тракта 221
клинические проявления и диагностика 205
лабораторные исследования 205
лечение 205, 206
на пищевые продукты 204
патогенез 205
после физической нагрузки, связанные с приемом пищи 222
при иммунотерапии 165, 166
при ужалении перепончатокрылыми 215, 216
профилактика 206
этиология 204
Анафилактоидные реакции 205

Анаэробные бактерии, вызываемые инфекции 494
Ангидроз 1057
  невропатический 1057
  неясного механизма 1057
Ангидротическая эктодермальная дисплазия, *см.* Гипогидротическая эктодермальная дисплазия
Ангинозно-бубонная туляремия 478
Ангиография
  при аортоартериите 281
  при узелковом полиартериите 282
Ангиокератома 985
  Мибелли 985
  ограниченная 985
  туловища, диффузная 985
Ангиолипома 1117
Ангиоматоз бактериальный, вызванный *Bartonella quintana* 492
Ангиостронгилез
  кишечный 892
  церебральный 891
Ангулярный стоматит 1071
Аневризма
  коронарной артерии при болезни Кавасаки 274, 276
Анемические невусы 985
Анемия
  апластическая, показания к трансплантации костного мозга 124
  врожденная, показания к трансплантации костного мозга 131
  при аортоартериите Такаясу 281
  при СПИДе 807
  при ювенильном ревматоидном артрите 242
  сидеробластная 131
  Фанкони, показания к трансплантации костного мозга 129
Анестетики местные, гиперчувствительность 212
Анетодерма, *см.* Пятнистая атрофия
Анкилозирующий спондилит 244, 245, 246
Анкилостомидозы 880, 882
Анонихия 1067
Антибактериальные препараты
  лечение угрей 1110
  местное применение 965
Антибиотики
  β-лактамные, гиперчувствительность 211
  анаэробные инфекции, лечение 511
  бессимптомная бактериемия, лечение 304
  диарея, вызванная приемом 506
  менингококковая инфекция, лечение 402
  применение в детских учреждениях 938
  при лихорадке на фоне нейтропении 322, 323
  проба на чувствительность 294
  профилактическое применение
    интранатально (беременным) против стрептококков группы B 372, 373
    при дифтерии 384
    при инфекциях, вызванных *Haemophilius influenzae* 420
    при коклюше 426
    при ревматизме 365, 366
    при хронической гранулематозной болезни 100
    против хирургических инфекций 933, 934
  ревматическая атака, лечение 364
  септический шок, лечение 315
  устойчивость
    Haemophilus influenzae 415
    Mycobacterium tuberculosis 516
    Mycobacteruim tuberculosis 534
    стафилококков 340
    энтерококков 377, 378
  эпидемиология атопических болезней 150
Антибиотики, инфузия концентрированного раствора 331
Антиген(ы)
  вакцин, иммунный ответ 914
  при иммунизации: Т-зависимые 914
  при иммунизации: Т-независимые 914, 915
  протеина М 351
Антигенпредставляющие клетки 145
Антигены
  CD 45, 48
  главного комплекса гистосовместимости: и реакция отторжения трансплантата 133
  главного комплекса гистосовместимости: нарушение экспрессии 72
Антигистаминные средства
  классификация 160, 161
  побочные эффекты 161
  при аллергических заболеваниях 160
  при аллергическом конъюнктивите 218
  при аллергическом рините 169
  при диффузном нейродермите 198
  при крапивнице 203
Антикоагулянты
  при системной красной волчанке 254
Антилейкотриеновые средства, *см.* Модуляторы лейкотриенов
Антинуклеарные антитела
  при псориатическом артрите 246
  при ревматических болезнях 227
  при системной красной волчанке 251, 253, 254
  при ювенильном дерматомиозите 259
  при ювенильном ревматоидном артрите 235
  состояния при которых обнаруживаются 254
Антиретровирусные препараты
  назначение беременным 816
  назначение новорожденным 816
  побочные эффекты 811
  при ВИЧ-инфекции 809, 811
Антитела
  активация комплемента 114, 116
  антинуклеарные, *см.* Антинуклеарные антитела

антинуклеарные: при гранулематозе Вегенера 284
гетерофильные 710
к вирусу Эпштейна—Барр 708, 711
к капсульному полисахариду (PRP) 415
к нейтрофилам при иммунной нейтропении 105
определение титра 44
при трансплантации костного мозга 139
Антитела к IgE при аллергических заболеваниях 163
Антитимоцитарный иммуноглобулин при пересадке костного мозга 139
Антитоксин
ботулинический 499
для иммунизации 912, 913
противодифтерийный 384
Антихолинергические средства
при аллергических заболеваниях 160
при астме 183
Антропофильные дерматофиты 1090
Аорта, поражение при аортоартериите Такаясу 280
Аплазия кожи, врожденная 972, 973
битемпоральная 973
Апластическая анемия
показания к пересадке костного мозга 124
Апластический криз, вызванный парвовирусом B19 682
Апокриновые потовые железы 953, 1057
Арахис, аллергия 219, 220, 221, 222, 223
Аргентинская геморрагическая лихорадка 770, 772
Арлекина симптом, у новорожденных 968
Артериит
аортоартериит (болезнь Такаясу) 280
ювенильный преходящий 281
Артифициальный панникулит 1055
Артралгия 226
Артрит 226
гнойный, вызванный *Haemophilus influenzae* 418
мигрирующий при ревматической атаке 361
неревматический 287
постинфекционный 244, 247, 248
постстрептококковый 249
преходящий 249
при болезни Крона 245
при болезни Лайма 567
при болезни Мухи—Габерманна 288
при ветряной оспе 248
при геморрагическом васкулите 278
при гипертрофической остеоартропатии 288
при иммунодефиците 289
при краснухе 248
при муковисцидозе 289
при остром панкреатите 289
при перфорационном синовите 288
при рецидивирующем полихондрите 287, 288
при сахарном диабете 288
при свинке 248
при синдроме Свита 288
при эпидемическом паротите 656
при язвенном колите 245
псориатический 244, 245
реактивный, *см.* Реактивный артрит
реактивный: постстрептококковый 357
реактивный: при кампилобактерном энтерите 460
ревматоидный ювенильный, *см.* Ювенильный ревматоидный артрит
с дерматитом, после гепатита B 248
с энтезопатией 244, *см.* Ювенильный анкилозирующий спондилит
энтеровирусный 676
Артропатия
вызванная парвовирусом B19 682
Аскаридоз 878, 879
легочный 879
Аскомицин
при диффузном нейродермите 196
Аспергиллез 619
аллергический 619
аллергический: бронхолегочный 619
инвазивный
диссеминированный 621
отит 621
пневмония 621
синусит 622
кожи 622
костей 623
легких 621
неинвазивный 620
отомикоз 620
синусит 620
поражение глаз 622
поражение сердца 623
ЦНС 623
Аспергиллома
легких 621
придаточной пазухи 620
Аспирационная пневмония при ювенильном дерматомиозите 261
Аспирин
гиперчувствительность 213
при болезни Кавасаки 275
Аспириновая триада 170
Астматическая триада 172
Астма бронхиальная 170
аллергические заболевания, связь 171
аллергический ринит, связь 170
виды 172
внешняя среда 171
воспаление и гиперчувствительность дыхательных путей 173
гастроэзофагеальный рефлюкс 175, 180
генетика 171
диагностика 174
дифференциальная диагностика 175
заболеваемость и смертность, факторы риска 188

исследование дыхательных функций 176, 179
клинические проявления 174
кожные пробы 179
компьютерная томография 179
лабораторные исследования 176
лечение 179
β_2-адреностимуляторы 183
глюкокортикоиды: ингаляционная терапия 184, 185, 186
глюкокортикоиды: системная терапия 184, 186
длительно действующие ингаляционные β-адреностимуляторы 187
иммунотерапия 165, 166, 167
М-холиноблокаторы 183
модуляторы лейкотриенов 187
НПВС 184
обострений 188
обучение пациентов 191, 192
оценка и мониторинг 179
письменные рекомендации 192
принцип постепенности 181, 182
теофиллин 187
устранение действия неблагоприятных факторов окружающей среды 180
у грудных и маленьких детей 191
фармакотерапия 181, 182
быстродействующие средства 183
длительно действующие средства 183, 184
комбинированная 181
метод ингаляции 181
соблюдение режима 183
направление на консультацию 192
обострения
динамика 173
лечение 188
в домашних условиях 188
в клинике 189
в отделениях неотложной помощи 189
обструкция дыхательных путей 173
патогенез 173
пиковая объемная скорость выдоха, определение 177, 178
постоянная, факторы риска 172
при аспергиллезе 619
проба с физической нагрузкой 177
провокационные пробы с сужением бронхов 176
профилактика 192
рентгенография 179
синусит 175, 181
сопутствующие заболевания, лечение 180
спирометрия 176, 177
триада 170, 172
тяжесть заболевания: классификация и лечение 181, 182
тяжесть заболевания: усиливающие факторы, контроль 180
факторы, провоцирующие возникновение симптомов 174
физического усилия 177
эпидемиология 171
этиология 171, 172
Астровирусы 741
Атаксия-телеангиэктазия 74, 985
Ателектаза и уплотнения очаг при туберкулезе 517, 518, 521
Атипичная корь 641
Атипичные лимфоциты 113
Атипичные микобактерии 545
вызванные поражения кожи 1086
классификация 545
Атипичных родимых пятен синдром 987
Атоваквон
при бабезиозе 859
при малярии 854
при пневмоцистной пневмонии 877
профилактика малярии 949
Атопическая экзема, *см.* Диффузный нейродермит
Атопические заболевания
генетическая основа 148, 149
определение 143
эпидемиология 150
Атопический кератоконъюнктивит 217
Атропин
при астме 183
Атрофия кожи после кортикостероидной терапии 1043
Атрофия подкожной клетчатки, вызванная кортикостероидами 1052
Атрофия подкожной клетчатки при склеродермии 263
Ауксотипирование 406
Аурамином/родамином окраска 291
Аутоантитела при системной красной волчанке 250, 254
Аутоиммунная нейтропения 105
детская 105
новорожденных 106
Аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, педиатрическое 358
Аутологичный кожный тест 202
Аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM 62
Аутосомно-рецессивный синдром гиперпродукции IgM, обусловленный мутациями гена CD40 63
Аутосомно-рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит 69
Африканская лимфома Беркитта, и вирус Эпштейна—Барр 707
Африканский трипасомоноз 841
Афроамериканцы
астма у детей 172
Афтозный стоматит 270, 1071
Ацетаминофен при лихорадке 301
Ацикловир
при ветряной оспе 702

при герпетической инфекции 691, 694
при герпетической инфекции: устойчивость к ацикловиру 692
при опоясывающем лишае 702
Аэрофобия при бешенстве 781

Б

Бабезиоз 857
Базальная мембрана 952
Базальноклеточного невуса синдром 1117
Базальноклеточной невоидной карциномы синдром 1115
Базальноклеточный рак кожи 1117
Бактериальные инфекции
анаэробные 494
бактерии, часто вызывающие инфекции 511
вызванные бактериями *Clostridium* 494
вызванные различными бактериями 507
диагностика 510, 511
клинические проявления 508, 509
лечение 511
локализация 508, 509
вторичные при ветряной оспе 703
в детских учреждениях 936
грамотрицательные 398
кожи 1073
лабораторная диагностика 290, 291
лихорадка у детей младше 3 месяцев 302
после трансплантации органов 324, 325, 326, 327
у ВИЧ-инфицированных 803
Бактериальный ангиоматоз, вызванный *Bartonella quintana* 492
Бактериальный пелиоз печени, вызванный *Bartonella henselae* 492
Бактериемия
анаэробная 509
бессимптомная 303
вызванная *Bartonella* 492
вызванная *Campylobacter spp.* 458
вызванная *Haemophilus influenzae* 419
вызванная коагулазаотрицательными стафилококками 344
вызванная сальмонеллами 433, 434
вызванная стафилококками 338
и лихорадка 302, 303
катетерная 330
преходящая 311
при лихорадке у детей младше 3 месяцев 302
при сепсисе 311
Балантидиаз 828
Бамбуковые волосы 1066
Барабанные палочки, деформация пальцев 1069
Бартонеллез 487
Беджель 558
Безжелтушный лептоспироз 560
Безопасность при путешествиях за рубеж 940
Беквита—Видемана синдром 978
Беккера меланоз 992
Беклометазон при астме 183, 185
Белая окраска ногтей при циррозе печени 1068
Белки пищи, вызываемые аллергические расстройства 221
Белок PB2A, связывающий пенициллин 341
Белок синдрома Вискотта—Олдрича 73
Белопапулоидный врожденный буллезный эпидермолиз 1009
Белый лишай 1017
Белый поверхностный онихомикоз ногтей 1069
Бензнидазол при болезни Шагаса 848
Бензоилпероксид, лечение угрей 1110
Берардинелли—Сейпа синдром 1056
Беременные
ветряная оспа 696, 698, 699
ВИЧ-инфекция 798, 809, 816
иммунизация 920
листериоз 388
сифилис 554, 556
токсоплазмоз 860, 873
туберкулез 518, 537
Беркитта лимфома, эндемическая, и вирус Эпштейна—Барр 707
Беспигментный невус 991
Бессонница, фатальная семейная 787
Бехчета болезнь 266
Бехчета синдром, кожные проявления 960
Бешенство 779
иммунизация
перед путешествиями 945
постэкспозиционная 783, 784, 927
предэкспозиционная 785
сходные вирусы 780
Биопсия
кожи 954
легкого при пневмоцистной пневмонии 803
почек при системной красной волчанке 254
почек при системной красной волчанки 255
при лихорадке неясного генеза 310
при лямблиозе 827
при пневмоцистной пневмонии 877
при пятнистой лихорадке Скалистых гор 592
пункционная 954
Бирбека гранулы 951
Битионол при фасциолезе 901
Бластомикоз 627, 633
Бластомикозоподобная пиодермия 1080
Бласттрансформации лимфоцитов реакция, диагностика токсоплазмоза 871
Блестящий лишай 1032
Блоха—Сульцбергера синдром 995
Блума синдром 1025
Бляшка 954
Болевые синдромы костно-мышечные 285

Болезнь Аддисона
лентиго 994
Боливийская геморрагическая лихорадка 770, 772
Болтушки 963, 964
Боль
при рефлекторной симпатической дистрофии 286
Больничные инфекции 311
контроль 931
локализация 931
профилактика 931
факторы риска 930
этиология 930
Бонне—Дюшенна—Бланка синдром 978
Борнхольмская болезнь 673
Бородавки
вызванные папилломавирусной инфекцией 745
генитальные 746, 748
кожные 746, 1097
мозаичные 1097
обыкновенные 1097
перуанская бородавка 487
плоские 1097
подошвенные 1097
Бородавчатый туберкулез кожи 1085
Борьба с инфекциями
в медицинских учреждениях 930
при путешествиях за рубеж 940
Ботулизм 494, 497, 498
ингаляционный 495
младенческий 494, 497, 499
пищевой 495, 498
раневой 495, 498
Ботулинический антитоксин 499
Ботулинический токсин 494, 495, 499
Бо линии 1068
Брадикардия относительная 301
Бразильский бластомикоз 633
Брилла—Цинссера болезнь 589, 600
Бромгидроз 1059
Бронхиолит
вызванный вирусом парагриппа 730
вызванный респираторным синцитиальным вирусом 732
Бронхолегочный аллергический аспергиллез 619
Бронхопневмония микоплазменная 572, 573, 574
Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой 177
Бругиоз 888
Брутоновская агаммаглобулинемия 57, 59
Брутоновская тирозинкиназа (Btk) при Х-сцепленной агаммаглобулинемии 57, 59
Бруцеллез 480, 482
Брюшная полость, инфекции анаэробные 508, 509
Брюшной тиф 429, 436
иммунизация 441
иммунизация: перед путешествиями 946
Бубонная туляремия 477
Бубонная чума 464
Будесонид
побочные эффекты 186
при аллергическом рините 170
при астме 183, 185
Буллезная ихтиозиформная эритродермия, врожденная 1038
Буллезное импетиго 1074
Буллезный дистальный дактилит 1080
Буллезный пемфигоид 956, 1011
Буллезный эпидермолиз 1007
Dowling-Meara 1008
Вебера—Коккейна 1008
дистрофический: белопапулоидный Пазини 1009
дистрофический: доминантный 1009
дистрофический: Коккейна—Турена 1009
дистрофический: рецессивный 1009, 1010
Кебнера 1008
летальный 1008
пограничный 1008
пограничный: генерализованный атрофический доброкачественный 1008
простой 1007
генерализованный 1008
герпетиформный 1008
кистей и стоп 1008
Херлитца 1008
Булыжной мостовой вид при конъюнктивите 217
Бульбарный полиомиелит 660
Бурули язва 547
Бушке—Оллендорфф синдром 993
Бушке болезнь 1045
БЦЖ, вакцина 926
поражение кожи 1086
против туберкулеза 536
туберкулиновые кожные пробы 519, 536
Быстрого обнаружения антигенов бактерий метод
при бактериальных и грибковых инфекциях 291
Бычий цепень 903, 904, 906
Бычья губчатая энцефалопатия 787, 789
Бычья шея при дифтерии 382

В

Вагинит, *см.* Вульвовагинит
стрептококковый 354
трихомонадный 833
Вазелин при педикулезе 1107
Вазомоторный ринит 168
Вакцина 912, *см.* Иммунизация
DT 386
DTaP 386, 428, 917, 918, 920, 924
DTP 386, 920, 921
Hib 917, 924
IPV 924
MMR 651, 814, 917, 919, 922, 924
PCV 917, 918, 924

PPV 917, 924
аттенуированная (живая) 912, 920
при иммунодефиците 924, 926
при приеме глюкокортикоидов 926
БЦЖ 924, 926
против туберкулеза 536
туберкулиновые кожные пробы 519, 536
взаимозаменяемость 918
доставка и снабжение 928
изложение информации о вакцине 927
иммунный ответ 913, 914
инактивированная (убитая) 912
компоненты 913
побочные реакции 919
побочные реакции: ведение документации 927
побочные реакции: компенсация вреда 928
предосторожности и противопоказания 920
против *Haemophilus influenzae* 414, 416, 420, 942
против бешенства 780, 783, 784, 919, 924, 945
против болезни Лайма 570
против брюшного тифа 441, 924, 946
против ветряной оспы 696, 698, 704, 915, 917, 918, 943
против вирусных геморрагических лихорадок 774
против восточного лошадиного энцефаломиелита 756
против гепатита А 917, 918, 919, 924, 944
против гепатита В 915, 916, 918, 924, 942
против гриппа 726, 728, 917, 918, 919, 944
против дифтерии 386, 942
против желтой лихорадки 768, 946
против коклюша 428
против кори 643, 942
против краснухи 651, 942
против менингококковой инфекции 404, 919, 945
против пневмококковой инфекции 349, 919, 943
против полиомиелита 667, 915, 920, 943
против ротавирусов 745
против столбняка 504, 505, 915, 927
против туберкулеза 946
против холеры 455, 944
против цитомегаловирусной инфекции 717
против эпидемического паротита 942
против японского энцефалита 944
совместное введение 918
с ограниченными показаниями 918
Вакцинальная экзема 198
Вакцинация, *см.* Иммунизация
Валацикловир, при герпесе 692
Ванкомицин
при диарее, вызванной *Clostridium difficile* 507
при инфекции, вызванной коагулазаотрицательными стафилококками 345
при лихорадке у детей младше 3 месяцев 303
при пневмококковой инфекции 349
при синдроме краснокожего 213
при стафилококковой инфекции 340, 341
резистентность штаммов энтерококков 378, 379
Ванны
коллоидные 964
масляные 964
с препаратами дегтя 964
Варденбурга синдром при альбинизме 998
Вариабельная эритрокератодерма 1039
Вариолиформное высыпание 688
Васкулит 277
аллергический, после приема лекарственных препаратов 284
аортоартериит 280
болезнь Кавасаки 273
геморрагический 277, 278, 956
геморрагический: кожные проявления 958
гранулематоз Вегенера 283, 284
кожные проявления 959
лейкоцитокластический 284
при аортоартериите Такаясу 281
при системной красной волчанке 252, 254
системный аллергический 207
узелковый полиартериит 281, 282
уртикарный 203
Вебера—Коккейна буллезный эпидермолиз 1008
Вебера—Крисчена синдром 1052
Вегенера гранулематоз 283, 284
Вегетирующая пиодермия 1080
Везикула 954
Везикуло-буллезные поражения кожи 1002, 1003
Везикулярные высыпания
при герпесной инфекции 686, 687, 688, 690
у новорожденных, дифференциальная диагностика 690
Вейля болезнь 561
Велокардиофациальный синдром 65
Велюс 953
Венерическая лимфогранулема 585
Венесуэльская геморрагическая лихорадка 771, 772
Венесуэльский лошадиный энцефаломиелит 756
Венсана ангина 508
Венсана гингивит 1073
Веретенообразноклеточный невус 989
Верруциформная эпидермодисплазия 1097
Верхние дыхательные пути
инфекции, анаэробные 508, 509
туберкулез 525
Весенний конъюнктивит 217
Веснушки 994
Вестерн-иммуноблоттинг, диагностика токсоплазмоза 870
Ветряная оспа 696, 697, 702
артрит сопутствующий 248
врожденная 699, 700
в детских учреждениях 936, 938
иммунизация 704, 915, 917, 918

перед путешествиями 943
постэкспозиционная 927
иммуноглобулин, профилактическое применение 704
у беременных 701
у новорожденных 699
кожная сыпь 697, 698
показания для изоляции 932
при ВИЧ-инфекции 804
прогрессирующая 698
рецидивирующая 698
у новорожденных 699
Виарда липодистрофия 1055
Видаля реакция 439
Виера—Митчелла липодистрофия 1055
Вильмса опухоль, показания к трансплантации костного мозга 128
Виремия
вторичная (большая) 671
преходящая (малая) 671
при ВИЧ-инфекции 798, 799
Вирино 788
Вирусная геморрагическая лихорадка
иммунизация 774
Вирусные гастроэнтериты 741
Вирусные геморрагические лихорадки 769, 770
Вирусные инфекции 638
артрит вызванный 248
артрит сопутствующий 248
дыхательных путей при астме 171, 172, 174, 180
кожи 1097
лабораторная диагностика 295
нейтропения сопутствующая 103, 104
показания для изоляции 933
после трансплантации органов 325, 326, 327, 328
после трансплантации органов: поступившие от инфицированного донора 328
при ВИЧ-инфекции 804
при диффузном нейродермите 198
при лихорадке у детей до 3 месяцев 302
Вирусы, сходные с вирусом бешенства 780
Вирусы парагриппа 729, 730
Вирус varicella-zoster 696
иммунизация 704
иммунизация: постэкспозиционная 927
Вирус иммунодефицита человека 795
диагностика 808
строение и свойства 795
тип 1 795
тип 2 796
Вирус простого герпеса 684, *см.* Герпес
инфекции в детских учреждениях 936, 938
полиморфная эритема 1004
при ВИЧ-инфекции 804
при диффузном нейродермите 197
устойчивый к ацикловиру 692
Вискотта—Олдрича синдром 73
белок 73
Висцеральная форма синдрома larva migrans 895
Висцеральный лейшманиоз 837
Витамин С при синдроме Чедиака—Хигаси 97
Витилиго 1000, 1001
ВИЧ-инфекция 795
анемия 807
виремия 798, 799
в детских учреждениях 936, 937, 938
диагностика 808
заболевания крови 807
злокачественные опухоли 807
иммунизация 813, 814
иммунный ответ 799, 800, 802
кандидоз 613, 804
кахексия 806
классификация 802
клинические проявления 801
криптококкоз 615, 804
лейкопения 807
лечение 809
нейтропения 807
нейтропения связанная 104
нефропатия 807
обследование беременных 816
оппортунистические инфекции 803
профилактика 814, 815
патогенез 799
передача 797
половым путем 797
при переливании крови 798
с грудным молоком 798
пневмоцистная пневмония 803
профилактика 814, 815, 877
полости рта 804
поражение
дыхательных путей 805
желчных путей 806
ЖКТ 806
кожи 807
почек 807
сердечно-сосудистой системы 806
ЦНС 804
прогноз 815
профилактика 816
симптоматическое лечение 813, 814
сифилис 556
сопутствующие инфекции, вызванные комплексом атипичных микобактерий 548, 550, 803, 815
токсоплазмоз 802, 805, 863
туберкулез 516, 518, 520, 529, 533, 536, 806, 815
у новорожденных
варианты течения 800
профилактика 816
пути передачи 797

эпидемиология 796
у подростков 797
энтеропатия 806
энцефалопатия 804
эпидемиология 796
этиология 795
Влагалище
выделения при трихомонозе 833
цитологические исследования 746, 747
Влагалищный кандидоз 1095
Влажность в помещении и аллергические заболевания 159
Влажные повязки 963
закрытые 964
открытые 964
Власоглавы, вызываемые инфекции 883
Внешняя среда, факторы, провоцирующие астму 171
Внутридермальные невусы 987
Внутрижелудочковый нейроцистицеркоз 907
Внутриутробное инфицирование парвовирусом B19 682
Вода как передатчик инфекций, меры предосторожности в путешествиях 940
Водобоязнь при бешенстве 781
Возвратная лихорадка 300
Возвратный тиф 562
Воздухоочистители, использование при аллергии 158
Воздушные аллергены 151, 197
Волдырь 954
Волосатая лейкоплакия рта 1072
Волосатый черный язык 1072
Волосистая часть головы
дерматофития 1090
обследование под лампой Вуда 955
Волосы
«бамбуковые» 1066
дефекты структуры 1065
зародышевые 953
кольцевидные 1066
курчавые 1066
нерасчесываемые (в виде стеклянных пружин) 1067
перекрученные 1065
поражение 1061
пушковые 953
рост 952
избыточный 1061
нарушения, *см.* Гипотрихоз
терминальные 953
типы 953
утрата, *см.* Алопеция
Волосяная киста 1115
Волосяные фолликулы 952
инфекция, *см.* Фолликулит
Волчанка
обыкновенная 1085
системная красная, *см.* Системная красная волчанка
Волчаночный панникулит 1053
Ворот легкого лимфаденопатия при туберкулезе 521
Воспалительная болезнь мультисистемная 256
Воспалительная реакция
системная, *см.* Системная воспалительная реакция
фагоцитарная 77, 81, 83
Воспалительные заболевания кишечника
кожные проявления 960
Воспалительные заболевания органов таза 407
лечение 412
Воспалительный неаллергический ринит 168
Восстановления нитросинего тетразолия тест, в диагностике хронической гранулематозной болезни 99
Восточная язва 836
Восточноафриканская сонная болезнь 841
Восточный лошадиный энцефаломиелит 752, 753, 754
иммунизация 756
Вошь 1105
заражение 1105, 1107
Врожденная аплазия кожи 972, 973
битемпоральная 973
Врожденная болезнь Лайма 567
Врожденная ветряная оспа, синдром 699, 700
Врожденная генерализованная липодистрофия 1056
Врожденная генерализованная флебэктазия 984
Врожденная ихтиозиформная эритродермия 1037
буллезная 1038
небуллезная 1036
Врожденная краснуха 650
Врожденная малярия 853
Врожденная множественная халазия суставов 1047
Врожденная пахионихия 1042
Врожденная пойкилодермия 1025
Врожденная эритропоэтическая порфирия 1022
Врожденные анемии
трансплантация костного мозга 131
Врожденный ангиохондроматоз 982
Врожденный дискератоз 974
Врожденный кандидоз 611
Врожденный липоматоз 1117
Врожденный сифилис 551, 552
Врожденный токсоплазмоз 859
диагностика 871
клинические проявления 863, 864, 865, 867
лечение 873
патогенез 862
профилактика 874
эпидемиология 860
Врожденный туберкулез 518, 529, 537
Вросший ноготь 1070
Всесезонные аллергические заболевания 151
Вторичные иммунодефициты, обусловленные инфекцией 321
Вторичный сифилис 551
Вуда лампа, обследование кожи 955
Вульвит, *см.* Вагинит

Вульвовагинит
гонококковый 408
кандидозный 613
Вухериоз 888
Вшиный возвратный тиф 562
Высокоактивная антиретровирусная терапия 798
Высыпания
папулезные 1044
при муковисцидозе 1120
у новорожденных 967, 969

Г
Г-КСФ человека, в лечении нейтропении 108
Газовая гангрена 509, 510
Галогеновые угри 1112
Галоневус 989
Гамартома
гладкомышечная 993
множественная: поражение слизистых оболочек 1072
Гамбийская сонная болезнь 841
Гангрена
газовая 509, 510
симбиотическая 510
Гангренозная эктима 471, 1080
Гансена болезнь 539, *см.* Проказа
Ганцикловир при цитомегаловирусной инфекции 716
Гарднера синдром 994, 1115
Гастроэзофагеальный рефлюкс при астме 175, 180
Гастроэнтерит
вирусный 741
вызванный *Aeromonas spp.* 467
вызванный *Plesiomonas spp.* 468
вызванный анаэробными бактериями 512
вызванный кампилобактериями 458
вызванный кишечной палочкой 450
вызванный сальмонеллой 430, 433
эозинофильный аллергический 221
Гектическая лихорадка 300
Гелиокс, ингаляции при обострениях астмы 190
Гельминтозы 878
Гемангиома 977, 978, 980
глубоко расположенная 980
дольчатая капиллярная 982
настораживающие симптомы 979
осложнения 980
паукообразная 983
поверхностная 978
симптомы, требующие дополнительного обследования 979
синдромы связанные 981
Гемангиоматоз 979
Гемангиоматоз диссеминированный 981
Гемоглобинурия пароксизмальная ночная при нарушениях системы комплемента 121
Гемоглобинурия при малярии 856
Геморрагическая лихорадка
вирусная 760, 761, 763, 764, 765, 769, 770
иммунизация 774
с почечным синдромом 771, 773
с почечным синдромом: хантавирус 777
Геморрагическая телеангиэктазия, наследственная 983
Геморрагический конъюнктивит 674
Геморрагический цистит 738
Гемтузумаб озогамицин при трансплантации костного мозга 139
Генерализованная липодистрофия 1056
Генерализованная форма туляремии 478
Генерализованная эссенциальная телеангиэктазия 984
Генерализованный атрофический доброкачественный буллезный эпидермолиз 1008
Генерализованный простой буллезный эпидермолиз 1008
Генерализованный эластолиз, *см.* Дерматомегалия
Генетические факторы
атопических заболеваний 148, 149
бронхиальной астмы 171
диффузного нейродермита 194
Генетическое консультирование при болезни Крейтцфельдта—Якоба 793
Генитальный герпес 688, 692, 694, 695
Гентамицин
при бруцеллезе 482
при гонорее 412
при туляремии 479
Географический язык 1072
Геофильные дерматофиты 1090
Гепарин при системной красной волчанке 254
Гепатит
вызванный ГВЧ 720
при ВИЧ-инфекции 802
Гепатит А
в детских учреждениях 936, 937
иммунизация 917, 918, 919
перед путешествиями 944
постэкспозиционная 927
Гепатит В
артрит сопутствующий 248
в детских учреждениях 936, 937, 938
иммунизация 915, 916, 918
иммунизация: недоношенных детей 926
иммунизация: перед путешествиями 942, 943
иммунизация: постэкспозиционная 927
Герпангина 673
Герпес 684
herpes gladiatorum 685, 686
беременных 956
внутриутробное заражение 689
генитальный 688, 692
генитальный: у беременных 694, 695
диагностика 691
клинические проявления 686, 687
кожи 686, 692

лечение 691
менингоэнцефалит 689, 691
патоненез 685
первая (не первичная) инфекция 685
первичный 684
перинатальный 689, 690, 693
полости рта 687
поражение глаз 688
при ВИЧ-инфекции 804
прогноз 694
профилактика 694
рецидивирующий 685, 686, 687
слизистых оболочек 686, 687, 692
устойчивость к ацикловиру 692
у лиц со сниженным иммунитетом 689
ЦНС 689, 693
эпидемиология 685
этиология 685
Герпесвирус, связанный с саркомой Капоши 723
Герпесвирусные инфекции
в детских учреждениях 936, 938
Герпесвирус человека
типа 6 718
типа 7 718
типа 8 723
Герпетиформная экзема 198
Герпетиформный дерматит 956, 1011
Герпетическая экзема 688
Герпетический панариций 685, 687
Герстманна—Штросслера—Шейнкера синдром 787
Гетерофильные антитела, проба при инфекционном мононуклеозе 710
Гетчинсона зубы при врожденном сифилисе 552, 553
Гигиена рук, для профилактики инфекций 931
Гидатидный эхинококкоз 909, 910
Гидраденит гнойный 1059
Гидроксизин
при аллергических заболеваниях 161
при крапивнице 203
Гидроксихлорохина сульфат
при ревматических заболеваниях 232
при ювенильном дерматомиозите 260
Гидротическая эктодермальная дисплазия 976
Гидроцефалия при токсоплазмозе 866
Гийена—Барре синдром
дифференциальная диагностика 663, 664
кампилобактериоз связанный 458, 460
Гименолепидоз 905
Гимза, метод окрашивания 291
Гингивит, *см.* Стоматит
Венсана 1073
язвенно-некротический 1073
Гингивостоматит, герпетический 687
Гипер-IgD периодический лихорадочный синдром (HIDS) 269
Гипергидроз 1058
ладонный 1057
подмышечных впадин 1057
Гиперинвазия при стронгилоидозе 886
Гиперкальциемия при подкожном жировом некрозе 1054
Гиперкератоз, *см.* Кератоз
ладонно-подошвенный 1041
эпидермолитический 1038, 1041
Гиперпигментация 993, 995, 996
поствоспалительная 996
при недержании пигмента 995, 996
Гиперпирексия 305
Гиперпирексия при лихорадке 300
Гиперплазия сальных желез 967
Гиперплазия сосочков верхних век при конъюнктивите 217
Гиперпродукции IgE синдром 75, 91, 93
Гиперпродукции IgM синдром 61, 103
Гиперсенситивный синдром
кожные проявления 962
Гипертрихоз 1061
Гипертрофическая остеоартропатия, артрит сопутствующий 288
Гиперчувствительности к противосудорожным средствам синдром 1006
Гиперчувствительность
замедленный тип реакции 209
иммунокомплексные реакции 209
к лекарственным средствам 208
кожные проявления 962
нейтропения 104, 105
к пищевым продуктам 219, 220, 223
к ядам насекомых 214
немедленные реакции 209
факторы риска 209
цитотоксические реакции 209
Гипогаммаглобулинемия
общая вариабельная 59
преходящая, грудных детей 61
приобретенная 59
Гипогидроз 1057
Гипогидротическая эктодермальная дисплазия 975, 976
Гипомеланоз Ито 1000
Гипопигментация 997, 999, 1000, 1001
Гипоплазия (аплазия) тимуса 65
Гипотрихоз 1061, 1062
Гистамин, роль в развитии аллергических заболеваний 160
Гистиоцитоз клеток Лангерганса 88
трансплантация костного мозга 128
Гистиоцитома 1116
Гистиоциты 88
Гистоплазмоз 624
у ВИЧ-инфицированных детей 804
Гистоплазмома 625, 626
Гистосовместимость и отторжение трансплантата 133
Главный комплекс гистосовместимости (MHC) 133

Главный основной белок 89
Гладкомышечная гамартома 993
Глаза
аспергиллез 622
герпетическое поражение 688
обследование при аллергических заболеваниях 153
поражение: при криптококкозе 617
поражение: при эпидемическом паротите 656
поражение larva migrans 895
токсоплазмоз 863, 868, 871, 872
хламидийные инфекции 581, 583
Глазная форма синдрома larva migrans 895
Глазной альбинизм 997
Глазной нейроцистицеркоз 907
Глазные заболевания, аллергические 217, 218
Глазо-бубонная туляремия 478
Глазобубонная туляремия 476
Гликогеноз типа Ib, нейтропения 103, 107
Гликолевая кислота
как кератолитический агент 965
при ихтиозе 1037, 1038
Гломерулонефрит постстрептококковый, на фоне импетиго 1075
Глотка, туберкулез 527
Глутатионредуктазы недостаточность 93
Глутатиосинтетазы недостаточность 93
Глухота
при токсоплазмозе 868
при эпидемическом паротите 656
Глюкагономы синдром 961
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы недостаточность 93
Глюкокортикоиды
побочные эффекты 185, 186
при аллергических заболеваниях 162
при аллергическом рините 169
при астме
ингаляционная терапия 184, 185
лечение обострений 189
системная терапия 184, 186
при диффузном нейродермите 195, 198
при ревматических заболеваниях 231
при туберкулезе 534
Глютеновая энтеропатия, *см.* Целиакия
Гнатостомоз 893
Гнездная алопеция 1064
Гнида 1105, 1107
Гной, посев 294
Гнойного артрита синдром при диссеминированной гонококковой инфекции 409
Гнойный гидраденит 1059
Говерса признак при ювенильном дерматомиозите 257
Головная вошь 1105
Головной (бульбарный) столбняк 502
Голубой невус 990
клеточный 990
обычный 990
Голубые пузырчатые невусы 982
Гольденхара синдром 972
Гольтца синдром 974
Гонококковая инфекция 405
диссеминированная 407, 409
Гонококковый вульвовагинит 408
Гонококковый конъюнктивит новорожденных 409
Гонококковый офтальмит 409
Гонококковый уретрит 408
Гонорея 405
бессимптомная 408
неосложненная 408
хламидиоз сопутствующий 411
Горлина синдром 1117
Гормональная терапия, в лечении угрей 1111
Гормон роста, снижение уровня после трансплантации костного мозга 141
Горнера точки 217
Гортань
кокцидиоидоз 629
папилломатоз 748
туберкулез 525
Горячей ванны фолликулит 1082
Госпитализация для лечения обострений астмы 189
Готтрона папулы 257
Грам, метод окрашивания 290, 291
Грамотрицательные инфекции 398
Гранулема
аквариумистов, вызванная атипичными микобактериями 546
беременных 982
в средостении 625
кандидозная 1096
кольцевидная 1043
перфорирующая 1044
подкожная 1044
купальщиков, вызванная атипичными микобактериями 546
пиогенная 982
при инфицировании атипичными микобактериями 546
при кокцидиоидозе 630
при споротрихозе 635
телеангиэктатическая 982
Гранулематоз
Вегенера 283, 284
хронический 93, 98, 99
хронический: трансплантация костного мозга 100
ювенильный системный 280
Гранулематозное воспаление при саркоидозе 271
Гранулематозный амебный менингоэнцефалит 819
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 78, 79, 81
Гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) 78, 79, 81, 82
Грибковые инфекции 610

выделение культуры 291
кожи 1088
лабораторная диагностика 290, 291
медикаментозная терапия 965
ногтей 1069
после трансплантации органов 327
при диффузном нейродермите 198
Грибковые инфекции кожи при диффузном нейродермите 197
Грибы, аллергия 159
Грипп 725, 727
иммунизация 726, 728, 917, 918, 919
беременных 920
перед путешествиями 944
при иммунодефиците 924, 926
Грудная клетка
обследование при аллергии 153
рентгенография при астме 179
рентгенография: при гранулематозе Вегенера 284
Грудное вскармливание
и вакцинация 926
и ВИЧ-инфекция 798
Групповой лентигиноз 990
Грызуны, аллергия 158
Губчатые энцефалопатии 787
Густых курчавых волос синдром 1066

Д
Даймонда—Блекфена синдром 131
Дакриоаденит при эпидемическом паротите 656
Дактилит при псориатическом артрите 245
Дактилит буллезный дистальный 1080
Дапсон при младенческом акропустулезе 970
Дапсон при проказе 543, 544
Дарье болезнь 1031
поражение ногтей 1068
Двухфазная лихорадка 300
Двухцветный ноготь 1068
Дегидроэметин при инвазивном амебиазе 824
Деготь, препараты 965
ванны 964
при псориазе 1027
Деготь, препараты при диффузном нейродермите 196
Дексаметазон при брюшном тифе 440
Делавирдин при ВИЧ-инфекции 811
Денге лихорадка 760
геморрагическая форма 760, 761, 763, 764, 765
синдром шока 761, 763
сходные заболевания 761
Дендритные клетки 86
роль в аллергических заболеваниях 145
Денни линии 152, 217
Дерма 951
заболевания 1042
Дерматит
атопический, *см.* Диффузный нейродермит
вследствие сенсибилизации растительными аллергенами 1016
вызванный инвазией анкилостоматид 881
герпетиформный 956, 1011
контактный 1014
контактный: аллергический 1014, 1015
контактный: простой 1014
никелевый 1016
обувной 1016
пеленочный 613, 1015
пеленочный: кандидозный 1095
перианальный 354, 1081
поражение ногтей 1068
себорейный 1018
фотоаллергический 1021
фототоксический 1021
шистосомный 899
экзематозный при чесотке 1102, 1103
Дерматоз
буллезный, хронический 956, 1012
детский подошвенный 1015
ихтиозиформный 1040
связанный с расстройством питания 1118, 1119
Дерматомегалия 1046
Дерматофиброма 1116
Дерматофитиды 1090
Дерматофития
волосистой части головы 1090, 1091
гладкой кожи 1092
глубокая 1092
ногтей 1094
паховая 1093
стоп 1093
Дерматофиты 1090
Дермографизм при крапивнице 201
уртикарный 201
Десенсибилизация
в лечении аллергических заболеваний 164, 165
альтернативные формы 166
анафилактические реакции 166
бронхиальная астма 164, 166
механизмы 164
показания 164
противопоказания 164
стремительная схема 166
экстракты аллергенов 165
эффективность 166
при гиперчувствительности к лекарственным препаратам 210
Десквамативная эритродермия Лейнера 1019
Детская аутоиммунная нейтропения 105
Детские учреждения
инфекции 935, 936
применение антибиотиков и устойчивость бактерий 938
стандарты 939

Детский папулезный акродерматит 1034
Детский подошвенный дерматоз 1015
Детский хронический буллезный дерматоз, *см.* Хронический детский буллезный дерматоз
Дефекты структуры волос 1065
Дефицит антигенов MHC
  класса I 72
  класса II 73
Дефицит специфических гранул 92
Де Санктиса—Каккьоне синдром 1024
Джелла и Кумбса классификация 209
Диабетическая хейроартропатия 288
Диазепам при столбняке 503
Диарея 741
  вызванная *Clostridium difficile* 506
  вызванная *Escherichia coli* 446, 447
  в детских учреждениях 936, 937
  показания для изоляции 932
  при криптоспоридиозе 830
  при лямблиозе 826
  при холере 453
  при циклоспорозе 832
  при шигеллезе 443
  путешественников, профилактика 940
  связанная с приемом антибиотиков 506
Диарея путешественников
  профилактика 947
Дигидородамин 123, проточная цитофлюорометрия при хронической гранулематозной болезни 99
Диданозин при ВИЧ-инфекции 810, 811
Дизентерия
  амебная 823
  при шигеллезе 442
Дийодгидроксихинолин
  при амебиазе 824, 829
Диклоксациллин при стафилококковых инфекциях 340
Дилоксанида фуроат при амебиазе 824
Дипилидиоз 905
Дисгидроз, *см.* Дисгидротическая экзема
Дисгидротическая экзема 1017, 1018
Дискоидная красная волчанка 956
  кожные проявления 957, 958
Дискоидные высыпания при системной красной волчанке 251
Диссеминированная гонококковая инфекция 407
Диссеминированный гемангиоматоз 981
Диссеминированный зигомикоз 637
Диссеминированный лентикулярный дерматофиброз 993
Дистальный подногтевой онихомикоз 1069
Дистрофический буллезный эпидермолиз 1009
Дистрофия двадцати ногтей 1068
Дисфункция актина нейтрофилов 92
Дисфункция голосовых связок при астме 175
Дифенгидрамин
  при анафилактическом шоке 206
  при крапивнице 203
Дифиллоботриоз 904
Дифтерия 380
  антибактериальная терапия 384
  антитоксическая сыворотка 384
  дыхательных путей 382
  иммунизация 386, 915, 917, 918
  иммунизация: перед путешествиями 942, 943
  кожи 383
  токсическая кардиомиопатия 383
  токсическая невропатия 384
Дифтероид 381
Дифференциальной агглютинации метод, диагностика токсоплазмоза 870
Дифферин гель, в лечении угрей 1110
Диффузии в агаре метод 294
Диффузный кожный мастоцитоз 1051
Диффузный ладонно-подошвенный гиперкератоз 1041
Диффузный нейродермит 193
  диагностика 194, 195
  дифференциальная диагностика 195
  клинические проявления 194, 195
  лечение 195
  осложнения 198
  патогенез 193
  пищевая аллергия 197, 221
  прогноз 199
  раздражающие факторы 196
Диэтилкарбамазин
  при лимфатическом филяриатозе 888, 889
  при лоаозе 890
Диэтилтолуамид 479, 594, 1102
  профилактика малярии 857
Ди Джорджи синдром 65, 129
ДНК, диагностические исследования 297
Добавочные соски 972
Добавочный козелок 972
Доброкачественный мигрирующий глоссит 1072
Дозатор для ингаляций, лечение астмы 181
Доксепин при крапивнице 203
Доксициклин
  при болезни Лайма 569
  при бруцеллезе 482
  при венерическом лимфогранулеме 585
  при воспалительных заболеваниях органов таза 412
  при гонококковой инфекции 412
  при Ку-лихорадке 608
  при малярии 854
  при негонококковом уретрите 577
  при орнитозе 587
  при пятнистой лихорадке Скалистых гор 593
  при сифилисе 556
  при сыпном тифе 600
  при урогенитальном хламидиозе 582
  при холере 455
  при цуцугамуши 597
  при эндемическом блошином тифе 599

при эрлихиозах и анаплазмозах 604
профилактика болезни Лайма 570
профилактика малярии 949
Долинная лихорадка 629
Долины Рифт лихорадка 770, 772
Дольчатая капиллярная гемангиома 982
Домашние животные, аллергия 158
Домашний уход, лечение обострений астмы 188
Доминантный дистрофический буллезный эпидермолиз 1003, 1007, 1009
вариант Коккейна–Турена 1009
Досона энцефалит 644, 645
Дошкольники
брюшной тиф 438
иммунизация 929
краснуха 648
Дранкулез 892
Дубрава вирус 777
Дункана болезнь 63
Дункана синдром 708
Дыхательные пути
верхние, анаэробные инфекции 508, 509
воспаление и гиперчувствительность при астме 173
дифтерия 382
инфекции
в детских учреждениях 936
показания для изоляции 932
стафилококковая 338
нижние, анаэробные инфекции 508, 509
обструкция при гранулематозе Вегенера 284
отделяемое, посев 293
поражение
при гранулематозе Вегенера 283, 284
при саркоидозе 272
при ВИЧ-инфекции 805
Дыхательные расстройства при пищевой аллергии 222

Е

Е-тест 294
Естественные киллеры, *см.* NK-клетки

Ж

Жаберная щель, незаращение 972
Жаропонижающие средства при лихорадке 301
Железистая лихорадка 706
Железистые клетки, поражение при папилломавирусной инфекции 746
Железо, дефицит при анкилостомидозах 881
Желтая лихорадка 766
иммунизация 768
иммунизация: перед путешествиями 946
Желтого ногтя синдром 1070
Желтушный лептоспироз 560, 561
Желудочно-кишечный зигомикоз 637
Желудочно-кишечный тракт
амебиаз 823, 824
зигомикоз 637
инфекции
аденовирусная 738
в детских учреждениях 936, 937
стафилококковая 339
энтеровирусная 674
лимфоидная ткань и пищевая аллергия 219
нарушения при ботулизме 496
поражение
при болезни Шагаса 847
при ВИЧ-инфекции 806
при пищевой аллергии 220
анафилактические реакции 221
туберкулез 527
Желчные пути, поражение
при ВИЧ-инфекции 806
Женских половых органов актиномикоз 393
Животные, аллергия 158
Жировая ткань, заболевания 1052

З

Заболевание с развитием параличей, напоминающее полиомиелит 675
Задержка роста
вызванная приемом будесонида 186
после трансплантации костного мозга 141
Зальцитабин при ВИЧ-инфекции 811
Занамивир
в лечении гриппа 727, 728
профилактика гриппа 728
Западноафриканская сонная болезнь 841
Западного Нила лихорадка 753, 755
Западный лошадиный энцефаломиелит 752–755
Зарубежные путешествия
иммунизация 941, 943
консультация врача 940
обследование после возвращения 950
профилактика малярии 948, 949
страхование здоровья 940
Зафирлукаст при астме 183, 188
Зеленящие стрептококки 375
Земляная чесотка 881
Зерновой клещ 1105
Зигомикоз 636
Зидовудин
при ВИЧ-инфекции 810, 811
профилактическое назначение: беременным 816
профилактическое назначение: новорожденным 816
Зилеутон при астме 183, 187
Злокачественные новообразования, *см.* Рак
Зоонозный филяриатоз 890
Зоонозы и лихорадочное состояние 307
Зоофильные дерматофиты 1090
Зостериформный лентигинозный невус 990
Зрительный нерв, неврит при эпидемическом паротите 656

Зубы
в виде тутовых ягод при врожденном сифилисе 553
Гетчинсона при врожденном сифилисе 552, 553
Зуд
купальщиков 899
ночной перианальный при энтеробиозе 885
при диффузном нейродермите 193
при педикулезе 1105

И

Ибупрофен при лихорадке 301
Ивермектин
при кожной форме larva migrans 883
при лоаозе 890
при онхоцеркозе 890
при стронгилоидозе 887
Игуменакиса синдром при врожденном сифилисе 552
Иерсиниоз кишечный 461
«Избыток» кожи 971
Изменения лица при склеродермии 263
Изнуряющая болезнь, хроническая 787
Изоляция, для профилактики инфекций 931, 932
Изониазид
при туберкулезе 530, 531, 533
при туберкулезе: у новорожденных 538
Изоспороз 831
Изотретиноин
в лечении угрей 1111
при молниеносных угрях 1114
Изъязвление кожи при склеродермии 263
Иксодовые клещи 565
Иксодовый клещевой боррелиоз 564
ИЛ-12, в лечении аллергии 164
ИЛ-13, роль в возникновении аллергических заболеваний 144, 145
ИЛ-4
антагонисты рецепторов, в лечении аллергии 163
роль в возникновении аллергических заболеваний 144, 145
ИЛ-7R недостаточность при тяжелом комбинированном иммунодефиците 70
Илопрост при узелковом полиартериите 283
Имиквимод при кондиломах 750
Иммобилизации трепонем реакция 554
Иммунизация 912
активная 912
анатоксин 912, 913
антитоксин 912, 913
беременных 920
вакцина 912, 913
ведение и хранение документации 927
график 915, 917
дошкольников 929
Закон США о причиненных вакцинацией расстройствах здоровья у детей 927
иммунный ответ 912, 913, 914
матери, против стрептококковых инфекций группы В 373
международные соображения 929
Национальная программа по компенсациям вреда 927
недоношенных детей 926
определения и основные принципы 912, 913
пассивная 912, 927
пассивная: иммуноглобулин 913, 927
перед путешествиями 919, 941, 943
персонала и посетителей детских учреждений 938
побочные реакции и аллергия 919, 921
ведение документации 927
компенсация вреда 927, 928
постэкспозиционная 927
предосторожности 920, 921
приемных детей из других стран 926
при ВИЧ-инфекции 813, 814
при иммунодефиците 920, 923, 924
при кормлении грудью 926
противопоказания 920, 921
против *Haemophilus influenzae* 414, 415, 416
против *Haemophilus influenzae*: перед путешествиями 942, 943
против бешенства
перед путешествиями 945
постэкспозиционная 783, 784, 927
предэкспозиционная 785
против болезни Лайма 570
против брюшного тифа 441
против брюшного тифа: перед путешествиями 946
против ветряной оспы 704
против ветряной оспы: постэкспозиционная 927
против вируса varicella-zoster 704
против вируса varicella-zoster: постэкспозиционная 927
против вирусных геморрагических лихорадок 774
против восточного лошадиного энцефаломиелита 756
против гепатита А: постэкспозиционная 927
против гепатита В 915, 916, 917, 918, 919
недоношенных детей 926
перед путешествиями 942, 943, 944
постэкспозиционная 927
против гриппа 728, 917, 918, 919
беременных 920
перед путешествиями 944
при иммунодефиците 924, 926
против дифтерии 386, 915, 917, 918
против дифтерии: перед путешествиями 942, 943
против желтой лихорадки 768
против желтой лихорадки: перед путешествиями 946
против коклюша 428, 915, 917, 918
против коклюша: перед путешествиями 942, 943
против кори 915, 917

перед путешествиями 942
постэкспозиционная 927
против краснухи 915, 917
против краснухи: перед путешествиями 942
против малярии, перед путешествиями 948, 949
против менингококковой инфекции 404, 919, 945
против пневмококковой инфекции 349, 917, 918, 919
перед путешествиями 943
при иммунодефиците 924, 926
против полиомиелита 667, 915, 917
против полиомиелита: перед путешествиями 943
против респираторного синцитиального вируса 927
против ротавирусов 745
против столбняка 504, 505, 915, 917
перед путешествиями 942, 943
постэкспозиционная 927
против туберкулеза 536, 926
против туберкулеза: перед путешествиями 946
против холеры 455
против холеры: перед путешествиями 944
против цитомегаловирусной инфекции 717
против эпидемического паротита 656, 915, 917
против эпидемического паротита: перед путешествиями 942
против японского энцефалита 944
пути введения вакцины 913
рекомендации 915, 917
слишком большой интервал между введениями вакцины 918
стандарты 928, 929
Иммунная реакция
взаимодействие клеток 54
вторичная 54
первичная 54
при аллергических заболеваниях
механизмы аллергического воспаления тканей 147
немедленная 147
первичная 145
поздняя 147
при диффузном нейродермите: кожная 193
при диффузном нейродермите: системная 193
роль комплемента 117
цитокины 47, 49
Иммунная система
восстановление после трансплантации костного мозга 141
оценка состояния 43, 44
развитие: постнатальное 55
развитие: пренатальное 47, 48, 52
Иммунный ответ, *см.* Иммунная реакция
вторичный 54
на антигены вакцин 913, 914
первичный 54
при ВИЧ-инфекции 799, 800, 802
при токсоплазмозе 860
Иммуноглобулин
антитимоцитарный 139
при дефектах В-лимфоцитов 64
Иммуноглобулин(ы), *см.* Антитела
антирабический 782, 784
внутривенно при ревматических заболеваниях 233
делеции генов тяжелых и легких цепей 61
для пассивной иммунизации 912, 913, 927
изотипы, созревание 53
определение уровня 45
подклассы 53
показания к введению 927
при болезни Кавасаки 275
при ВИЧ-инфекции 807, 815
при профилактике кори 644
при ювенильном дерматомиозите 260
противоботулинический 499
противостолбнячный 503, 504
против вируса varicella-zoster 699, 701, 704
против инфекций, вызванных стрептококками группы В 371
против парвовируса В19 683
против респираторного синцитиальный вируса 735
против цитомегаловирусной инфекции 716
против энтеровирусной инфеции 679
созревание и дифференцировка: постнатальные 55
созревание и дифференцировка: пренатальные 52, 53
Иммуноглобулин А
дефицит 60
артрит сопутствующий 289
при атаксии-телеангиэктазии 74
определение уровня 45
созревание 53
у новорожденных 56
Иммуноглобулин D
созревание 53
Иммуноглобулин E (IgE)
гиперпродукция 75, 91, 93
диагностические пробы 154, 156
механизмы аллергического воспаления тканей, опосредованные 147
передача от матери 53
повышенный уровень
при аллергических заболеваниях 146, 154, 156
при диффузном нейродермите 193
при крапивнице 201
при неаллергических заболеваниях 155
созревание 53
у новорожденных 56
Иммуноглобулин G
аллергенспецифический 164
дефицит 61
дефицит: при нарушениях системы комплемента 122
метод непрямой иммунофлюоресценции, диагностика токсоплазмоза 869
определение уровня 45

подклассы, недостаточность 61
при иммунизации 914
созревание 53
уровень антител при серологических исследованиях 296
у новорожденных 55
Иммуноглобулин М
гиперпродукция 61, 103
диагностика токсоплазмоза 869
определение уровня 45
при иммунизации 914
созревание 53
уровень антител при серологических исследованиях 296
у новорожденных 55
Иммунодефицит
выявление носительства 56
диагностика 43, 44
диагностика: пренатальная 56
инфекционные заболевания 317
при аспленизме 320
при дефектах В-лимфоцитов 57, 58, 320
при дефектах Т-лимфоцитов 65, 321
при комбинированных дефектах Т- и В-лимфоцитов 67, 69, 321
при нарушениях фагоцитоза 318
при недостаточности комплемента 320
проблемы диагностики 43, 67
факторы риска 318
комбинированный 71
комбинированный: трансплантация костного мозга 68, 75
наследственный 56
общая вариабельная гипогаммаглобулинемия 59
пренатальная диагностика 56
приобретенный, инфекционные заболевания связанные 321
при дефектах Т-лимфоцитов 65
трансплантация костного мозга 129
тяжелый комбинированный 68
Х-сцепленный 68
аутосомно-рецессивный 69
лечение 68, 75
трансплантация костного мозга 129
Иммунодефицита синдромы при инфицировании вируса Эпштейна—Барр 708
Иммунодефициты, артрит сопутствующий 289
Иммунодефицит с тромбоцитопенией и экземой 73
Иммунокомплексный гломерулонефрит 332
Иммуномодуляторы, местное применение при диффузном нейродермите 196
Иммуносупрессивная терапия при трансплантации костного мозга 137
Иммуносупрессия, кожные проявления 961
Иммунотерапия аллергических заболеваний, *см.* Десенсибилизация
Иммуноферментный анализ (ИФА) 293, 295
Иммунофильтрационый анализ, диагностика токсоплазмоза 870
Иммунофлюоресцентные исследования кожи 955, 956
Иммунофлюоресценции-абсорбции трепонемная реакция 554
Иммунофлюоресценции реакция (РИФ) 295
Импетиго 353, 1073, 1074
буллезное 1074
небуллезное 1073
стрептококковое 1074
Инвагинационная трихоклазия 1066
Инвазивный аспергиллез 621
Ингалятор-дозатор, в лечении астмы 181, 191
Ингаляции метод, лечение астмы 181
Ингаляционный ботулизм 495
Ингибиторы обратной транскриптазы 809, 811
Ингибиторы протеазы при ВИЧ-инфекции 810, 811
Индийский клещевой тиф, *см.* Марсельская лихорадка
Индинавир при ВИЧ-инфекции 811
Инклюзионная эпидермальная киста, *см.* Эпидермоидная киста
Иносиплекс при подостром склерозирующем панэнцефалите 647
Инсектициды, убивающие личинок, профилактика лихорадки денге 765
Инсулин, гиперчувствительность 213
Инсулиновая липодистрофия 1056
Интегриновые рецепторы нейтрофилов 83
Интерлейкин-12
мутации генов рецептора 74
нарушение продукции 66
Интерлейкин-2
мутация гена β-цепи рецептора 71
нарушение продукции 66
Интерлейкин-3 78, 79, 81
Интерлейкин-5, влияние на функцию эозинофилов 89
Интерлейкин-6, ревматические заболевания ассоциированные 225
Интерлейкины 49, 50, 78, 79, 81
продукция, нарушение 66
Интертригинозный кандидоз 1095
Интерферон-γ
мутации генов рецепторов -1 и -2 74
при хронической гранулематозной болезни 100
Интерфероны при диффузном нейродермите 198
Инфекции
вызванные членистоногими-эктопаразитами 1100, 1102
вызываемые микобактериями 513
вызываемые микоплазмами 571
вызываемые простейшими 819
вызываемые спирохетами 550
в детских учреждениях 935, 936
в медицинских учреждениях, *см.* Больничные инфекции

гельминтозы 878
грибковые 610
дыхательных путей: показания для изоляции 932
зоонозные, лихорадка 307
и недостаточность комплемента 118, 119
и эозинофилия 90
кожные: показания для изоляции 932
лабораторная диагностика 290, 291
лихорадка 298, *см.* Лихорадка
меры предупреждения: при путешествиях за рубеж 939
меры предупреждения: стандартные 931, 932
мочевых путей: показания для изоляции 933
нейтропения: при злокачественных опухолях 322, 323
переносимые насекомыми, меры предосторожности в путешествиях 941
повторные, *см.* Иммунодефицит, инфекционные заболевания
повторные: проблемы диагностики 43, 67
подкожной клетчатки 1075
показания для изоляции 933
после медицинских манипуляций 330
после трансплантации внутренних органов 326, 327
после трансплантации костного мозга 324, 325
при диффузном нейродермите 197
при злокачественных опухолях 322, 323
профилактика 912, 931
антибиотики 933, 934
в детских учреждениях 935
гигиена рук 931
изоляция 931, 932
при путешествиях за рубеж 939
стандартные предосторожности 931, 932
у медицинских работников 935
риккетсиозы 588
трансформация в сепсис 311
у детей с иммунодефицитом, *см.* Иммунодефицит, инфекционные заболевания
хламидийные 578
Инфекционная эритема, вызванная парвовирусом B19 680, 681
Инфекционные заболевания
при дефектах Т-лимфоцитов 65
при нарушениях функции фагоцитов 91, 92, 94
Инфекционный мононуклеоз
вызванный вирусом Эпштейна—Барр 705
вызванный ГВЧ 720
отрицательный по вирусу Эпштейна—Барр 706, 708
тонзиллит 709, 710
фарингит 709
цитомегаловирусный 715, 717
Инфузионная терапия при холере 454
Инфузия антибактериальных средств высокой концентрации 331
Ипатропиума бромид при аллергическом рините 169
Ипратропиум
лечение обострений бронхиальной астмы 189
при аллергических заболеваниях 160
при астме 183
Иридоциклит
при псориатическом артрите 246
при ювенильном анкилозирующем спондилите 246
при ювенильном ревматоидном артрите 241, 242
Искусственная вентиляция легких в лечении обострений бронхиальной астмы 190
Испражнения, посев 293
Исследование функции внешнего дыхания
при астме 176
при саркоидозе 272
Ито
гипомеланоз 1000
невус 990
Итраконазол
при бластомикозе 628
при гистоплазмозе 626
при дерматофитии
волосистой части головы 1091
гладкой кожи 1093
ногтей 1094
при кандидозе 613
при кокцидиоидозе 632
при отрубевидном лишае 1089
при паракокцидиоидозе 634
при споротрихозе 636
Ихтиоз 1035
ламеллярный 1036, 1037
обыкновенный 1037
опоясывающий линейный 1039
сцепленный с Х-хромосомой 1038
Ихтиозиформная эритродермия, врожденная буллезная 1038
Ихтиозиформная эритродермия, врожденная небуллезная 1036
Ихтиозиформный дерматоз 1040
Ишемия
конечностей при склеродермии 263

К

Кавасаки болезнь 273, 274, 275
аневризма 274
кожные проявления 958, 960
миокардит 274
Казабаха—Мерритт синдром, поражение сосудов 981
Кал, анализ
при амебиазе 824
при анкилостомидозе 881, 882
при аскаридозе 879
при балантидиазе 829
при дифиллоботриозе 905
при изоспорозе 831

при криптоспоридиозе 830
при лямблиозе 827
при микроспоридиозе 832
при стронгилоидозе 887
при тениозе 904
при трихоцефалезе 883, 884
при циклоспорозе 832
Калабарская опухоль при лоаозе 890, 891
Каламиновый лосьон при кожных заболеваниях 964
Калифорнийский крысиный тиф 589
Калифорнийский энцефалит 753, 754, 755, 756
Калицивирусы 742
Калия гидроксид (KOH), обработка 291, 955
Калия йодид при споротрихозе 636
Калкофлоруайт 291
Кальметта—Герена бацилла, *см.* БЦЖ, вакцина
Канамицин при туберкулезе 531, 533
Кандидемия
у детей с нарушениями иммунитета 613
у новорожденных 611, 612
Кандидоз 610, 1094
врожденный 611
вульвовагинальный 613, 1094
диссеминированный: у новорожденных 610, 611
кожи и слизистых оболочек 612, 613
кожи и слизистых оболочек: хронический 615
ногтевых валиков 613
ногтей 1069
пеленочный дерматит 613, 1015, 1095
перианальный 1096
полости рта 612
полости рта: при ВИЧ-инфекции 804
полости рта: у ВИЧ-инфицированных детей 613
связанный с венозными катетерами 614
складок кожи (интертригинозный) 1095
у больных после трансплантации костного мозга 614
у ВИЧ-инфицированных детей 613
у новорожденных 610
у онкологических больных 614
хронический генерализованный гранулематозный 615
Кандидозная гранулема 1096
Кандидозная паронихия 613
Кандидозная пневмония 611
Кандидозный вульвовагинит 613
Кандидозный онихомикоз 613
Кандидозный эндокардит 611
Кантаридин при контагиозном моллюске 1100
Капилляроскопия ногтевых валиков 225
Капилляры ногтевого ложа, рисунок при ювенильном дерматомиозите 258, 259
Каплана—Мейера кривые выживаемости 126
Каплевидный псориаз 1026, 1027
Капоши вариолиформная экзема 688, *см.* Герпетическая экзема
Капоши саркома
классическая 724
связанный герпесвирус 723
эндемическая 724
Капоши синдром 198
Капреомицин при туберкулезе 531, 533
Карбункулы 1082
Кардиомиопатия
при болезни Шагаса 847
токсическая при дифтерии 383
Кариотип 45,X
у женщин, *см.* Тернера синдром
Кариотип 47,XXY, *см.* Клайнфелтера синдром
Карликовый цепень 905
Карриона болезнь 487
Каталаза 336
Катаямы лихорадка 899
Катетер
для перитонеального диализа 333
инфекции, связанные с применением 330
вызванные *Malassezia spp.* 618
вызванные атипичными микобактериями 546
вызванные коагулазаотрицательными стафилококками 344
кандидоз 614
катетеров для перитонеального диализа 333
мочевых катетеров 333
профилактика 933
сосудистых катетеров 330
мочевой 333
сосудистый 330
Каудена синдром, папулы слизистой оболочки 1072
Каудри тельца типа А 645
Каунсилмена тельца 767
Кашель
причины 175, 176
при астме 175
при инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* 572
Квашиоркор 1119
Квейма проба 272
Квинке отек 222, *см.* Крапивница и отек Квинке
Квинке отек при геморрагическом васкулите 278
Квинупристин-далфопристин, против энтерококков, устойчивых к ванкомицину 379
Кебнера буллезный эпидермолиз 1008
Кебнера симптом
при блестящем лишае 1032
при плоском лишае 1033
при псориазе 1026
Кебнера феномен 238
Келоидные рубцы 1042
Кенийский клещевой тиф, *см.* Марсельская лихорадка
Кератинизация, расстройства 1035
Кератиноциты 951
Кератодермия

ладонно-подошвенная 1041
мутилирующая 1041
Кератоз, *см.* Гиперкератоз
ладонно-подошвенный трансгредиентный 1041
фолликулярный 1029, 1065
шиповидный 1030
Кератоз фолликулярный при аллергических заболеваниях 153
Кератоконъюнктивит
аденовирусный 738
атопический 217
герпетический 688
эпидемический 688
Кератолиз точечный 1083
Кератолитические средства 965, 991
Кератомикоз черный ладонный 1094
Кетоконазол
при кокцидиоидозе 632
при лейшманиозе 840
при отрубевидном лишае 1089
Киньун, метод окрашивания 291
Кирби—Бауэра метод 294
Кислород, лечение обострений бронхиальной астмы 189
Киста 954
волосяная 1115
десен, у новорожденных 967, 1072
жаберной щели 972
трихолеммная 1115
щитовидно-язычная 972
эпидермоидная инклюзионная 1114
эруптивная пушковых волосяных фолликулов 1115
Кистевидный цистицеркоз 907
Кисты фолликулярные, *см.* Поликистоз яичников
Китайский сосальщик 901
Кишечная палочка, *см. Escherichia coli*
Кишечные аденовирусы 741
Кишечный ангиостронгилез 892
Кишечный иерсиниоз 461
Кишечный сосальщик 902
Кишечный трематодоз 902
Кларитромицин
при инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* 573
при коклюше 426
при легионеллезе 486
при марсельской лихорадке 595
при хламидийной пневмонии 580
профилактически при ВИЧ-инфекции 550, 804
Кластеры дифференцировки (CD) 47, 48
Клаттона сустав при врожденном сифилисе 553
Клещ
зерновой 1105
иксодовый 565
птичий 1105
чесоточный 1102, 1103
Клещевой энцефалит 757, 759
Клиндамицин
при бабезиозе 859
при воспалительных заболеваниях органов таза 412
при стафилококковой инфекции 340
при стрептококковой инфекции 357
Клиппеля—Треноне—Вебера синдром 982
поражение сосудов 977, 978
Клонорхоз 901
Клопы поцелуйные 844
Клостридии, вызываемые инфекции 494, 509, 511
Клофазимин при проказе 543
Клустона синдром 976
Коагулаза 336
Коагулазаотрицательные стафилококки, вызываемые инфекции 343
Коагуляция пульсирующим лазером на красителях при сосудистых невусах 978
Кобба синдром 978
Кожа
аспергиллез 622
атрофия: после кортикостероидной терапии 1043
атрофия: пятнистая 1046
биопсия 954
герпес 692
дефекты 971, 973
дифтерия 383
заболевания
дермы 1042
диагностика 954, 956, 958
лечение 963
подкожной клетчатки 1052
потовых желез 1056
у новорожденных 967, 969
фотодерматозы 1019
эпидермиса 1026
избыточная 971
инфекции
анаэробные 509, 510
бактериальные 1073
вирусные 1097
вирус varicella-zoster 697
вызванные атипичными микобактериями 546
в детских учреждениях 936, 937
грибковые 1088
папилломавирусная 747, 748
показания для изоляции 932
стафилококковая 338
стрептококковая 353, 354
криптококкоз 616
морфология 951
мраморность: при врожденной генерализованной флебэктазии 984
мраморность: у новорожденных 967
невусы 986, *см.* Невус
обследование при аллергических заболеваниях 153
опухоли 1114

полосы растяжения 1043
поражение
везикуло-буллезные высыпания 1002, 1003
везикулярные высыпания у новорожденных, дифференциальная диагностика 690
вторичное 954
вызванное *Mycoplasma pneumoniae* 573, 574
герпетическое 686, 688
классификация 954
лепрозное 540
обследование 954, 956
первичное 954
при ВИЧ-инфекции 807
при врожденной ветряной оспе 699, 700
при врожденном сифилисе 552
при врожденном токсоплазмозе 866
при герпесе новорожденных 690
при инфицировании парвовирусом B19 681
при реакции трансплантата против хозяина 958, 961
при системных заболеваниях 957, 958
при стафилококковом синдроме ошпаренной кожи 1078
при туберозном склерозе 998, 999
реакция на лекарственные средства 962
сопровождающееся гиперпигментацией 993, 995, 996
сопровождающееся гипопигментацией 997, 1000, 1001
сосудистое 977
у новорожденных 967
экзематозное 1013
вызванные парвовирусом B19 683
расстройства кератинизации 1035
реакция на солнечное облучение 1019, 1020, 1021
туберкулез 527, 1084
увлажнение при диффузном нейродермите 195
фотодерматозы 1020, 1021
ямки 971
Кожная форма синдрома larva migrans 882, 883
Кожно-глазной тирозиназаотрицательный альбинизм 997
Кожные образования 746
Кожные пробы
диагностика кокцидиоидоза 631
диагностика туберкулеза 519, 520
и вакцина БЦЖ 519, 536
при ВИЧ-инфекции 815
при аллергии на лекарства 210, 211, 213
при аллергических заболеваниях 156
при аллергическом рините 168, 169
при астме 179
при крапивнице 202
при лихорадке неясного генеза 309
Кожные реакции при непереносимости пищевых продуктов 221
Кожный зигомикоз 637
Кожный лейшманиоз 836
диффузный 837
Кожный лейшманоид 838
Кожный споротрихоз 635
Козелок добавочный 972
Койлонихия 1067
КоккейнаТурена буллезный эпидермолиз 1009
Коккейна синдром 1024
Коклюш 422, 425
антибиотики, профилактика 426
иммунизация 428, 915, 917, 918
иммунизация: перед путешествиями 942, 943
Коклюшеподобный синдром, аденовирусный 738
Коклюшный белковый токсин 423
Коксаки вирусы, вызываемые инфекции 669, *см.* Энтеровирусные инфекции
Кокцидиоидин, тест с внутрикожным введением 631
Кокцидиоидоз 629, 630
гортани 629
диссеминированный (прогрессирующий) 630
остаточные очаги в легких 630
первичный 629
у ВИЧ-инфицированных детей 804
Кокцидиоидомикоз, *см.* Кокцидиоидоз
Колит
амебный 823
псевдомембранозный 506
Коллагеноз реактивный перфорирующий 1049
Коллапса-консолидации очаг при туберкулезе 517, 518, 521
Коллоидные ванны 964
Коллоидный милиум 1023
Коллоидный плод 1036
Колониестимулирующие факторы 81
Колорадская клещевая лихорадка 754, 755, 756
Колхицин, профилактическое применение при периодической болезни 269
Кольцевидная гранулема 1043
Кольцевидная склеродермия 264
Кольцевидная эритема при ревматизме 363
Кольцевидные волосы 1066
Комбинированный невус 990
Комедоновый невус 992
Комедоны 1108
Компьютерная томография
при астме 179
при врожденном токсоплазмозе 867
при гидатидном эхинококкозе 910
при лихорадке неясного генеза 309
при цистицеркозе 907
Кондиломы остроконечные 746, 1097, 1098, 1112
Кондиломы широкие при сифилисе 551
Конечностистенки полостей тела плода, комплекс 971
Конечности и полость рта, пузырчатка энтеровирусная 673

Конради—Хюнерманна синдром 1040
Контагиозный моллюск 1099
Контактная аллергия 217
Контактный дерматит 1014
аллергический 1014, 1015
простой 1014
Контрактура сгибательная при склеродермии 263
Конъюнктивит, *см.* Кератоконъюнктивит
аденовирусный 738
аллергический 217, 218
весенний 217
вызванный *Haemophilus influenzae* 420
герпетический 688
новорожденных 583
острый геморрагический 674
Парино: при туляремии 477
Парино: при фелинозе 489
с гиперплазией сосочков верхних век 217
хламидийный 581, 583
Коплика пятна 640
Коревая пневмония 640
Коревый энцефаломиелит 640
Коринеформные бактерии 381
Коровье бешенство 787, *см.* Бычья губчатая энцефалопатия
Коронарная артерия
аневризма при болезни Кавасаки 274
повреждения при аортоартериите Такаясу 281
Кортикостероидный панникулит 1053
Кортикостероиды
атрофия кожи сопутствующая 1043
атрофия подкожной клетчатки сопутствующая 1052
инъекции, в лечении угрей 1112
местное применение 966
нефторированные 966
при аллергическом рините, *см.* Глюкокортикоиды при аллергическом рините
при болезни Шенлейна—Геноха 279
при гранулематозе Вегенера 284
при крапивнице 203
при молниеносных угрях 1114
при псориазе 1027
при саркоидозе 272
при системной красной волчанке 251, 254
при склеродермии 265, 266
при трансплантации костного мозга 139
при туберкулезе 525
при узелковом полиартериите 283
при ювенильном дерматомиозите 260
при ювенильном ревматоидном артрите 241
фторированные 966
Корь 638, 639, 641
атипичные формы 641
витамин А 642
дифференциация с розеолой 720
иммунизация 643, 915, 917
иммунизация: перед путешествиями 942, 943
иммунизация: постэкспозиционная 927
подострый склерозирующий панэнцефалит 644, 645
при ВИЧ-инфекции 804
черная 641
Косметические препараты, вызываемые дерматит 1016
Кости
аспергиллез 623
минеральная плотность, влияние будесонида 186
нарушения минерального обмена при ювенильном ревматоидном артрите 240
поражение, фрамбезия 557
туберкулез 527
Костманна синдром 103, 106, 129, 318
Костно-мышечной боли синдромы 285
Костные инфекции
вызванные атипичными микобактериями 548
вызванные криптококками 617
Костный мозг, трансплантация
бактериальные инфекции 324, 325
энтеровирусные инфекции 677
Кофе с молоком, цвет пятен на коже 995
при нейрофиброматозе 995
Кошачий цепень 905
Кошачьих царапин болезнь 488
Кошачья нематода 894
Кошки, аллергия 158
Крапивница
папулезная 1104
пигментная 1050, 1051
Крапивница и отек Квинке 199
аквагенные 201
вызванные давлением на кожу 201
дермографизм 201
диагностика 200, 202
лечение 203
обусловленные физическими факторами 201
острые 199
при пищевой аллергии 222
при синдроме Макла—Уэльса 203
холинергические 201
холодовые 201
хронические 200
хронические идиопатические 202
этиология и патоненез 199
Крапивница солнечная 1023
Красители, применяющиеся в микробиологических исследованиях 291
Краснокожего синдром 213
Краснуха 648, 649
артрит сопутствующий 248
врожденная 650
дифференциация с розеолой 720
иммунизация 651, 915, 917
иммунизация: перед путешествиями 942, 943

панэнцефалит 652
фетальный синдром 650
Красный волосяной лишай 1031
Красный плоский лишай 1033
поражение ногтей 1068
Крейтцфельдта—Якоба болезнь 787, 790, 792
Кремы 963
Криопротеины при холодовой крапивнице 201
Криптококкоз 615
у ВИЧ-инфицированных детей 615, 617, 804
Криптоспоридиоз 829
у ВИЧ-инфицированных детей 804
Кроветворение
регуляция цитокинами 49
ростовые факторы 79, 81, 82
Кровоизлияние(я)
расщепляющие, ногтей 1069
Кровоизлияния на шейке матки при трихомонозе 833
Кровь
взятие из пуповины 44
заболевания: при ВИЧ-инфекции 807
общий анализ: при лихорадке неясного генеза 309
общий анализ: при оценке состояния иммунной системы 44
отбор проб для анализа 292
периферическая 81
посев 292
питательные среды 292
при лихорадке неясного генеза 309
пуповинная: NK-клетки 56
пуповинная: Т-лимфоциты 55
пуповинная: В-лимфоциты 55
пуповины: пересадка кроветворных стволовых клеток 134
Кромолин
при аллергических заболеваниях 161
при астме 181, 183, 184
Кромолин при аллергическом рините 169
Крона болезнь
кожные проявления 960
Крона болезнь, артрит сопутствующий 245
Кронкхайта—Канада синдром 994
Кросса—Мак-Кьюсика—Брина синдром 998
Крости—Джанотти болезнь 1034
Круглогодичный аллергический ринит 168
Круп, вызванный вирусом парагриппа 730, 731
Крым-Конго геморрагическая лихорадка 770, 772
Ксантогранулема ювенильная 1116
Ксеродерма пигментная 1024
Ксероз
при аллергических заболеваниях 153
при диффузном нейродермите 195
Ку-лихорадка 589, 606
Купферовские клетки 86
Курение, аллергия 159
Куру 787, 789, 790, 791
Курчавых волос болезнь 1066
Къясанурского леса болезнь 770, 772

Л
Ла-Кросс энцефалит 754
Лабораторная диагностика 290
бактериальных инфекций 290, 291
вирусных инфекций 295
грибковых инфекций 290, 291
паразитарных инвазий 296
Ладонно-подошвенная кератодермия 1041
Ладонный гипергидроз 1057
Лайелла синдром 212, 1005, 1006
Лайма болезнь 564, 565, 569
иммунизация 570
Ламеллярный ихтиоз 1036, 1037
Ламивудин при ВИЧ-инфекции 810, 811
Лангерганса клетки 951
в аллергических заболеваниях 145
гистиоцитоз 88
трансплантация костного мозга 128
Лануго 953
Ласса лихорадка 771, 772
Латекс, аллергия и анафилактический шок 204
Латекс-агглютинации метод 291
Латентный туберкулез 514, 535
Левалбутерол при астме 183
Левофлоксацин при урогенитальном хламидиозе 582
Легионеллез 483
Легионеров болезнь 483
Легкие
аспергиллома 621
биопсия при пневмоцистной пневмонии 803
бластомикоз 628
кисты гидатиозные 910
криптококкоз 616
прикорневые лимфоузлы, увеличение при туберкулезе 517, 518, 521, 529
туберкулез 521, 523
хантавирусный синдром 777
Легочная трематода 902
Легочная туляремия 478
Легочная чума 464
Легочный актиномикоз 393
Легочный аскаридоз 879
Легочный гистоплазмоз 624, 625
Легочный зигомикоз 637
Легочный кокцидиоидоз 630
Легочный сосальщик 901
Легочный трематодоз 902
Лейкемоидная реакция 110
Лейковорин при токсоплазмозе 873
Лейкодерма центробежная приобретенная 989
Лейкоз
острый лимфобластный: трансплантация костного мозга 125

острый лимфобластный: химиотерапия, риск рецидива 125
острый миелолейкоз, трансплантация костного мозга 125
хронический миеломоноцитарный, трансплантация костного мозга 126
ювенильный хронический, трансплантация костного мозга 127
Лейкоз/лимфома
Т-клеточный 818
волосатоклеточный, HTLV-II-ассоциируемый 819
Лейконихия 1067
Лейкопения 100
обследование больных 101
общая 107
определение 100
при ВИЧ-инфекции 807
Лейкоцидин 336
Лейкоцитарная формула, вычисление при иммунологических исследованиях 44
Лейкоцитоз 110, 111
Лейкоцитокластический васкулит 284
Лейкоциты
микобактерицидные дефекты 88
недостаточность адгезии: диагностика 92, 95, 96
недостаточность адгезии: трансплантация костного мозга 96
Лейкоэнцефалопатия, после трансплантации костного мозга 140
Лейнела—Левестайна липодистрофия 1055
Лейнера болезнь 1019
Лейшманиоз 835
Лекарственные средства для местного применения 963
вызываемый дерматит 1016
Лекарственный волчаночный синдром 251
Лемьера синдром 508
Лентец широкий 904, 905
Лентигиноз
групповой 990
множественный 994
профузный 994
Лентигинозный невус
зостериформный 990
пятнистый 990
Лентиго 994
Лентовидная склеродермия 264
Ленточный червь 903
Лепра, *см.* Проказа
Лепрозная узловатая эритема 542
Лепроматозная лепра 540, 541
Лептоспироз 559
безжелтушный 560
желтушный 560, 561
Летальный буллезный эпидермолиз 1007, 1008
Ливедо сетчатое при системной красной волчанке 251, 252
Ликвороотводящие шунты, инфекции, связанные с применением 331
Ликвороотводящие шунты, связанные инфекции 344
Лимфаденит
вызванный атипичными микобактериями 546, 547
туберкулезный 525
Лимфаденопатия
ворот легкого при туберкулезе 521
корня легкого при туберкулезе 517, 518, 521, 529
при краснухе 649
при токсоплазмозе 862
при трипаносомозе 843, 844
Лимфангиит при лимфатическом споротрихозе 635
Лимфатические узлы
криптококкоз 617
поражение, вызванное атипичными микобактериями 546, 547
туберкулез 525
Лимфатический споротрихоз 635
Лимфатический филяриатоз 888
Лимфобластный лейкоз, острый
трансплантация костного мозга 125
химиотерапия, риск рецидива 125
Лимфогематогенная диссеминация туберкулеза 523, 524, 526
Лимфогранулематоз
и вирус Эпштейна—Барр 708
Лимфогранулема венерическая 585
Лимфоидная интерстициальная пневмония при ВИЧ-инфекции 805
Лимфоидная система, развитие
постнатальное 56
пренатальное 47
Лимфоидная ткань ЖКТ, связь с пищевой аллергией 219
Лимфоидные стволовые клетки 47, 48, 77
Лимфома
HTLV-II-ассоциируемая 819
Т-клеточная 818
при ВИЧ-инфекции 808
ЦНС при ВИЧ-инфекции 805
Лимфомы, трансплантация костного мозга 127
Лимфопения 108, 109
CD8 67
при тяжелом комбинированном иммунодефиците 68
Лимфопоэз
постнатальный 55
пренатальный 47, 48, 52
Лимфопролиферативные заболевания
HTLV-I-ассоциируемые 818
Х-сцепленные 708
и вирус Эпштейна—Барр 708
Лимфопролиферативный синдром
Х-сцепленный 63
Лимфоцитарный хориоменингит 775

Лимфоцитоз 113
Лимфоциты
нормальный уровень 109
регулирующие цитокины 49
ускорение пролиферации при синдроме Чедиака—Хигаси 97
Линдан
при педикулезе 1106, 1107
при чесотке 1104
Линдсея ноготь 1068
Линезолид при энтерококковых инфекциях, вызванных устойчивыми к ванкомицину штаммами 379
Линейный IgA-дерматоз 956, 1012
Линолевая кислота при дефиците незаменимых жирных кислот 1119
Липодистрофия 1055
генерализованная 1056
генерализованная: врожденная 1056
инсулиновая 1056
ограниченная 1056
частичная 1055
Липодистрофия сегментарная 122
Липоидный некробиоз 1044
Липоидный протеиноз 1045
Липома 1117
Липоматоз
врожденный 1117
множественный семейный 1117
Листериоз 387, 388, 389
беременных 388
в постнеонатальный период 389
новорожденных 389
Листовидная пузырчатка 956, 1010
Лихенизация 954
Лихеноидный
оспенновидный парапсориаз, острый 288
парапсориаз 1028
Лихорадка 298
бактериемия 302, 303
без локальных признаков инфекции 302
боль в спине 763
возвратная 300, 562
гектическая 300
геморрагическая 760, 761, 763, 764, 765, 769, 770
геморрагическая: иммунизация 774
гиперпирексия 305
группа риска 302, 303
двухфазная 300
денге 760
железистая, вызванная вирусом Эпштейна—Барр 706
желтая 766
иммунизация 768
иммунизация: перед путешествиями 946
инфекционного происхождения 298
и частота пульса 301
клинические проявления 300
лекарственная 307
лечение 301
на фоне нейтропении при злокачественных опухолях 322, 323
неизвестного происхождения 305
диагностика 307
этиология 305, 306
неспецифическая, вызванная энтеровирусом 672
неясного генеза 302
окопная 487, 491
патогенез 298, 299
перемежающаяся 300
периодическая 301
периодическая: связанные синдромы 268
постоянная 300
приступы при малярии 852
при бабезиозе 858
при бессимптомной бактериемии 303
при болезни Кавасаки 274
при внезапной экзантеме 719, 720
при гемоглобинопатии 305
при иммунодефиците 303
при сепсисе 300
семейная средиземноморская 92, 122, 268
симуляция 299, 307
с петехиальной сыпью 305
терморегуляция 298, 299
трехдневная 300
у детей до 3 месяцев 302
центральная гипертермия 300
четырехдневная 300
Лица с нарушениями иммунитета
аденовирусная инфекция 738
болезнь Шагаса 847
герпетическая инфекция 689, 693
иммунизация 920, 923, 924, 926
инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* 472
инфекции, вызванные ГВЧ-6 720
инфекции, вызванные парвовирусом B19 682
кандидемия 613
токсоплазмоз 863, 871, 872
цитомегаловирусная инфекция 715, 716
Лицо трупа, синдром при частичной липодистрофии 1055
Лишай
белый 1017
блестящий 1032
красный волосяной 1031
красный плоский 1033
красный плоский: поражение ногтей 1068
опоясывающий 696, 701, 702
отрубевидный 1088, 1089
плоский 1033
плоский: острый эруптивный 1033
полосатый 1032
простой хронический 1017

розовый 1030, 1031
склероатрофический 1044
скрофулезный 1086
Лоаоз 890, 891
Лобковая вошь 1105
Лобковая вшивость 1106
Лодоксамида трометамин при аллергических заболеваниях 163
Ложкообразные ногти, *см.* Койлонихия
Ложье—Ханцикера синдром 994
Локализованный кожный лейшманиоз 836
Локальный амилоидоз 270
Лопинавир при ВИЧ-инфекции 811
Лоратадин
при аллергических заболеваниях 161
при аллергическом рините 169
при крапивнице 203
Лососевые пятна, у новорожденных 968
Лосьоны 963
Луи—Бар синдром 985, *см.* Атаксия-телеангиэктазия
Лучевая артерия, пульс при аортоартериите Такаясу 280
Лучевая терапия
связанная нейтропения 104
тотальная при трансплантации костного мозга 138
Любриканты 964
Люголя раствор 291, *см.* Калия йодид
Лютца—Альмейды—Сплендоре болезнь 633
Лямблиоз 825, 826, 828

М

М-протеин, антиген 351
Магнитно-резонансная томография
всего тела при лихорадке неясного генеза 309
при цистицеркозе 907
Магния сульфат, в лечении осложнений астмы 190
Мадурская стопа 395
Мази 963
Майокки гранулема 1092
Мак-Конки агар 291
Мак-Кьюна—Олбрайта синдром 995
Макла—Уэльса синдром, крапивница 203
Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) 78, 79, 82
Макрофаги 86
нарушения функции 88, 92
синдром активации при ювенильном ревматоидном артрите 242
Макрофаги, роль в аллергических заболеваниях 145
Малатион инизопропанол при педикулезе 1106
Малярия 850, 851, 855
алгидная 856
вакцинирование детей перед путешествиями 948, 949
гемоглобинурия 856
гипогликемия 856
отек легких 856
почечная недостаточность 856
профилактика 856, 948, 949
разрыв селезенки 856
тромбоцитопения 856
церебральная 856
Маннозосвязывающий лектин (МСЛ)
недостаточность 120
участие в системе комплемента 113, 115
Манту туберкулиновая кожная проба 519, 520
при лихорадке неясного генеза 309
Марбург лихорадка 771, 773
Мареностри, периодическая болезнь ассоциированная 269
Марсельская лихорадка 589, 594
Масляные ванны 964
Мастоцитоз 1049, 1050, 1051
диффузный кожный 1051
пигментная крапивница 1050, 1051
системный 1051
телеангиэктатический 1051
эритематозно-пятнистый эруптивный 1051
Маффуччи синдром, поражение сосудов 982
Мебендазол
при анкилостомидозе 882
при аскаридозе 879
при трихинеллезе 897
при трихоцефалезе 884
Медицинская помощь при путешествиях за рубеж 939
Медицинские прспособления, инфекции, связанные с применением 330
Медицинские учреждения, борьба с инфекциями 930
Медуллобластома, показания к трансплантации костного мозга 128
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, нарушения системы комплемента 122
Меланин, дефекты выработки 997, 999, 1000, 1001
Меланома злокачественная 989
Меланоцитарные невусы
атипичные 987
врожденные 988
гигантские 988
мелкие 988
приобретенные 986
Меланоциты 951
Мелиоидоз 474
Мембранный кофакторный белок 116
Мембранный регуляторный белок 113
Мембраноатакующий комплекс, в системе комплемента 113, 116
Менингеальный нейроцистицеркоз 907
Менингит
амебный, острый 819
вызванный *H. influenzae* 417
вызванный вирусом лимфоцитарного хориоменингита 776
вызванный сальмонеллой 434

герпетический 689
криптококковый 616
менингококковый 401
показания для изоляции 932
при болезни Лайма 567
при кокцидиоидозе 630
туберкулезный 518, 523, 526
энтеровирусный 675
Менингококкемия
острая 401
хроническая 401
Менингококковая инфекция 398
диагностика 402
иммунизация 404, 919
иммунизация: перед путешествиями 945
клинические проявления 401
лечение 402
менингит 401
осложнения 403
патогенез 399
прогноз 404
профилактика 404
эпидемиология 398
этиология 398
Менингоэнцефалит
амебный 819
амебный гранулематозный 819
герпетический 689, 691
при трипаносомозе 843
энтеровирусный 675
Менингоэнцефаломиелит
при эпидемическом паротите 655
Менкеса синдром 1066
Мепакрин
при лямблиозе 828
Меркеля клетки 951
Мерке линии 1068
Местная антибактериальная терапия 965
Местная кортикостероидная терапия 966
Местные анестетики, побочные эффекты 212
Местный столбняк 502
Метаболизм, болезни накопления, трансплантация костного мозга 129
Метаморфопсия при инфекционном мононуклеозе 712
Метапротеренол при астме 183
Метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика 72, 103, 107
Метахолин, провокационные пробы при аллергических заболеваниях 157
Метилпреднизолон
при астме 183, 184, 187
при ювенильном дерматомиозите 260
Метилпреднизолона сукцинат натрия при астме 183
Метинамином/серебром окрашивание 291
Метотрексат
при аортоартериите 281
при гранулематозе Вегенера 284
при ревматических заболеваниях 231
при саркоидозе 272
при склеродермии 265
при трансплантации костного мозга 138
при ювенильном дерматомиозите 260
при ювенильном ревматоидном артрите 241
Метронидазол
при балантидиазе 829
при диарее, вызванной *Clostridium difficile* 507
при дранкулезе 893
при инвазивном амебиазе 824
при лямблиозе 827, 828
при токсокарозе 896
при энтеробиозе 885
Мефлохин
лечение малярии 854, 855
профилактика малярии 948, 949
Механика руки, синдром при ювенильном дерматомиозите 258
Миалгия эпидемическая 673
Мигрирующая некротическая эритема, кожные проявления 961
Мигрирующая эритема при болезни Лайма 566
Миелит поперечный, дифференциальная диагностика 663, 664
Миелобласты 81, 82
Миелодиспластические заболевания, показания к трансплантации костного мозга 126
Миелодиспластические синдромы 126
Миелоидные стволовые клетки 77, 78
пролиферация и созревание 81
пролиферация и созревание: нарушения и связанная нейтропения 102, 103, 106
Миелокатексия 103, 106
Миелолейкоз острый, показания к трансплантации костного мозга 125
Миеломоноцитарный лейкоз, хронический, трансплантация костного мозга 126
Миелопатия, HTLV-I-ассоциируемая 817
Миелопероксидазы недостаточность 93, 97
Миелопоэз неэффективный, связанная нейтропения 102, 106
Миелопролиферативные заболевания, показания к трансплантации костного мозга 126
Микобактерии, вызываемые инфекции 513
атипичные, поражения кожи 1086
нетуберкулезные 545, 547
Микоплазмы 571
вызываемые инфекции 571
внелегочные 573
мочевых путей и половых органов 575
респираторные 571, 573, 574
у новорожденных 577
Микроагглютинации реакция, диагностика лептоспироза 561

Микробиологическая диагностика 290, 291
в амбулаторных учреждениях 294
Микроскопия 290, 291
нативных мазков 295
Микроспоридиоз 832
при ВИЧ-инфекции 804
Микрофиляремия 888
Микроцефалия при токсоплазмозе 866
Милани симбиотическая гангрена 510
Милиарный туберкулез 1086
Милиум 1115
коллоидный 1023
у новорожденных 967
Милтефозин при лейшманиозе 840
Минеральная плотность костей, влияние терапии будесонидом 186
Минеральный обмен, нарушения при ювенильном ревматоидном артрите 240
Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) 294
Минимальная концентрация препарата, подавляющая рост микроорганизмов (МПК) 294
Миноциклин
при нокардиозе 395
при проказе 543
Миозит
вызванный вирусом гриппа 728
некротический 510, 512
энтеровирусный 676
Миокардит
аденовирусный 738
вызванный парвовирусом В19 683
при болезни Кавасаки 274
при эпидемическом паротите 656
энтеровирусный 671, 674
Миоклонии при подостром склерозирующем панэнцефалите 646
Ми линии 1068
Младенческие фибромы пальцев 1116
Младенческий акропустулез 969
Младенческий ботулизм 494, 497, 499
Множественная стеатома 1116
Множественной гамартомы синдром 1072
Множественный лентигиноз 994
Модуляторы лейкотриенов
при аллергических заболеваниях 162
при аллергическом рините 169
при астме 187
при крапивнице 204
Мозаичные бородавки 1097
Мозжечковая атаксия при ветряной оспе 703
Мокрота, посев 293
Молекулярная мимикрия 244, 247
Молекулярно-генетические методы диагностики 297
Моллюск контагиозный 1099
Молниеносные угри 1114
Молоко коровье, аллергия 219, 220, 221, 222
Молочная кислота
как кератолитический агент 965
при бородавках 1098
при ихтиозе 1037, 1038
Молочница у новорожденных, *см.* Кандидоз у новорожденных
Молочный струп 1018
Мометазон
при аллергическом рините 170
при астме 183, 185
Монгольские пятна, у новорожденных 968
Монетовидная экзема 1016, 1017
Монилетрикс 1065
Монилиаз 610
Мононуклеарные фагоциты 77, 85, 86
Моноцитоз 112
Моноциты 86
нарушения функции 88
Моноциты, роль в аллергических заболеваниях 145
Монтелукаст при астме 183, 188
Монтенегро проба 836
Морула при анаплазмозе 601, 602, 603, 604
Морулярные клетки при трипаносомозе 842
Моча, посев 292
при лихорадке неясного генеза 309
Мочевина
как кератолитический агент 965
при бородавках 1098
при ихтиозе 1037, 1038
при кератозе 1030
Мочевой пузырь, атония при полиомиелите 666
Мочевые пути
поражение при стафилококковой инфекции 339
Мраморный рисунок кожи
при врожденной генерализованной флебэктазии 984
у новорожденных 967
Муковисцидоз 1120
артрит сопутствующий 289
инфицирование *Burkholderia cepacia* 474
инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* 472
респираторные инфекции 471
Мукополисахаридозы 1049
Мукоровые грибы 636
Мукоцеле 1071
Мультисистемная воспалительная болезнь 256
Мупироцин при импетиго 1075
Муравьиные укусы, аллергические реакции и иммунотерапия 216
Мутации генов β1-цепи рецептора ИЛ-12 74
Мутации генов рецепторов ИФН-1 и -2 74
Мутилирующая кератодермия 1041
Мухи—Габерманна болезнь, артрит сопутствующий 288
Мышцы, стафилококковые абсцессы 339
Мягкие ткани
инфекции, анаэробные 509, 510
Мягкий шанкр 421

Н
Навязчивое выдергивание волос, *см.* Трихотилломания
Нагаямы пятна 720
Назоцеребральный зигомикоз 637
Накопления болезни, показания к трансплантации костного мозга 129
Накопления липидов болезнь, *см.* Сфинголипидоз
Налидиксовая кислота при шигеллезе 445
Напроксен
при спондилоартропатиях 246
псевдопорфирия вызываемая 230
Нарушение комплекса рецептора Т-клеток и CD3 66
Нарушения гуморального иммунитета
инфекции 320
комбинированные с нарушениями клеточного иммунитета 321
Нарушения клеточного иммунитета
инфекции 321
комбинированные с нарушениями гуморального иммунитета 321
Насекомые, переносимые инфекции, меры предосторожности в путешествиях 941
Насекомые, укусы и ужаление
аллергия 214, 1101
анафилактические реакции 215, 216
Насекомые, укусы и ужаление, аллергия 159
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия 983
Наследственная доброкачественная телеангиэктазия 984
Наследственный отек Квинке 121, 123
Национальной программы по компенсациям вреда 927
Неаллергический эозинофильный воспалительный ринит, отличие от аллергического ринита 168
Небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродерма 1036
Небуллезное импетиго 1073
Невирапин
при ВИЧ-инфекции 810, 811
профилактически, в период беременности 816
Невоидная телеангиэктазия, односторонняя 984
Невоидной базальноклеточной карциномы синдром 1115
Невоидной клеточной эпителиомы синдром 1117
Невралгия постгерпетическая 697, 701, 704
Неврит при инфицировании вирусом varicella-zoster 701, 704
Невроидные невусы 986
Неврологические нарушения
после трансплантации костного мозга 140
при бешенстве 781
при ботулизме 496
при инфекционном мононуклеозе 712
при микоплазменной пневмонии 573
при шигеллезе 443
Невропатический ангидроз 1057
Невропатия
при полиомиелите 665
при проказе 539
токсическая при дифтерии 384
Невус
анемический 985
Беккера 992
беспигментный 991
веретенообразноклеточный 989
внутридермальный 987
галоневус 989
гигантский врожденный пигментный 988
голубой 990
голубой пузырчатый 982
злокачественный (меланома) 989
кожи 986
комбинированный 990
комедоновый 992
лентигинозный: зостериформный 990
лентигинозный: пятнистый 990
меланоцитарный
врожденный 988
диспластический (атипичный) 987
приобретенный 986
мелкий врожденный 988
невроидный 986
Оты 990
пламенеющий 977
пламенеющий: с меланоцитарными изменениями 983
пограничный 987
сальных желез Ядассона 992
сложный 987
соединительнотканный 992
сосудистый 977
сосудистый: с меланоцитарными изменениями 983
Унны, у новорожденных 968
Шпиц 989
эпидермальный 991
эпителиоидноклеточный 989
Негонококковый уретрит 575
Негри тельца 781
Недержание пигмента 995, *см.* Гипомеланоз Ито
Недифференцированная лепра 540
Недокромил
при аллергических заболеваниях 161
при астме 181, 183
Недомогание при токсоплазмозе 862
Недостаточность адгезии лейкоцитов 95
Недостаточность комплемента, связанные инфекции 320
Недостаточность компонентов комплемента 118, 119
диагностика 46
при ревматических болезнях 227
у новорожденных 122
Незаменимые жирные кислоты, дефицит 1119
Незаращение жаберных щелей 972
Неинвазивный аспергиллез 620

Нейробластома
трансплантация костного мозга 128
Нейробореллиоз при болезни Лайма 567
Нейродермит ограниченный 1017
Нейроны термочувствительные 298, 299
Нейросифилис 554, 555
Нейроцистицеркоз при заражении свиным цепнем 906
Нейтропения 102, 318
аутоиммунная 105
гликогеноз типа Ib 103, 107
диагностика 101
замещение костного мозга 104
иммунная 104, 105
инфекционная 103, 104
и общая лейкопения 107
классификация 102, 103
клинические проявления 107
лабораторные исследования 108
лекарственная 104, 105
лечение 108
метафизарная хондродисплазия, тип Мак-Кьюсика 103, 107
новорожденных: аллоиммунная 105
новорожденных: аутоиммунная 106
определение 102
острая 102
периодическая наследственная 103, 106
при ВИЧ-инфекции 104, 807
при злокачественных опухолях 102, 104, 322, 323
при злокачественных опухолях: инфекционная 322, 323
при неэффективном миелопоэзе 102, 106
ретикулоэндотелиальная секвестрация 104
синдром ШвахманаДаймонда 103, 106
тяжелая врожденная 103, 106
тяжелая хроническая 107
хроническая 103
хроническая доброкачественная 103, 107
этиология 102
Нейтрофилы 77
антитела при иммунной нейтропении 105
воспалительная реакция 77, 81, 83
гиперпродукция, *см.* Нейтрофильный лейкоцитоз
дисфункция актина 92
перекатывание 83
развитие и дифференцировка 79, 81, 82
роль в воспалительной реакции 77, 81, 83, 84
сдвиг влево 110
созревание и кинетика 79, 81, 82
функция 81, 83
Нейтрофильный лейкоцитоз 110
острый приобретенный 110
пожизненный 112
хронический приобретенный 111, 112
Нейфельда реакция 346
Некробиоз липоидный 1044
Некроза опухолей фактор 78, 80, 83
рецептор, ассоциированный периодический синдром 269
Некроз подкожный жировой 1054
Некротическая мигрирующая эритема, кожные проявления 961
Некротический миозит 510, 512
Некротический фасцит 510, 1077
Некротический энтерит 510, 512
Нелепрозные микобактерии, *см.* Атипичные микобактерии
Нелфинавир при ВИЧ-инфекции 810, 811
Нематодозы тканевые 889
Нематоды 894
Немедленная аллергическая реакция 147
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы 810, 811
Непереносимость пищевых продуктов 219
анафилактический шок 204
диагностика 222, 223
диффузный нейродермит 197, 221
клинические проявления: кожные проявления 221
клинические проявления: поражение ЖКТ 220
клинические проявления: расстройства дыхания 222
крапивница 222
лечение 223
патогенез 219, 220
пищевые пробы 157, 222
профилактика 223
эозинофильный гастроэнтерит 221
этиология 219
Непредвиденные побочные эффекты лекарственных средств 208
Непрерывные желеобразные испражнения при геморрагическом васкулите 279
Непрямой гемагглютинации метод, диагностика токсоплазмоза 870
Непрямой гемагглютинации трепонемная реакция 554
Непрямой иммунофлюоресценции с IgG метод, диагностика токсоплазмоза 869
Непрямой иммунофлюоресценции с IgM метод, диагностика токсоплазмоза 869
Нерасчесываемые волосы, синдром 1067
Неспецифический язвенный колит, кожные проявления 960
Неспецифическое лихорадочное заболевание, вызванное энтеровирусом 672
Нестероидные противовоспалительные средства
при ревматических заболеваниях 230
при спондилоартропатиях 246
при ювенильном ревматоидном артрите 241
Нетертона синдром, связанный ихтиоз 1040
Нетрепонемные реакции, в диагностике сифилиса 553
Нетуберкулезные микобактерии, *см.* Атипичные микобактерии

Нефритический фактор 122
Нефропатия при ВИЧ-инфекции 807
Нефротический синдром при ВИЧ-инфекции 807
Неходжкинская лимфома
показания к трансплантации костного мозга 127
Нехромогенные микобактерии 545
Нижние дыхательные пути
инфекции, анаэробные 508, 509
Никелевый дерматит 1016
Никлозамид
при тениаринхозе и тениозе 904
Никольского симптом
при стафилококковом синдроме ошпаренной кожи 1078
при токсическом эпидермальном некролизе 1006
Нитазоксанид при криптоспороидиозе 831
Нитросинего тетразолия восстановление, тест, в диагностике хронической гранулематозной болезни 99
Нифуртимокс при болезни Шагаса 848
Новорожденные
брюшной тиф 438
ветряная оспа 699
ВИЧ-инфекция
варианты течения 800
профилактика 816
пути передачи 797
эпидемиология 796
высыпания кожные 967, 969
герпес 689, 690, 693
инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae* 419
кандидоз 610
кисты десен 967, 1072
конъюнктивит 583
листериоз 389
микоплазменные инфекции 575, 576
нейтропения: аллоиммунная 105
нейтропения: аутоиммунная 106
пневмония 584
пустулезный меланоз, преходящий 969
системная красная волчанка 255
склерема 1054
столбняк 502
стрептококковые инфекции группы В
поздние 367, 368, 370
профилактика 372, 373
ранние 367, 368, 369, 370
токсическая эритема 968, 969
туберкулез 518, 529, 537
угри 1112, 1113
хламидиоз 583
цитомегаловирусная инфекция 714, 717
энтеровирусные инфекции 670, 676
энтерококковая инфекция 378
Ногтевое ложе, рисунок капилляров при ювенильном дерматомиозите 258, 259
Ногтевые валики, кандидоз 613
Ногти
белая окраска 1068
врастание 1070
в виде часовых стекол 1069
грибковые инфекции 1069
двухцветные 1068
дерматит 1068
желтые 1070
капилляроскопия валиков 225
Линдсея 1068
опухоли околоногтевой области 1070
паронихия 1070
поражение 1067
поражение: при псориазе 1026, 1027, 1068
привычная деформация 1069
псориаз 1026, 1027
расщепляющие кровоизлияния 1069
строение 953
Терри 1068
точечные углубления при псориатическом артрите 245
черное окрашивание 1069
Ногтя-надколенника синдром 1070
Нокардиоз 395, 396
Нома 1073
новорожденных 1073
Норвежская чесотка 1104
Нос, обследование при аллергических заболеваниях 152
Носовая складка при аллергии 151, 168
Носоглотка, рак, вызванный вирусом Эпштейна–Барр 707
НПВС
в лечении астмы 184
гиперчувствительность и побочные эффекты 213
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы 809, 811

О

Облигатные анаэробы 508
Обнаженных лимфоцитов синдром 72
Обследование беременных на ВИЧ-инфекцию 816
Обструкция дыхательных путей
при астме 173
Обтирание губкой, смоченной прохладной водой при лихорадке 301
Обувной дерматит 1016
Обучение пациентов при астме 191, 192
Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия 59
Общие антигены лейкоцитов человека (HLA)
и реакция отторжения трансплантата 133
нарушение экспрессии 72
Общий анализ крови
при лихорадке неясного генеза 309
при оценке состояния иммунной системы 44
Объем форсированного выдоха при астме 176, 177
Обызвествление при ювенильном дерматомиозите 261

Обыкновенная волчанка 1085
Обыкновенная пузырчатка 1010
неонатальная 1010
Обыкновенные бородавки 1097
Обыкновенный ихтиоз 1037
Овес, аллергия 221
Ограниченная липодистрофия 1056
Ограниченная склеродермия 264
Ограниченный нейродермит 1017
Одежда, контактный дерматит 1016
Ожоги
связанные нарушения системы комплемента 123
солнечные 1019, 1020, 1021
Окопная лихорадка 487, 491
Окопный стоматит 1073
Окраска
акридиновым оранжевым 291
аурамином/родамином 291
метинамином/серебром 291
по Гимзе 291
по Граму 290, 291
по Киньуну 291
по Райту 291
по Цилю—Нельсену 291
трехцветная 291
тушью 291
Окружающая среда, контроль и оздоровление
при аллергических заболеваниях 157
при аллергическом рините 168
при астме 180
Окулоаурикуловертебральный синдром 972
Олигоартрит 235, 236, 237, 239, 242
Олигонуклеотидные зонды 297
Олимпийский лоб при врожденном сифилисе 552
Олопатадина гидрохлорид при аллергических заболеваниях 163
Оменна синдром 72
Омская геморрагическая лихорадка 770, 772
Онихолиз 1068
Онихомикоз 1069
белый поверхностный 1069
дистальный подногтевой 1069
кандидозный 613, 1069
проксимальный белый подногтевой 1069
Онкогенез и вирус Эпштейна—Барр 707
Онкоцерхоз 889
Оофорит при эпидемическом паротите 656
Опиаты, гиперчувствительность 213
Описторхоз 902
Опистотонус при столбняке 501
Опоясывающий линейный ихтиоз 1039
Опоясывающий лишай 696, 701, 702
Оппортунистические инфекции, *см.* Иммунодефицит, инфекционные заболевания
после трансплантации 324, 325
при ВИЧ-инфекции 803
при ВИЧ-инфекции: профилактика 814, 815
Опсонизация, нарушения при инфекциях 336
Опухоли
головного мозга, трансплантация костного мозга 128
солидные, трансплантация: костного мозга 128
Опухоль
злокачественная: при ВИЧ-инфекции 807
кожи 1114
околоногтевой области 1070
Оральный аллергический синдром 221
Орехи, аллергия 220, 221, 222
Орнитоз 585
Ороя лихорадка 487
Ортопедические протезы, инфекции, связанные с применением 334
Орхит
при эпидемическом паротите 656
энтеровирусный 676
Осельтамивир, в лечении гриппа 727, 728
Ослера—Вебера—Рандю синдром 983
Оспа
ветряная 696, 697, 698, 702
ветряная: врожденная 699, 700
ветряная: в детских учреждениях 936, 938
ветряная: при ВИЧ-инфекции 804
ветряная: прогрессирующая 698
ветряная: рецидивирующая 698
ветряная: у новорожденных 699
световая 1023
Осповидный риккетсиоз 589, 595
Остеоартропатия гипертрофическая 288
Остеокласты 86
Остеохондрит при врожденном сифилисе 552
Острая крапивница 199
Острая менингококкемия 401
Острицы, вызываемые инфекции 884, 885
Острова Меледа болезнь 1041
Остроконечные кондиломы 746, 1097, 1098
Острые фебрильные угри 1114
Острый герпетический гингивостоматит 687
Острый легочный гистоплазмоз 624
Острый лимфобластный лейкоз
показания к трансплантации костного мозга 125
Острый миелолейкоз
показания к трансплантации костного мозга 125
Острый оспенновидный пустулез 198
Острый эруптивный плоский лишай 1033
Отбор крови для анализа 292
Отделения неотложной помощи, лечение обострений бронхиальной астмы 189
Отек легких 856
Отит
наружный при аспергиллезе 621
средний: вызванный *Haemophilus influenzae* 419
средний: в детских учреждениях 936, 937
средний: при гриппе 728

Отомикоз при аспергиллезе 620
Отрубевидный лишай 1088, 1089
Отсутствия пульса болезнь 280, 281
Оты невус 990
Офлоксацин
при брюшном тифе 440
при гонококковой инфекции 411
при диарее путешественников 947
при урогенитальном хламидиозе 582
Офтальмит гонококковый 409
Очаговая гипоплазия дермы 974
Очаговая эктодермальная дисплазия кожи лица 973
Ошпаренной кожи стафилококковый синдром 1078, 1079

П
Пазини буллезный эпидермолиз 1009
Паливизумаб при инфицировании респираторным синцитиальным вирусом 735
Пальцы
в виде барабанных палочек 1069
младенческая фиброма 1116
Панариций герпетический 685, 687
Панкреатит
острый, артрит сопутствующий 289
при ВИЧ-инфекции 806
при эпидемическом паротите 656
энтеровирусный 676
Панкреатический панникулит 1053
Панникулит 1052
артифициальный 1055
волчаночный 1053
кортикостероидный 1053
панкреатический 1053
при дефиците α_1-антитрипсина 1053
холодовый 1055
Панэнцефалит
подострый склерозирующий 644, 645
прогрессирующий краснушный 652
Папийона–Лефевра синдром 1041
Папилломавирусная инфекция 745
Папилломавирусы человека 745
Папилломатоз гортани 745, 748, 1097
Папула 954
Папулезно-пурпурный синдром перчаток и носков 683
Папулезно-уртикарная реакция 1101
Папулезные высыпания 1044
Папулезный акродерматит, детский 1034
Папулонекротический туберкулоид 1086
Парагонимоз 901, 902
Парагрипп, вирусы 729, 730
Паразитарные инвазии
лабораторная диагностика 296
при ВИЧ-инфекции 803
Паракокцидиоидоз 633
Паралитический полиомиелит 660
спинальный 660
с дыхательной недостаточностью 661
Паралич
острый вялый, дифференциальная диагностика 663, 664
при бешенстве 782
при ботулизме 494
при полиомиелите 657
Паралич лицевого нерва при болезни Лайма 567
Парапсориаз лихеноидный 1028
Парвовирус B19 680
апластический криз 682
артропатия 682
внутриутробное инфицирование 682
инфекционная эритема 681
миокардит 683
поражение кожи 683
при сниженном иммунитете 682
пятая болезнь 681
Паренхиматозный нейроцистицеркоз 906
Парино конъюнктивит 477, 489
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия при нарушениях системы комплемента 121
Паромомицин
при амебиазе 824
при криптоспороидиозе 831
при лямблиозе 828
Паронихия 1070
Паронихия кандидозная 613
Паротит эпидемический 653
Парро псевдопаралич при врожденном сифилисе 552
Пасты 965
Паукообразная гемангиома 983
Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, вызванное стрептококковой инфекцией 358
Педикулез 1105, 1107
вызванный головной вошью 1106
вызванный платяной вошью 1105
лобковый 1106
Пейеровы бляшки 47, 53, 56
Пейтца–Егерса синдром при лентигинозе 994
Пеленочный дерматит 1015
кандидозный 613, 1095
Пелиоз печени, вызванный *Bartonella henselae* 492
Пеллагра 1120
Пемфигоид буллезный 956, 1011
Пенициллин
кожные пробы 210
побочные эффекты 211
при актиномикозе 394
при беджеле 558
при дифтерии 384
при инфицировании стрептококками группы B 371
при лептоспирозе 562
при менингококковой инфекции 402
при некротическом миозите 512

при пинте 559
при пневмококковой инфекции 348
при сифилисе 555
при столбняке 503
при стрептококковой инфекции 356
профилактически: при дифтерии 385
профилактически: при инфицировании стрептококками группы В 372
профилактически: при ревматизме 366
Пенициллин-связывающий белок PB2A 341
Пентамидин
при лейшманиозе 840
при пневмоцистной пневмонии 803, 813, 877
при трипаносомозе 843
Пенцикловир
при герпесе 692
Первичный кокцидиоидоз 629
Первичный легочный туберкулез 521
Перекиси 84
Перекрученные волосы 1065
Перемежающаяся лихорадка 300
Перианальный дерматит 354, 1081
Перианальный кандидоз 1096
Перигепатит 407, 583
Перикардит
вызванный *Haemophilus influenzae* 419
туберкулезный 523
энтеровирусный 674
Периодическая лихорадка 301
связанные синдромы 269
с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом 270
Периодическая наследственная нейтропения 106
Периодический гипер-IgD лихорадочный синдром (HIDS) 269
Периодический синдром, ассоциированный с рецептором ФНО 269
Периодонтит при синдроме Элерса—Данло 1048
Периорифициальный туберкулез 1086
Периостит при врожденном сифилисе 552
Перитонеальные катетеры, инфекции, связанные с применением 333
Перитонит
связанный с применением катетера 333
туберкулезный 528
Периферическая кровь 81
Перметрин
при педикулезе 1106
при чесотке 1104
Перуанская бородавка 487
Перфорационный синовит 288
Перфорирующая кольцевидная гранулема 1044
Перфорирующий коллагеноз, реактивный 1049
Перфорирующий серпигинозный эластоз 1049
Перхоть животных, аллергия 158
Перчаток и носков синдром папулезно-пурпурный 683
Петехии при лихорадке 305
Печеночная двуустка 900
Печеночный сосальщик 901
Печеночный трематодоз 900
Печень
амебиаз 823
кисты гидатиозные 910
пелиоз, вызванный *Bartonella henselae* 492
Пигментная крапивница 1050, 1051
Пигментная ксеродерма 1024
Пигментоваскулярный факоматоз 983
Пиковая объемная скорость выдоха при астме 177, 178
Пиломатриксома 1115
Пинта 558
Пиогенная гранулема 982
Пиодермия вегетирующая 1080
Пиперазина цитрат при аскаридозе 879
Пиперациллин/тазобактам при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* 473
Пиразинамид
при туберкулезе 531, 532
Пирантела памоат при аскаридозе 879
Пирбутерол при астме 183
Пиретрин при педикулезе 1106
Пириметамин
при токсоплазмозе 872, 873
профилактика малярии 949
Пирин 122
Пирин, периодическая болезнь ассоциированная 269
Пирогены
экзогенные 298
эндогенные 298, 299
Пищевая аллергия 219, 220, 223, *см.* Непереносимость пищевых продуктов
анафилактический шок 204
анафилактический шок: после физической нагрузки 222
диффузный нейродермит 197, 221
крапивница 222
пищевые пробы 157, 222
Пищевой ботулизм 495, 498
Пищевой риноконъюнктивит 222
Пищевые аллергены
1-го класса 220
2-го класса 220
Пищевые отравления
вызванные Clostriduim perfringens 512
меры предосторожности в путешествиях 940
стафилококковые 339
Пищевые пробы 157, 222
Пламенеющие невусы 977
Платяная вошь 1105
Плевральный выпот при туберкулезе 522
Плеврит, туберкулезный 522, 523
Плеконарил при риновирусных инфекциях 740
Плод-арлекин 1035

Плоские бородавки 1097
Плоский лишай 1033
Плоский эпителий, поражение клеток при папилломавирусной инфекции 746
Пневмококковая инфекция 346
  в детских учреждениях 936, 938
  диагностика 348
  иммунизация 349, 917, 918, 919
  иммунизация: перед путешествиями 943
  иммунизация: при иммунодефиците 924, 926
  клинические проявления 348
  патогенез 347
  прогноз 349
  профилактика 349
  эпидемиология 346
  этиология 346
Пневмония
  аденовирусная 737
  аспирационная при ювенильном дерматомиозите 261
  вызванная *Pseudomonas aeruginosa* 472
  гигантоклеточная Хехта 640
  интерстициальная 733
  кандидозная 611
  криптококковая 616
  лобарная при туберкулезе 521
  микоплазменная 571, 573
  пневмоцистная 803, 814, 815, 877
  при аспергиллезе 621
  при бластомикозе 628
  при ветряной оспе 703
  при гриппе 728
  при инфицировании респираторным синцитиальным вирусом 733
  при кори 640
  при легионеллезе 484
  при парагриппе 730, 731
  при туляремии 478
  стафилококковая 338
  хламидийная 578
  хламидийная: новорожденных 584
  хламидийная: при орнитозе 586
  вызванная *Haemophilus influenzae* 418
Пневмоцистная пневмония 875
  при ВИЧ-инфекции 803
  при ВИЧ-инфекции: профилактика 814, 815, 877
Побочные эффекты лекарственных средств 208
  аллергия, *см.* Гиперчувствительность
  диагностика 210
  клинические проявления 209
  кожные проявления 962
  лечение 210
  непредвидимые 208
  патогенез 209
  предвидимые 208
  псевдоаллергические 208
  факторы риска 209
  эпидемиология 209
Поверхностный онихомикоз 1069
Повышение титра, значительное 297
Пограничная лепра 540, 541
Пограничные невусы 987
Пограничный буллезный эпидермолиз, *см.* Летальный буллезный эпидермолиз
Подкожная клетчатка 952
  атрофия, вызванная кортикостероидами 1052
  заболевания 1052
  инфекции 1075
Подкожная кольцевидная гранулема 1044
Подкожные узелки при ревматизме 363
Подкожный жировой некроз 1054
  гиперкальциемия 1054
Подмышечный гипергидроз 1057
Подногтевой онихомикоз 1069
Подострый склерозирующий панэнцефалит 644, 645
Подофиллин при бородавках 1098
Подофиллин при папилломавирусной инфекции 750
Подофиллотоксин при кондиломах 750
Подошвенные бородавки 1097
Подошвенный дерматоз, детский 1015
Подростки
  брюшной тиф 438
  ВИЧ-инфекция 797
  угри 1108, 1109
Позвоночник
  потеря гибкости при ювенильном анкилозирующем спондилите 244, 245
Поздняя аллергическая реакция 147
Пойкилодермия врожденная 1025
Полиартериит узелковый 281, 282
Полиартрит 237, 242
Полимеразной цепной реакции (ПЦР) метод 297
  диагностика герпеса 689, 691
  диагностика токсоплазмоза 870
Полиморфная экссудативная эритема
  вызванная *Mycoplasma pneumoniae* 573, 574
  кожные высыпания 1002
  реакция на цефаклор 1002
Полиморфный фотодерматоз 1024
Полиомавирусы
  BK 785
  JC 785
Полиомиелит 657
  абортивный 659, 663
  бульбарный 660
  диагностика 662, 663, 664
  дифференциальная диагностика 664
  иммунизация 667, 915, 917
  иммунизация: перед путешествиями 943
  лечение 663
  непаралитический 659, 663
  осложнения 666

паралитический 660, 666
паралитический: спинальный 660
паралитический: с дыхательной недостаточностью 661
патогенез 658
постполиомиелитный синдром 667
прогноз 667
энцефалитический 661
эпидемиология 657
Полиорганная недостаточность 311
Полипотентные стволовые клетки 77, 78
Полихондрит рецидивирующий 287, 288
Половые органы
актиномикоз 392
герпес 688, 692
герпес: у беременных 694, 695
инфекции
анаэробные, женских половых органов 509, 510
микоплазменные 575
хламидиоз 581
посев мазка 293
туберкулез 528
Полосатый лишай 1032
Полость рта
герпес 687
и конечности, пузырчатка энтеровирусная 673
поражение при ВИЧ-инфекции 804
туберкулез 527
Полосы растяжения, кожные 1043
Понтиак лихорадка 483
Поперечный миелит, дифференциальная диагностика 663, 664
Попугайная болезнь 585
Поражение кожи
везикулярные высыпания у новорожденных, дифференциальная диагностика 690
вызванное *Mycoplasma pneumoniae* 573, 574
вызванное атипичными микобактериями 546, 1086
вызванное вирусом varicella-zoster 697
вызванное папилломавирусом человека 748
вызванное парвовирусом B19 681, 683
при ВИЧ-инфекции 807
при врожденной ветряной оспе 699, 700
при герпесе 686, 688
при герпесе новорожденных 690
при диффузном нейродермите 193
при проказе 540
при стафилококковой инфекции 338
при стафилококковом синдроме ошпаренной кожи 1078
при токсоплазмозе 866
Порокератоз 1034
Порфирии 1022
Порфирия эритропоэтическая врожденная 1022
Посев
грибов 291
испражнений 293
крови 292
крови: при лихорадке неясного генеза 309
мазка из половых органов 293
микроорганизмов 291
мокроты 293
мочи 292
мочи: при лихорадке неясного генеза 309
на вирусы 295
отделяемого из зева 293
питательные среды 292
СМЖ 292
Последовательных разведений метод 294
Поствоспалительная пигментация 996
Постгерпетическая невралгия 697, 701, 704
Постинфекционный артрит 244, 247, 248
Постоянная лихорадка 300
Постполиомиелитный синдром 667
Постстрептококковый артрит 357
Постстрептококковый гломерулонефрит, на фоне импетиго 1075
Постэкспозиционная иммунопрофилактика 927
Потница
глубокая 1059
красная 1059
кристаллическая 1058, 1059
Потовые железы
апокриновые 953
врожденное отсутствие 975
заболевания 1056
эккриновые 953
Потта болезнь 527
Почесуха солнечная 1023
Почечный синдром, геморрагическая лихорадка 771, 773
Почки
поражение: при ВИЧ-инфекции 807
поражение при стафилококковой инфекции 339
туберкулез 528
Почки, биопсия при системной красной волчанке 254, 255
Празиквантел
при гипенолепидозе 905
при дифиллоботриозе 905
при кишечном трематодозе 902
при клонорхозе 901
при легочном трематодозе 902
при описторхозе 902
при тениозе и тениаринхозе 904
при цистицеркозе 908
при шистосомозе 900
Преаурикулярные синусы и ямки 972
Предвидимые побочные эффекты лекарственных средств 208
Преднизон
при аллергическом аспергиллезе 620

при аортоартериите 281
при астме 183, 184, 187
при инфекционном мононуклеозе 712
при крапивнице 204
при пневмоцистной пневмонии 877
при системной красной волчанке 254
при токсоплазмозе 873
при трансплантации костного мозга 139
при ювенильном дерматомиозите 260
Препараты дегтя 965
ванны 964
при псориазе 1027
Препараты дегтя при диффузном нейродермите 196
Преходящая бактериемия 311
Преходящая гипогаммаглобулинемия грудных детей 61
Преходящий артериит, ювенильный 281
Преходящий артрит 249
Преходящий пустулезный меланоз новорожденных 969
Преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном реакция, диагностика сифилиса 553
Преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном реакция, диагностика сифилиса 553
Привычная деформация ногтей 1069
Придатки кожи 952
Приемные дети из других стран, иммунизация 926
Примахин
лечение малярии 855
профилактика малярии 949
Примитивные нейроэктодермальные опухоли, трансплантация костного мозга 128
Приобретенная гипогаммаглобулинемия 59
Приобретенная центробежная лейкодерма 989
Прионные болезни 787
Приступы лихорадки при малярии 852
Присыпки 964
Проба на авидность, диагностика токсоплазмоза 870
Проба с физической нагрузкой при астме 177
Провокационные пробы
на пищевую аллергию 157, 222
при астме 176
с аллергенами 157
Провокационные пробы с сужением бронхов
при аллергических заболеваниях 157
при астме 176
Провокационный паралич 660
Провоспалительные цитокины 49, 50
Прогрессирующая ветряная оспа 698
Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия 786
Прогрессирующий (диссеминированный) кокцидиоидоз 630
Прогрессирующий диссеминированный гистоплазмоз 625
Прогрессирующий краснушный панэнцефалит 652
Прогрессирующий туберкулез легких 522
Прогуанил
при малярии 854
профилактика малярии 949
Проказа 539
лепроматозная форма 540, 541
недифференцированная форма 540
пограничная форма 540, 541
реактивные состояния 542
туберкулоидная форма 540, 541
Проксимальный белый подногтевой онихомикоз 1069
Проктоколит
вызываемый белками пищи 221
Пролиферация и активность лимфоцитов, регуляция цитокинами 49
Пролиферация лимфоцитов, ускорение при синдроме Чедиака—Хигаси 97
Промиелоциты 81
Пропердин 114, 115, 116
недостаточность 119, 121
Проспект-Хилл вирус 777
Простейшие, вызываемые заболевания 819
Простой буллезный эпидермолиз 1007
Простой буллезный эпидермолиз, герпетиформный вариант 1008
Простой буллезный эпидермолиз кистей и стоп 1008
Простуда, вызванная риновирусами 739
Протезы ортопедические, инфекции, связанные с применением 334
Протеин А 336
Протея синдром 978
Противовоспалительные цитокины 49
Противогрибковые средства 965
Противодифтерийная лошадиная сыворотка, аллергические реакции 207
Противоотечные средства
при аллергических заболеваниях 159
при аллергическом рините 169
Противоречивая реакция на лечение при ВИЧ-инфекции 812
Противостолбнячный иммуноглобулин 504
Противосудорожные средства, гиперчувствительность 213
Противотуберкулезные препараты 530, 531
Протопорфирия эритропоэтическая 1022
Проточная цитометрия 46
Проточная цитофлюорометрия с дигидродамином 123
при хронической гранулематозной болезни 99
Профилактические мероприятия 912
Профузный лентигиноз 994
Прямое иммунофлюоресцентное окрашивание 291, 955
Псевдоаллергические побочные эффекты лекарственных средств 208
Псевдобактериемия 311
Псевдокольцевидные волосы 1066

Псевдомембранозный колит 506
Псевдопорфирия, вызванная приемом напроксена 230
Псевдосклеродермия 262, 265
Псевдотуберкулез 463
Псевдоэфедрин
при аллергических заболеваниях 159
при аллергическом рините 169
Пситтакоз, *см.* Орнитоз
Псориаз 1026, 1027
поражение ногтей 1026, 1027, 1068
Псориатический артрит 244, 245
Птеригий 1068
Птица, аллергия 221, 223
Птичий клещ 1105
Птичий хламидиоз 585
Пузыри от сосания, у новорожденных 967
Пузырчатка 956, 1010
листовидная 956, 1010
обыкновенная 1010
обыкновенная: неонатальная 1010
Пузырчатка полости рта и конечностей, вызванная энтеровирусом 673
Пульс
болезнь отсутствия 280, 281
на лучевых артериях при аортоартериите 280
Пульс и температура тела 301
Пул крови
пристеночный 81
циркулирующий 81
Пуповинная кровь
NK-клетки, содержание 56
Т-лимфоциты, содержание 55
В-лимфоциты, содержание 55
в пересадке кроветворных стволовых клеток 134
Пуриннуклеозидфосфорилазы недостаточность 71
Пустула 954
Пустынный ревматизм 629
Путешествия
иммунизация 929
Путешествия за рубеж
диарея, профилактика 947
иммунизация 919, 941, 943
консультация врача 940
обследование после возвращения 950
профилактика малярии 824, 948, 949
страхование здоровья 940
Пуумала вирус 777
Пчелы, ужаление
аллергия 214, 215, 216
анафилактические реакции 216
Пшеница, аллергия 220, 221
Пылевые клещи, аллергия 157
Пыльца, аллергия 159
связь с пищевой аллергией 220
Пятая болезнь при инфицировании парвовирусом B19 680, 681
Пятна 954
розовые при брюшном тифе 438
сосудистые 977
Фордайса 1071
цвета кофе с молоком 995
при нейрофиброматозе 995
Пятнистая атрофия 1046
Пятнистая лихорадка Скалистых гор 588, 589
молниеносная 591
Пятнистый лентигинозный невус 990

Р

Радиоаллергосорбентный тест при аллергических заболеваниях 155, 156
Райт, метод окрашивания 291
Рак
вторичный, после трансплантации костного мозга 140
кожи: базальноклеточный 1117
кожные проявления 961
нейтропения связанная 102, 104
нейтропения связанная: инфекции 322, 323
носоглотки при вирусе Эпштейна—Барр 707
почек, рефрактерный, трансплантация костного мозга 129
при ВИЧ-инфекции 807
Раневой ботулизм 495, 498
Ранула 1071
Раны
ботулизм, поражение 495, 498
инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* 471
обработка: при подозрениях на бешенство 783
обработка: профилактика столбняка 504, 505
хирургические, антибиотикопрофилактика 933, 934
Распылитель, в лечении астмы 189, 191
Расстройства дыхания при пищевой аллергии 222
Расстройства кератинизации 1035
Расстройства пигментации 993
Расстройство ороговения 1035
Расстройство питания
дерматозы связанные 1118
муковисцидоз 1120
Раствор для оральной регидратации при диарее путешественников 947
Растительные аллергены, вызываемый дерматит 1016
Рвота при криптоспоридиозе 830
Реактивация туберкулеза 522
Реактивная перфорирующая диффузная болезнь соединительной ткани 1049
Реактивный артрит 245, 247, 248
постстрептококковый 357
при кампилобактерном энтерите 460
Реактивный перфорирующий коллагеноз 1049
Реакция агглютинации, диагностика африканского трипаносомоза 843
Ревматизм 359
диагностика 361, 364

клинические проявления 361
лечение 364
патогенез 360
поражение сердца 362
пустынный 629
эпидемиология 359
этиология 359
Ревматические болезни 224
дифференциальная диагностика 239
исследования при подозрении 224
капилляры ногтевого ложа, исследование 258, 259
клинические проявления 225, 226
лабораторные исследования 226, 227
лечение 228
бригады ревматологического центра 229, 230
гидроксихлорохина сульфат 232
глюкокортикоиды 231
иммуноглобулин внутривенно 233
комбинация лекарств 233
метотрексат 231
НПВС 230
сульфасалазин 233
циклоспорин 230
циклофосфамид 233
этанерцепт 232
обследование суставов 226
физикальное обследование 225, 227
этиология и патогенез 224
Ревматические узелки при ювенильном ревматоидном артрите 237
Ревматоидный фактор при ювенильном ревматоидном артрите 237, 238, 240
Регидратация оральная при диарее путешественников 947
Рейе синдром 738
профилактика при болезни Кавасаки 276
Рейно болезнь 265
Рейно синдром при склеродермии 262
Рейтера синдром, поражение ногтей 1068
Рекомбиназы, активирующие гены 50
Рекомендации при путешествии за рубеж 939
Ремантадин
в лечении гриппа 727, 728
профилактика гриппа 729
Рентгенография
грудной клетки при астме 179
грудной клетки при гранулематозе Вегенера 284
при лихорадке неясного генеза 309
при ювенильном анкилозирующем спондилите 246
при ювенильном ревматоидном артрите 237, 238, 239, 240
Рентгеноконтрастные вещества, гиперчувствительность 213
Репелленты 1102
Респираторные заболевания, *см.* Дыхательные пути
аденовирусные 737
верхних дыхательных путей, анаэробные 508, 509
вызванные атипичными микобактериями 547
вызванные стафилококками 338
в детских учреждениях 936
микоплазменные 571, 573
нижних дыхательных путей, анаэробные 508, 509
показания для изоляции 932
при ВИЧ-инфекции 805
при муковисцидозе 471, 472
хламидийные 578
энтеровирусные 673
Респираторные инфекции при астме 173
Респираторный синцитиальный вирус 732
бронхиальная астма, связь 171
иммунизация, пассивная 927
иммунопрофилактика 735
при ВИЧ-инфекции 804, 805
Ретикулоэндотелиальная секвестрация при нейтропении 104
Ретикулярная дисгенезия 71
Ретин-А, лечение угрей 1110
Ретинобластома, трансплантация костного мозга 129
Ретиноиды при псориазе 1028
Рефлекторная симпатическая дистрофия 286
Рефрактерный рак почек, трансплантация костного мозга 129
Рефсума синдром при ихтиозе 1040
Рецепторы IgE 146
Рецепторы Т-лимфоцитов, развитие 50, 51
Рецептор комплемента 1 (РК1) 116
недостаточность 121
Рецессивный дистрофический буллезный эпидермолиз 1003, 1007, 1009, 1010
Рецидивирующий полихондрит 287, 288
Рецидивирующий стоматит и герпес лица 687
Рибавирин
при вирусных геморрагических лихорадках 774
при парагриппе 731
против респираторного синцитиального вируса 735
Ризомелическая карликовость 1040
Риккетсиозы 588
анаплазмоз 589, 601, 604
Ку-лихорадка 589, 606
марсельская лихорадка 594
осповидный 589, 595
пятнистая лихорадка Скалистых гор 588
молниеносная 591
пятнистые лихорадки 588, 589
сыпные тифы 589, 598
характеристика 588, 589
эрлихиоз 589, 601, 604
южноафриканский клещевой 588, 589
Ринит
аллергический 167
вазомоторный 168
воспалительный, неаллергический 168

Риновирусные инфекции 739
Риноконъюнктивит пищевой 222
Рис, аллергия 221
Ритонавир
ингибирующий эффект 810
при ВИЧ-инфекции 810, 811
Риттера болезнь 1078, 1079
Ритуксимаб при трансплантации костного мозга 139
Рифампицин
при *Haemophilus influenzae* 420
при бруцеллезе 482
при легионеллезе 486
при пневмококковой инфекции 349
при проказе 543, 544
при туберкулезе 531, 533
профилактика менингококковой инфекции 404
Рихнера—Хангарта синдром 1042
Родезийская сонная болезнь 841
Рожа 354
Розеола детская 718
Розовато-оранжевые высыпания при системной форме ювенильного ревматоидного артрита 238
Розовые пятна при брюшном тифе 438
Розовый лишай 1030, 1031
Рост, задержка
вызванная приемом будесонида 186
после трансплантации костного мозга 141
Ростовые факторы кроветворения 79, 81, 82
Ротавирусные инфекции 741, 742
иммунизация 745
Ротавирусы 741
Ротмунда—Томсона синдром 1025
Рубец 954
келоидный 1042
Рубцы при синдроме врожденной ветряной оспы 699
Руда синдром при ихтиозе 1041
Рыба, аллергия 220, 221, 223

С

Саблевидные голени при врожденном сифилисе 552
Сабуро среда, для выделения культур микроорганизмов 291
Саквинавир при ВИЧ-инфекции 810, 811
Сакроилеит при аювенильном анкилозирующем спондилите 244, 245, 246
Салициловая кислота
как кератолитический агент 965
при бородавках 1098
при кератозе 1030
при псориазе 1027
Сальбутамол, *см.* Альбутерол
Сальбутамол при астме 183
Сальметерол при астме 183, 187
Сальмонеллез 430
артрит 434
бактериемия 433, 434
брюшной тиф 436
брюшной тиф: иммунизация 441
гастроэнтерит 433
менингит 434
остеомиелит 434
энтерит 433
Сальмонеллы
классификация 430
обнаружение 434, 439
характеристика 430
Сальные железы 953
Сальных желез невус 992
Сальпингит при хламидийной инфекции 582
Сан-Хоакин лихорадка 629
Сап 474
Сардоническая улыбка при столбняке 501
Саркоидоз 271, 272
дифференциальная диагностика 239
Саркома
Капоши 724
Юинга, показания к трансплантации костного мозга 129
Сахарный диабет типа 1, хейроартропатия сопутствующая 288
Световая оспа 1023
Свинка, *см.* Эпидемический паротит
Свиной цепень 903, 906
Свистящее дыхание
причины 174, 175
при астме 174
Свита синдром 961
артрит сопутствующий 288
кожные проявления 958
Свищ щитовидно-язычный 972
Связки голосовые, дисфункция при астме 175
Себорейный дерматит 1018
Сегментарная липодистрофия 122
Сегментарный очаг при туберкулезе 517, 518, 521
Седловидный нос при врожденном сифилисе 553
Сезари синдром 213
Сезонные аллергические заболевания 151
Сезонный аллергический ринит 168
Сейбина—Фельдмана реакция, диагностика токсоплазмоза 869
Сейпа—Лоуренса синдром 1056
Семейный множественный липоматоз 1117
Сент-Луис энцефалит 752, 753, 754, 755
Сепсис 311
возникающий после ангины 508
вызванный *Aeromonas spp.* 467
диагностика 315
дифференциальная диагностика 312
клинические проявления 314
лабораторные исследования 315
лечение 315
лихорадка 300

патогенез 312, 313, 314
полимикробный 311
при чуме 464
прогноз 316
профилактика 317
стафилококковый 338
этиология 311
Септицемия
вызванная иерсиниями 462
стафилококковая 339, 341
энтерококковая 378
Септический шок 311
лечение 315
Сердечно-сосудистая система, поражение при ВИЧ-инфекции 806
Сердце, поражение при стафилококковой инфекции 339
Серная мазь при чесотке 1104
Серодиагностика 290
Сероконверсия 296
Серологическая диагностика 296
болезни Лайма 568
при лихорадке неясного генеза 309
при пятнистой лихорадке Скалистых гор 590
сифилиса 553
токсоплазмоза 869
Серотипирование 406
Серпигинозный эластоз перфорирующий 1049
Серповидноклеточная анемия
нарушения системы комплемента 122
трансплантация костного мозга 130
Сетлера синдром 973
Сеул вирус 777
Сиденгама хорея при ревматизме 365
Сидеробластная анемия, трансплантация костного мозга 131
Сикоз бороды 1082
Симбиотическая гангрена Милани 510
Симметричная прогрессирующая эритрокератодерма 1039
Симона очаги 522
Симпатическая дистрофия, рефлекторная 286
Симптом очков 257
Син-Номбр вирус 777
Синаптобревин 501
Синдром приобретенного иммунодефицита 795
ВИЧ-энцефалопатия 804
кахексия 806
нейтропения 103, 104, 807
сопутствующие инфекции, вызванные комплексом атипичных микобактерий 548
энтеропатия 806
Синовит
перфорационный 288
при ревматоидном артрите 240
токсический 249
Синусит
вызванный *Haemophilus influenzae* 420
при аллергическом рините 169, 170
при аспергиллезе 620, 622
при астме 175, 181
Синус преарикулярный 972
Сиппла синдром 1118
Сирингома 1116
Система комплемента 113
активация 113, 115
альтернативный путь 113, 116
классический путь 113, 114, 115
МСЛ-путь 115
компоненты 113, 114
мембраноатакующий комплекс 116
нарушения 117
вторичные 122
лечение 123
недостаточность регуляторных белков 119, 120
первичные 118, 119
номенклатура 114
оценка состояния 117
регуляторные механизмы 116
роль в иммунной реакции 117
Система фагоцитов 77
влияние цитокинов 111
воспалительная реакция 77, 81, 83
моноциты и макрофаги 85, 86
нарушения 91, 92
нарушения: диагностика 43, 94
нейтрофилы 77
роль комплемента 116
эозинофилы 89, 90
Системная красная волчанка 249, 250, 956
аутоантитела 250, 254
диагностика 253
дискоидные высыпания 251, 956, 957, 958
клинические проявления 251, 252
кожные проявления 957, 958
лабораторные исследования 254
лекарственный синдром 251
лечение 254
ливедо сетчатое 251
новорожденных 255
новорожденных: кожные проявления 957, 958
осложнения 255
патогенез 251
поражение почек 254, 255
прогноз 255
эпидемиология 251
эритема типа бабочки 251
эритема типа бабьочки 251
этиология 250
Системная склеродермия 263
Системной воспалительной реакции синдром 311, 313
Системный амилоидоз 270

Системный мастоцитоз 1051
Сифилис 550
беременных 556
врожденный 551, 552, 553, 554, 556
диагностика 553
кондиломы 551
лечение 555
массовая диагностика 551, 553, 557
приобретенный 556
при ВИЧ-инфекции 556
профилактика 556
эндемический 558
эпидемиология 550
этиология 550
Скарлатина 353
и болезнь Кавасаки, дифференциальная диагностика 275
отличие от внезапной экзантемы 722
стрептококковая инфекция 351, 353
Складчатая пахидермия 975
Складчатый язык 1072
Склередема (болезнь Бушке) 265
Склередема взрослых 1045
Склерема новорожденных 1054
Склероатрофический лишай 1044
Склеродактилия 263
Склеродермия 262, 263, 264, 265
кожные проявления 959
лентовидная 264
ограниченная (кольцевидная) 264
системная 263
Склероз, системный 264
Склерозирующий панэнцефалит, подострый 644, 645
Склероз туберозный 999
Склероз туберозный, кожные проявления 998
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)
при аортоартериите Такаясу 281
при лихорадке неясного генеза 309
при оценке состояния иммунной системы 44
при ревматических заболеваниях 226
Скотохромогенные микобактерии 545
Скрепи 787
Скрепи-ассоциированные фибриллы 788
Скрофулезный лишай 1086
Скрофулодерма 1085
Слабость мышечная при ювенильном дерматомиозите 257
Слепота при трахоме 581
Сливные угри 1113
Слизистой невромы синдром 1118
Слизистые оболочки
поражение 1071
поражение: герпетическое 686, 687, 692
поражение: при врожденном сифилисе 552
Слизистый лейшманиоз 837
Сложные невусы 987
Смазывающие средства 964
Собачья нематода 894
Собачья чесотка 1105
Соединительнотканный невус 992
Солидные опухоли
трансплантация костного мозга 128
Солнечная крапивница 1023
Солнечная почесуха 1023
Солнечное облучение
кожная реакция 1019, 1020, 1021
при лихеноидном парапсориазе 1029
при псориазе 1027
Солнечный ожог 1019, 1020, 1021
Солнцезащитные средства 966
при ювенильном дерматомиозите 260
Сонная болезнь 841, 843
Сосальщик 900
китайский 901
кишечный 902
легочный 901, 902
печеночный 901
Соски добавочные 972
Сосудистые аномалии, обусловленные генными мутациями 978
Сосудистые катетеры, инфекции, связанные с применением 330
Сосудистые невусы 977
Сосудистые поражения, *см.* Ревматические болезни
кожные 977
Сосудистые пятна 977
Сосудосуживающие средства при аллергическом рините 169
Соя, аллергия 220, 221, 223
Спинальный нейроцистицеркоз 907
Спинальный паралитический полиомиелит 660
Спинномозговая жидкость, анализ
диагностика болезни Крейтцфельдта—Якоба 793
диагностика врожденного токсоплазмоза 868
диагностика герпеса 691
диагностика полиомиелита 663
диагностика туберкулезного менингита 527
посев 292
Спирамицин при токсоплазмозе 872, 873
Спирометрия при астме 176, 177
Спирохеты, вызываемые инфекции 550
Спонгиоз при диффузном нейродермите 193
Спондилит анкилозирующий 244, 245, 246
Спондилоартропатии 244
диагностика 245
клинические проявления 244, 245
лабораторные исследования 246
лечение 246
осложнения 246
патогенез 244
прогноз 246
эпидемиология 244

Спорообразующие простейшие, вызываемые инфекции 829
Споротрихоз 635
дифференциация с лейшманиозом 837
Средиземноморская пятнистая лихорадка, *см.* Марсельская лихорадка
Средиземноморская семейная лихорадка 92, 122, 268
Среднее ухо, туберкулез 525
Стабилизаторы мембран тучных клеток при аллергическом конъюнктивите 218
Ставудин при ВИЧ-инфекции 810, 811
Стандартные предосторожности для контроля и профилактики инфекций 931, 932
Стафилококки 334
коагулазаотрицательные 334
метициллинустойчивые 340
Стафилококковые инфекции 334
Staphylococcus aureus 335
Staphylococcus epidermidis 343
диагностика 339
дыхательных путей 338
желудочно-мишечного тракта 339
клинические проявления 338
коагулазаотрицательные 343
кожи 338
костей и суставов 339
лечение 340
мышц 339
патогенез 335, 337
почек и мочевых путей 339
при диффузном нейродермите 197, 198
прогноз 341
профилактика 341
сердца 339
сопутствующий сепсис 338
токсический шок 339, 341
центральной нервной системы 339
эпидемиология 336
этиология 335
Стафилококковый синдром ошпаренной кожи 1078, 1079
Стволовые клетки
лимфоидные 47, 48, 77
миелоидные 77, 78
пролиферация и созревание 81
пролиферация и созревание: дефекты 102, 103
полипотентные 77, 78
Стволовых клеток фактор (ФСК) 78, 79, 81
Стеатома множественная 1116
Стеклянные пружины, дефект структуры волос 1067
Стерджа—Вебера синдром 978
Стероидные угри 1112
Стивенса—Джонсона синдром 212, 1004, 1005
кожные проявления 1004
при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* 573, 574
Стилла синдром 234, 237, 238, 239
Столбняк 500
генерализованный 501
головной (бульбарный) 502
иммунизация 505, 915, 917
новорожденных 504
перед путешествиями 942, 943
постэкспозиционная 927
местный 502
новорожденных 502
Столбнячный анатоксин 504
Стоматит
афтозный 1071
герпетический 687
герпетический: рецидивирующий 687
кандидозный 612
кандидозный: при ВИЧ-инфекции 804
окопный 1073
Стопа атлета 1093
Страхование здоровья при путешествиях за рубеж 940
Стремительная схема десенсибилизации 166
Стрептококковая инфекция
гломерулонефрит на фоне импетиго 1075
импетиго 1074
Стрептококковое импетиго 1074
Стрептококковые инфекции
Streptococcus pneumoniae 346
артрит сопутствующий 248, 249
вагинит 354
группы А 351
диагностика 355
клинические проявления 353
лечение 356
осложнения 357
патогенез 352
прогноз 358
профилактика 358
эпидемиология 352
этиология 351
группы В 367
диагностика 370
клинические проявления 369
лабораторные исследования 370
лечение 371
патогенез 368
прогноз 371
профилактика 372, 373
у новорожденных: поздние 370
у новорожденных: профилактика 372, 373
у новорожденных: ранние 369, 370
эпидемиология 367, 368
этиология 367
групп, отличных от А и В 375
дыхательных путей 353
импетиго 353
инвазивные 354
кожи 353

педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство связанное 358
перианальный дерматит 354
реактивный артрит связанный 357
рожа 354
токсический шок 354
Стрептококковый фарингит 352, 353
групп, отличных от А и В 375
и ревматизм 359
экспресс-анализ на антигены 293, 294
Стрептомицин
при бруцеллезе 482
при бубонной чуме 465
при туберкулезе 530, 531, 532
при туляремии 479
Стронгилоидоз 886, 887
Стягивающие амниотические перетяжки 971
Суббазальный слой 952
Сублейкемический миелоз, трансплантация костного мозга 127
Сульфадиазин
для профилактики ревматизма 366
при токсоплазмозе 872
Сульфадоксин
профилактика малярии 949
Сульфаметоксазол
при бруцеллезе 482
Сульфаниламиды, гиперчувствительность 212
Сульфасалазин
при ревматических заболеваниях 233
при спондилоартропатиях 246
Сульфафуразол при нокардиозе 397
Суперантиген 355
Сурьма, препараты в лечении лейшманиоза 839
Суставы, инфекции
вызванные атипичными микобактериями 548
криптококковые 617
туберкулез 527
Суставы, повышенная подвижность при синдроме Элерса—Данло 1046
Сфинголипидоз, дефекты системы монофитов-макрофагов 88
Сцинтиграфия при лихорадке неясного генеза 309
Сывороточная болезнь 207, 209
реакция подобия, кожные проявления 958, 963
Сывороточный амилоид Р 270
Сыпной тиф 589, 598, 600
Сыпь, *см.* Высыпания
ампициллиновая 709
купальщиков 1107
показания для изоляции 932
при болезни Кавасаки 274
при ветряной оспе 697, 698
при врожденном сифилисе 552
при геморрагическом васкулите 278
при детской розеоле 720
при инфекционной эритеме 682
при инфекционном мононуклеозе 709
при кандидозе новорожденных 611
при кокцидиоидозе 630
при кори 640, 641
при краснухе 649
при лихорадке денге 763
при марсельской лихорадке 595
при осповидном риккетсиозе 596
при пузырчатке полости рта и конечностей 673
при пятнистой лихорадке Скалистых гор 591
при системной красной волчанке 251, 252
при системной форме ювенильного ревматоидного артрита 238, 239
при сыпном тифе 600
при трипаносомозе 843, 847
при цуцугамуши 597
при шистосомозе 899
при эндемическом блошином тифе 599
при эрлихиозе 603
при ювенильном дерматомиозите 257, 258
Сырость и аллергические заболевания 159

Т

Такаясу болезнь 280
Такролимус
при диффузном нейродермите 196
при трансплантации костного мозга 139
Талассемия, трансплантация костного мозга 130
Талидомид при трансплантации костного мозга 140
Талидомид при лепрозной узловатой эритеме 544
Тараканы, аллергия 159
Тахикардия относительная 301
Твердый шанкр 551
Тейхоевая кислота 335
Телеангиэктазия
наследственная геморрагическая 983
наследственная доброкачественная 984
невоидная односторонняя 984
эссенциальная генерализованная 984
Телеангиэктатическая гранулема 982
Телеангиэктатический мастоцитоз 1051
Телогеновая алопеция 1062
Температура тела 298
и частота пульса 301
регуляция, *см.* Терморегуляция
циркадианные колебания 298
Тендовагинита-дерматита синдром при диссеминированной гонококковой инфекции 409
Тениаринхоз 903
Тениоз 903
Тенофавир при ВИЧ-инфекции 811
Теофиллин
при аллергических заболеваниях 163
при астме 181, 187, 190
токсические эффекты 163

Тербинафин
при дерматофитии: волосистой части головы 1092
при дерматофитии: ногтей 1094
при отрубевидном лишае 1089
Тербуталин при астме 183
Терморегуляция при лихорадке 298, 299
Термочувствительные нейроны 298, 299
Терри ноготь при циррозе печени 1068
Тетаноспазмин 500
Тетрациклин
при анаплазмозах и эрлихиозах 604
при балантидиазе 829
при Ку-лихорадке 608
при лептоспирозе 562
при малярии 854, 855
при орнитозе 587
при пятнистой лихорадке Скалистых гор 593
при сифилисе 555, 556
при сыпном тифе 600
при угрях 1110
при холере 455
при цуцугамуши 597
при эндемическом блошином тифе 599
Тиабендазол
при кожной форме larva migrans 883
при стронгилоидозе 887
при трихинеллезе 897
Тилоз 1041
Тимус
гипоплазия 65, 129
развитие 47, 50, 56
Тинидазол
при лямблиозе 827, 828
Тиреоидит при эпидемическом паротите 656
Тирозиназаположительный альбинизм 997
Тиф 589, 598
белок-летяг 589
блошиный эндемический 589, 598
брюшной 429, 436
брюшной: иммунизация 441
брюшной: иммунизация перед путешествием 946
возвратный 562
возвратный: эндемический 562
возвратный: эпидемический 562
вшиный возвратный 562
диких животных 589
калифорнийский крысиный 589, 598
кошачьих блох 589, 598
сыпной 589, 598, 600
Токсическая алопеция 1062
Токсическая эритема 968, 969
Токсический синовит 249
Токсический шок, синдром
при некротическом фасците 1077
Токсический эпидермальный некролиз 1005, 1006
Токсического шока синдром
стафилококковый 341, 342
стрептококковый 354
Токсокароз 894, 895, *см.* Larva migrans
скрытый 895
Токсоплазмоз 859
врожденный 860, 862
генетика 864
диагностика 871
клинические проявления 864, 865, 866
лечение 873
патогенез 860
профилактика 874
генетика 864
глаз 863, 868, 871, 872
диагностика 868, 871
иммунитет 862
иммунный ответ 860
клинические проявления 862, 863
лечение 872, 873
патогенез 860
поражение кожи 866
поражение слуха 868
поражение ЦНС 866, 867
приобретенный 862, 871, 872
при ВИЧ-инфекции 802, 805
при нарушениях иммунитета 863, 871, 872
прогноз 874
профилактика 874
у беременных 873
у ВИЧ-инфицированных 863
эпидемиология 860
этиология 859, 861
Токсоплазмозный энцефалит 863
Толерантность бактерий 294
Тонзиллит при инфекционном мононуклеозе 709, 710
Тонкий кишечник, биопсия при лямблиозе 827
Точечная хондродисплазия 1040
Точечный кератолиз 1083
Тракционная алопеция 1062, 1063
Трансгредиентный ладонно-подошвенный кератоз 1041
Транскрипция, факторы 81
Трансмиссивная энцефалопатия норок 787
Трансмиссивные губчатые энцефалопатии 787
Трансовариальная передача 590
Трансплантат против опухоли, эффект 135
Трансплантат против хозяина, реакция 135, 136, 137
клинические стадии и градация 136
кожные проявления 958, 961
лечение 137
острая 135, 136
профилактика 137
хроническая 135, 136, 137
Трансплантация
донорство органов и тканей 133

инфекции последующие 324, 325
костного мозга
аллотрансплантация 124
аутотрансплантация 124
доноры 133
задержка роста 141
иммуносупрессивная терапия 137
клинические показания 124
осложнения 140
отдаленные последствия 140
отторжение трансплантата 133, 135
подбор по гистосовместимости 133
приживление трансплантата 133, 135
при анемии Фанкони 129
при апластической анемии 124, 126
при болезнях накопления 129
при врожденных анемиях 131
при дефектах Т-лимфоцитов 75
при иммунодефицитах 129
при комбинированных нарушениях иммунитета 67, 68, 70, 71, 72, 75
при лимфомах 127
при миелодиспластических и миелопролиферативных заболеваниях 126
при недостаточности адгезии лейкоцитов 96
при нейробластоме 128
при нейтропении 107, 108
при опухолях головного мозга 128
при остром лимфобластном лейкозе 125
при остром миелолейкозе 125
при серповидноклеточных гемоглобинопатиях 130
при синдроме ЧедиакаХигаси 97
при солидных опухолях 128
при талассемии 130
при хронической гранулематозной болезни 100
при хроническом миеломоноцитарном лейкозе 126
режимы подготовки 137
трансплантат против опухоли, эффект 135
трансплантат против хозяина, реакция 135, 136, 137
неврологические нарушения 140
Трантаса точки 217
Трахома 581
Трематода 900
Трематодоз 900
кишечный 902
легочный 902
печеночный 900
Трепонемные реакции, в диагностике сифилиса 554
Третиноин, лечение угрей 1110
Трехдневная лихорадка 300
Трехцветное окрашивание 291
Триамцинолон при спондилоартропатиях 246
Триамцинолон при астме 183, 185
Триггерные точки 286
Тризм 500, 501
Триметоприм при бруцеллезе 482
Триметоприм/сульфаметоксазол
при брюшном тифе 439, 440
при ВИЧ-инфекции 804, 809, 813
при изоспорозе 831
при легионеллезе 486
при пневмоцистной пневмонии 803, 872, 877
при сальмонеллезе 435
при холере 455
при циклоспорозе 832
профилактически при ВИЧ-инфекции 863, 877
Триметрексат при трансплантации костного мозга 138
Трипаносомный шанкр 842
Трипаносомоз
американский 844
африканский 841
Трипомастиготы, болезнь Шагаса 845
Трисульфапиримидин
при токсоплазмозе 872
Трихинеллез 896
Трихоклазия
инвагинационная 1066
узловатая 1065
узловатая: приобретенная 1065
Трихомоноз 833
Трихополиодистрофия 1066
Трихотилломания 1063
Трихотиодистрофия 1066
Трихоцефалез 883
Трихошизис 1066
Трихоэпителиома 1115
Тромбозы при системной красной волчанке 252
Тромбоцитопения
при ВИЧ-инфекции 807
при малярии 856
Тромбоцитопения при синдроме Вискотта—Олдрича 73
Тропическая легочная эозинофилия при лимфатическом филяриатозе 888
Тропические угри 1113
Тропический спастический парапарез 817, 818
Туберкулез 513
бородавчатый 1085
вакцина БЦЖ 536
вакцина БЦЖ: кожные пробы 519, 536
верхних дыхательных путей 525
внелегочный 533
врожденный 518, 529, 537
гортани 525
диссеминированный 524
ЖКТ 527
иммунизация 536, 924, 926
иммунизация: перед путешествиями 946
иммунитет 518

клинические проявления и диагностика 520
кожи 527, 1084
кожные пробы 519, 520
кожные пробы: при ВИЧ-инфекции 815
костей и суставов 527
латентный 514, 535
легкого 521, 522
лекарственная устойчивость 516, 534
лечение 530
беременных 538
внелегочного туберкулеза 533
врожденного туберкулеза 537
вспомогательные мероприятия 535
глюкокортикоиды 534
латентной инфекции 535
несоблюдение предписаний врача 535
противотуберкулезные препараты 530, 531
режимы терапии 533
устойчивых штаммов 534
у ВИЧ-инфицированных 533
лимфатических узлов 525
лимфогематогенная диссеминация 523, 524
милиарный 521, 523, 524, 1086
мочеполовых органов 528
органов брюшной полости 527
патогенез 517
первичный легочный 521
передача 517
перикардит 523
периорифициальный 1086
плеврит 522, 523
полости рта и глотки 527
почек 528
при ВИЧ-инфекции 529, 806
прогрессирующий легочный 522
профилактика 536
реактивация 522
сегментарный 521
сегментарный очаг 517, 518
среднего уха 525
с нормальными результатами обследования 535
участок уплотнения и ателектаза 517, 518
у беременных 518, 538
у новорожденных 518, 529, 537
факторы риска 516
ЦНС 526
эпидемиология 514, 515, 516
этиология 514
Туберкулезный абсцесс, метастатический 1086
Туберкулезный лимфаденит 525
Туберкулезный менингит 518, 523, 526
Туберкулезный перитонит 524, 528
Туберкулезный плеврит 522, 523
Туберкулезный шанкр 1084
Туберкулезный энтерит 528
Туберкулиновые кожные пробы 519, 520
вакцина БЦЖ 519, 536
Туберкулоид 1086
папулонекротический 1086
скрофулезный лишай 1086
Туберкулоидная лепра 540, 541
Туберкулома 527
Туберозный склероз 999
Туберозный склероз, кожные проявления 998
Туляремия 476, 477, 478
глазобубонная 476
Туннельный катетер, профилактика инфекций 331
Тутовая ягода, вид моляров при врожденном сифилисе 553
Тучные клетки
роль в аллергических заболеваниях 146
стабилизаторы мембран при аллергическом конъюнктивите 218
Тушью окрашивание 291
Тцанка проба 702, 955
Тяжелая врожденная нейтропения 106
Тяжелая хроническая нейтропения 107
Тяжелый комбинированный иммунодефицит 68
Х-сцепленный 68
аутосомно-рецессивный 69
лечение 68, 75
трансплантация костного мозга 129

У

Увеит
при ювенильном ревматоидном артрите 229, 230, 231, 232, 235
хронический, *см.* Иридоциклит
Увлажнение кожи при диффузном нейродермите 195
Угри
галогеновые 1112
грудных детей 1112, 1113
индуцированные лекарственными средствами 1112
молниеносные 1114
новорожденных 1112, 1113
обыкновенные 1108, 1109
острые фебрильные 1114
сливные (acne conglobata) 1113
тропические 1113
хлорные 1113
язвенные 1114
Узел 954
Узелки
ревматические при ювенильном ревматоидном артрите 237, 240
Узелки подкожные при ревматизме 363
Узелковый полиартериит 281, 282
Узловатая трихоклазия 1065
дистальная 1065
проксимальная 1065

Узловатая эритема
причины 226
при ревматических заболеваниях 226, 227
Укусы
блох 1102
вшей 1105
клещей 1102
бабезиоз 857
возвратный тиф 562
марсельская лихорадка 594
осповидный риккетсиоз 595
пятнистая лихорадка Скалистых гор 590
цуцугамуши 596
энцефалит 756, 757, 759
южноафриканский клещевой риккетсиоз 589, 595
насекомых, аллергия 165, 166, 214
членистоногих 1100
Ультразвуковое исследование
при лихорадке неясного генеза 309
Ультрафиолетовое облучение при диффузном нейродермите 196
Унны—Тоста синдром 1041
Унны невус 968
Унны симптом 203
Уортина—Финкельдея гигантские многоядерные клетки 640
Уплотнения и ателектаза очаг при туберкулезе 517, 518, 521
Урбаха—Вите болезнь, *см.* Липоидный протеиноз
Уретрит
гонококковый 408, 410
негонококковый 575, 576
негонококковый: хламидийный 582
Уртикарный васкулит 203
Уртикарный дермографизм 201
Уши
обследование при аллергических заболеваниях 153
туберкулез 525

Ф
Фабри болезнь 985
Фагосома 84
Фагоцитоз 84, 86, 87
нарушения 88
Фагоциты 46
воспалительная реакция 77, 81, 83
мононуклеарные 77, 85, 86
моноциты и макрофаги 77, 85
нарушения функции 92
нейтрофилы 77
система, *см.* Система фагоцитов
эозинофилы 89
Факоматоз пигментоваскулярный 983
Фактор, ускоряющий распад (ФУР) 116
недостаточность 121
Факторы внешней среды, провоцирующие астму 171
Факторы транскрипции 81
Фактор D, недостаточность 119, 120
Фактор H, недостаточность 116, 121
Фактор I 114, 116
недостаточность 119, 120
Фактор B, недостаточность 119
Фактор H, недостаточность 119
Факультативные анаэробы 508
Фамцикловир
при герпесе 692
при опоясывающем лишае 702
Фанзидар при малярии 854, 855
Фанкони анемия, показания к трансплантации костного мозга 129
Фарингит
аденовирусный 737
при инфекционном мононуклеозе 709
стрептококковый 352
стрептококковый: групп ни A, ни B 375
стрептококковый: лабораторная диагностика 293
стрептококковый: при ревматизме 359
стрептококковый: тест на антигены 294
Фарингоконъюнктивальная лихорадка, аденовирусная 738
Фасциит
эозинофильный 265
Фасциолез 900, 901
Фасцит
некротический 510, 1077
Фатальная бессонница
семейная 787
спорадическая 787
Фексофенадин
при аллергическом рините 169
при крапивнице 203
Фелиноз 488
Фенилпропаноламин при аллергических заболеваниях 159
Фенилэфрин при аллергических заболеваниях 159
Фибриноген, *см.* Фактор I
Фибробласты 952
Фиброз средостения 625
Фиброма пальцев, младенческая 1116
Физиотерапия при синдромах костно-мышечной боли 286
Физические нагрузки
анафилактические реакции, связанные с приемом пищи 222
проба при астме 177
Физические факторы, провоцирующие крапивницу и отек Квинке 201
Физкультура лечебная при синдромах костно-мышечной боли 286

Физостигмин при педикулезе 1107
Фикомикоз 636
Филаментация, тест при кандидозе 610
Филаментозный гемагглютинин 423
Филяриатоз
  зоонозный 890
  лимфатический 888
Филярии 888
Фитц-Хью—Куртиса синдром 407, 583
Флебэктазия врожденная генерализованная 984
Флегмона 1076
  век 418
  вызванная Aeromonas spp. 467
  вызванная *Haemophilus influenzae* 417
  глазницы, вызванная *Haemophilus influenzae* 418
Флударабин при трансплантации костного мозга 138
Флуконазол
  при бластомикозе 628
  при кандидозе 610, 612, 613, 614, 615
  при кокцидиоидозе 632
  при криптококкозе 617
  при отрубевидном лишае 1089
  при паракокцидиоидозе 634
Флунизолид при астме 183, 185
Флутиказон
  при аллергическом рините 170
  при астме 183, 185
Фовинкеля синдром 1041
Фогта—Коянаги синдром 1000
Фокса—Фордайса болезнь 1060
Фолиевая кислота при ювенильном дерматомиозите 260
Фолинат кальция при токсоплазмозе 872
Фолликулит 1081
  вызванный грамотрицательными бактериями 1082
  горячей ванны 1082
  пустулезный эозинофильный 970
  сикоз бороды 1082
Фолликулярный дискератоз 1031
Фолликулярный кератоз 153, 1029
Фон Реклингхаузена болезнь 995
Фордайса пятна 1071
Формотерол при астме 183, 187
Форхгеймера симптом при краснухе 649
Фоскарнет при герпесе 692
Фотоаллергические реакции 1021
Фотодерматоз 1019, 1020, 1021
  полиморфный 1024
Фотосенсибилизация 1021
Фототерапия при диффузном нейродермите 196
Фототоксические реакции 1021
Фотохромогенные микобактерии 545
Фрамбезия 557
Фтириаз 1106
Фторурацил (5-фторурацил) при бородавках 1098
Фторхинолоны
  при брюшном тифе 439
  при сальмонеллезе 435
Фторцитозин
  при кандидозе 612, 614
  при криптококкозе 617
Фузоспирохетозный гингивит 1073
Функции внешнего дыхания, исследование
  при астме 176
  при саркоидозе 272
Фуразолидон
  при лямблиозе 827, 828
  при холере 455
Фурункулы 1082

X

Хантаан вирус 777
Хантавирусный легочный синдром 777
Хантавирусы 777
Хартнупа болезнь 1025
Хейлит 1071
Хейроартропатия диабетическая 288
Хемоз при аллергическом конъюнктивите 217
Хемокины 81, 82
  роль в возникновении аллергии 146, 147
Хемотаксис 91
Хержманского—Пудлака синдром 998
Херлитца буллезный эпидермолиз 1008
Хехта гигантоклеточная пневмония 640
Химиотерапия
  нейтропения связанная 102, 104
  при трансплантации костного мозга 138
Хинидин при малярии 854, 855
Хинин
  при бабезиозе 854, 855, 859
Хирургия, медикаментозная профилактика инфекций 933, 934
Хламидии 578
  вызываемые инфекции 578
Хламидиоз 578
  венерическая лимфогранулема 585
  новорожденных 583
  пневмония 578
  пневмония: при орнитозе 586
  поражение глаз 581, 583
  при гонорее 411
  птичий 585
  урогенитальный 581
Хлорамбуцил при амилоидозе 271
Хлорамфеникол
  при бартонеллезе 488
  при брюшном тифе 439
  при менингококковой инфекции 403
  при пятнистой лихорадке Скалистых гор 593
  при сыпном тифе 600

при цуцугамуши 597
при чуме 465
при эндемическом блошином тифе 599
Хлорные угри 1113
Хлороз при анкилостомидозе 881
Хлорохин
при инвазивном амебиазе 824
при малярии 854, 855
профилактика малярии 948, 949
Ходжкина болезнь
показания к трансплантации костного мозга 127
Холера 452
иммунизация 455
иммунизация: перед путешествиями 944
Холерный токсин 453
Холинергическая крапивница 201
Холодовая крапивница 201
идиопатическая 201
Холодовый панникулит 1055
Хондродисплазия точечная, связанный ихтиоз 1040
Хорея 362
Сиденгама 365
Хориоретинит
при криптококкозе 617
при токсоплазмозе 862, 863, 865, 868
Хрипы при астме 174, 175
Хромоны при аллергических заболеваниях 161
Хромосома 11, атопические болезни 149
Хромосома 12, атопические болезни 149
Хромосома 14, атопические болезни 149, 150
Хромосома 5, атопические болезни 149
Хромосома 6, атопические болезни 149
Хроническая гранулематозная болезнь 93, 98
Хроническая доброкачественная нейтропения 107
Хроническая изнуряющая болезнь 787
Хроническая крапивница
идиопатическая 202
рецидивирующая 200
Хроническая менингококкемия 401
Хронический детский буллезный дерматоз 956, 1012
Хронический легочный гистоплазмоз 625
Хронический миеломоноцитарный лейкоз, трансплантация костного мозга 126
Хронической усталости синдром при инфекционном мононуклеозе 713

Ц

Целиакия 221
Центральная нервная система
аспергиллез 623
инфекции
анаэробные 508, 509
вызванные ГВЧ 720
герпетическая 689, 693
стафилококковая 339
поражения: при ВИЧ-инфекции 804
поражения: при врожденном токсоплазмозе 864, 866, 867
туберкулез 526
Центральный венозный катетер, инфекции 330
Цепень
бычий 903, 904
карликовый 905
кошачий 905
свиной 903, 906
Цервицит
хламидийный 581
Церебральная малярия 856
Церебральный ангиостронгилез 891
Церкарии 898
Цестодоз 903
Цетиризин
при аллергических заболеваниях 161
при аллергическом рините 169
при крапивнице 203
Цефаклор
полиморфная эритема, побочная реакция 1002
Цефаклор, побочные эффекты 209
Цефалексин при стафилококковых инфекциях 340
Цефалоспорины
побочные эффекты 211
при стрептококковых инфекциях 356
Цефиксим
при брюшном тифе 440
при гонококковой инфекции 411
при шигеллезе 445
Цефокситин при воспалительных заболеваниях органов таза 412
Цефотаксим
при гонококковой инфекции 411, 412
при лихорадке у детей младше 3 месяцев 303
при менингококковой инфекции 402
при пневмококковой инфекции 349
при сальмонеллезе 435
Цефотетан при воспалительных заболеваниях органов таза 412
Цефтазидим при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* 473
Цефтриаксон
при гонококковой инфекции 411
при лихорадке у детей младше 3 месяцев 303
при менингококковой инфекции 403
при пневмококковой инфекции 349
при сальмонеллезе 435
при шигеллезе 445
профилактика менингококковой инфекции 404
Цефуроксим при болезни Лайма 569
Циклооксигеназы-2 избирательные ингибиторы, в лечении ревматических заболеваний 230
Циклосерин при туберкулезе 531, 533

Циклоспорин
побочные эффекты 138
при диффузном нейродермите 198
при ревматических заболеваниях 230
при трансплантации костного мозга 138
при ювенильном дерматомиозите 260
Циклоспороз 831
Циклофосфамид
при аортоартериите 281
при гранулематозе Вегенера 284
при ревматических заболеваниях 233
при системной красной волчанке 255
при трансплантации костного мозга 138
при узелковом полиартериите 283
при ювенильном дерматомиозите 260
при ювенильном ревматоидном артрите 241
Циль—Нельсен, метод окраски 291
Цинга 1120
Цинк при энтеропатическом акродерматите 1118
Цинка окись
для местного применения 964, 966
паста 965
Цинссера—Коула—Энгмена синдром 974
Ципрогептадин при крапивнице 203
Ципрофлоксацин
при брюшном тифе 440
при гонококковой инфекции 411
при диарее путешественников 947
Цирроз печени, белая окраска ногтей 1068
Цистит геморрагический 738
Цистицеркоз 906
Цитокины 79, 81, 82
в реакции трансплантата против хозяина 135
источники и эффекты 78
классификация 49
при ВИЧ-инфекции 800
провоспалительные 50
продукция, нарушение 66
роль в активации макрофагов 86
участие в иммунных реакциях 49, 50
Цитолизин 377
Цитологические исследования мазков с шейки матки/из влагалища, оценка результатов 746, 747
Цитомегалическая инклюзионная болезнь 713, 715
Цитомегаловирусная инфекция 713
врожденная 715, 716, 717
в детских учреждениях 936, 937
иммунизация 717
перинатальная 715
после трансплантации внутренних органов 326, 327, 328
при ВИЧ-инфекции 804
у лиц со сниженным иммунитетом 715, 716
Цитомегаловирусный мононуклеозоподобный синдром 715, 717
Цитометрия, проточная 46
Цитопатический эффект 296
Цитотоксин 423, 506
Цуцугамуши 589, 596

Ч

Часовые стекла, деформация ногтей 1069
Частичная липодистрофия 1055
Частичный альбинизм 998
Чедиака—Хигаси синдром 92, 96, 103
трансплантация костного мозга 97
Человеческий анаплазмоз 589, 601, 604
Человеческий гранулоцитарный эрлихиоз 589, 601, 604
Человеческий моноцитарный эрлихиоз 589, 601, 604
Черджа—Строс синдром 284
Черная корь 641
Черная смерть 464
Черное окрашивание ногтей 1069
Черный волосатый язык 1072
Черный ладонный кератомикоз 1094
Чесотка 1102, 1103
норвежская 1104
собак 1105
Чесоточный клещ 1102, 1103
Четырехдневная лихорадка 300
Чиклеро язва 837
Членистоногие
вызванные инфекции 1100, 1102
укусы и заболевания кожи 1100
Чувствительность к антимикробным средствам, проба 294
Чувствительность к коровьему молоку 221
Чума 464

Ш

Шагаса болезнь 844
острая 846
хроническая 847
Шагома 846
Шампуни 964
Шанкр
мягкий 421
твердый 551
трипаносомный 842
туберкулезный 1084
Швахмана—Даймонда синдром
нейтропения 103, 106
трансплантация костного мозга 131
Швахмана синдром 319
Шегрена—Ларссона синдром 1040
Шегрена синдром 267
первичный 268
Шейка матки
земляничная при трихомонозе 833
Шейно-лицевой актиномикоз 392, 393

Шенлейна—Геноха болезнь, *см.* Васкулит, геморрагический
кожные проявления 960
Шестая болезнь при инфицировании герпесвирусом человека типов 6 и 7 718
Шигеллез 442
Шиги токсин 443
продуцируемый *E. coli* 446, 449
Шиповидный кератоз 1030
Ширмера проба при синдроме Шегрена 268
Широкие кондиломы при сифилисе 551
Широкий лентец 904, 905
Шистосомный дерматит 899
Шистосомоз 898
Шпиц невус 989
Шунт ликвороотводящий: инфекции 331, 344

Щ

Щитовидная железа, нарушение функций после трансплантации костного мозга 141
Щитовидно-язычные свищи и кисты 972

Э

Эбола геморрагическая лихорадка 771
Эбола лихорадка 773
Эзофагит эозинофильный аллергический 221
Экзантема внезапная 718
показания для изоляции 932
Экзема 1013
атопическая, *см.* Диффузный нейродермит
вакцинальная при диффузном нейродермите 198
герпетиформная 198
герпетическая Капоши 688
дисгидротическая 1017, 1018
монетовидная 1016, 1017
при диффузном нейродермите 194
Экзематозный дерматит при чесотке 1102, 1103
Экзогенные пирогены 298
Эккриновые потовые железы 953, 1056
Экскориация 954
Экспресс-анализ на антигены
при вирусных инфекциях 295
при стрептококковом фарингите 293, 294
Экссудативная эритема полиморфная 1005
Эксфолиатин 336
Эктима 1079
гангренозная 471, 1080
Эктодермальная дисплазия 975
гидротическая 976
гипогидротическая 975, 976
очаговая кожи лица 973
синдром эктродактилии, расщелины нёба, аномалии слезных путей 976
Эктродактилии и эктодермальной дисплазии синдром 976
Экхимоз при синдроме Элерса—Данло 1047
Эластическая псевдоксантома 1048
Эластолиз генерализованный 1046
Электролиты, введение при холере 454
Электроэнцефалография при болезни Крейтцфельдта—Якоба 792
Элерса—Данло синдром 1047
Х-сцепленный 1047
аутосомно-рецессивный глазной 1047
дисфибронектинемический 1048
дифференциальный диагноз 1048
доброкачественный гипермобильный 1047
легкий 1047
периодонтитный 1048
скелетный рецессивный Х-сцепленный 1048
тяжелый 1047
халазия суставов врожденная множественная 1047
экхимозный (мешочный) 1047
Эндемический блошиный тиф 589, 598
Эндемический возвратный тиф 562
Эндемический сыпной тиф 589, 600
Эндогенные пирогены 298, 299
Эндокардит
вызванный *Bartonella* 492
вызванный коагулазаотрицательными стафилококками 344
кандидозный 611
при аспергиллезе 623
при Ку-лихорадке 607
Энтезопатия 244
Энтерит
вызванный *Aeromonas spp.* 467
некротический 510, 512
сальмонеллезный 433
туберкулезный 528
эозинофильный при анкилостомидозе 881
Энтероадгезивные штаммы *Escherichia coli* 446, 447, 449, 450
Энтеробиоз 884
Энтеровирусные инфекции 669
артрит 676
бессимптомная инфекция 672
герпангина 673
диагностика 677
диагностика: дифференциальная 678
желудочно-кишечные расстройства 674
клинические проявления 672
лечение 678
миозит 676
миокарда и перикарда 674
неврологические расстройства 675
неспецифическое лихорадочное заболевание 672
орхит 676
осложнения 679
острый геморрагический конъюнктивит 674

панкреатит 676
патогенез 670
прогноз 679
профилактика 679
пузырчатка полости рта и конечностей 673
респираторные заболевания 673
у новорожденных 676
у реципиентов костного мозга 677
эпидемиология 669
этиология 669
Энтеровирусы
классификация 669
полиомиелита 657
прочие 669
Энтерогеморрагические штаммы *Escherichia coli* 446, 447, 448, 450
Энтероинвазивная кишечная палочка и шигеллы 443
Энтероинвазивные штаммы *Escherichia coli* 446, 448, 449
Энтерококки 376
устойчивость к антибактериальным средствам 377, 378
устойчивость к ванкомицину 377, 378, 379
Энтероколит
вызываемый белками пищи 221
стафилококковый 339
Энтеропатия вызываемая белками пищи 221
Энтеропатогенные штаммы *Escherichia coli* 446, 447, 448, 450
Энтеротест при стронгилоидозе 887
Энтеротоксигенные штаммы *Escherichia coli* 446, 447, 449
Энтеротоксин 336, 506
термолабильный 447
термостабильный 447
Энцефалит
арбовирусный: за пределами Северной Америки 756, 757
арбовирусный: Северной Америки 751
венесуэльский лошадиный 756, 757
восточный лошадиный 752, 753, 754, 755
восточный лошадиный: иммунизация 756
Досона 644, 645
Западного Нила 753, 755
западный лошадиный 752, 753, 754, 755
калифорнийский 753, 754, 755, 756
клещевой 757, 759
Ла-Кросс 754
при ветряной оспе 703
при колорадской клещевой лихорадке 754, 755, 756
при кори 643
при синдроме врожденной ветряной оспы 699, 700
при токсоплазмозе 863
Сент-Луис 752, 753, 754, 755
энтеровирусный 675
японский 757, 758
Энцефалитический полиомиелит 661
Энцефалопатия
губчатая 787
при ВИЧ-инфекции 804
при фелинозе 490
Эозинофилия 90
гиперэозинофильный синдром 90
дифференциальная диагностика 154
причины 90
при аллергических заболеваниях 90, 146, 153
при диффузном нейродермите 193
при иммунодефиците 91
при инфекционных заболеваниях 90
тропическая легочная при лимфатическом филяриатозе 888
Эозинофилы 146
абсолютное число 89
неаллергический воспалительный ринит, отличие от аллергического ринита 168
развитие и дифференцировка 89
Эозинофильный аллергический гастроэнтерит 221
Эозинофильный пустулезный фолликулит 970
Эозинофильный фасциит 265
Эозинофильный эзофагит, аллергический 221
Эозинофильный энтерит при анкилостомидозе 881
Эотаксин 89
Эпиглоттит острый, вызванный *Haemophilus influenzae* 418
Эпидемический возвратный тиф 562
Эпидемический кератоконъюнктивит 688
Эпидемический паротит 653
иммунизация 656, 915, 917
иммунизация: перед путешествиями 942, 943
Эпидермальный невус 991
Эпидермис 951
заболевания 1026
Эпидермодисплазия верруциформная 1097
Эпидермоидная киста 1114
Эпидермолитический гиперкератоз 1038, 1041
Эпididимит при эпидемическом паротите 656
Эпимастиготы, болезнь Шагаса 845
Эпителиоидноклеточный невус 989
Эпонихий 953
Эпштейна–Барр вирус
антитела 708, 711
вызываемые инфекции 705
заражение после трансплантации внутренних органов 328
и онкогенез 707
серологические исследования 710, 711
серологические реакции 708
Эпштейна жемчужины 967, 1072
Эризипелоид 1084
Эритема
инфекционная, вызванная парвовирусом B19 680, 681

кольцевидная при ревматизме 363
мигрирующая при болезни Лайма 566
узловатая лепрозная 542
Эритема полиморфная экссудативная
вызванная *Mycoplasma pneumoniae* 573, 574
кожные высыпания 1002
реакция на цефаклор 1002
Эритема типа бабочки при системной красной волчанке 251, 252
Эритема токсическая, у новорожденных 968, 969
Эритразма 1083
Эритродермия при диффузном нейродермите 199
Эритрокератодерма
вариабельная 1039
симметричная прогрессирующая 1039
Эритромелалгия 287
Эритромицин
в лечении угрей 1110
при венерической лимфогранулеме 585
при дифтерии 384
при интерстициальной пневмонии 735
при коклюше 426
при легионеллезе 486
при лихеноидном парапсориазе 1029
при орнитозе 587
при стрептококковых инфекциях 356
при хламидийных инфекциях 580, 581, 582, 584
при холере 455
профилактически: при дифтерии 385
профилактически: при коклюше 427
профилактически: при ревматизме 366
Эритромицина этилсукцинат при импетиго 1075
Эритропоэтическая порфирия, врожденная 1022
Эритропоэтическая протопорфирия 1022
Эрлихиоз 601
ewingii 589, 601
sennetsu 589
гранулоцитарный 589, 601
моноцитарный 589, 601
Эрозия 954
Эруптивные кисты пушковых волосяных фолликулов 1115
Эруптивный ретикулоэндотелиоз конечностей 1034
Эруптивный эритематозно-пятнистый мастоцитоз 1051
Этамбутол при туберкулезе 531, 532
Этанерцепт
при ревматических заболеваниях 232
при ювенильном ревматоидном артрите 241
Этионамид
при туберкулезе 531, 532
Эфавиренз при ВИЧ-инфекции 810, 811
Эфлорнитин при африканском трипасономозе 844
Эхинококкоз 909
альвеолярный 909
гидатидный 909, 910
ЭхоКГ
при болезни Кавасаки 275
при лихорадке неясного генеза 309

Ю

Ювенильная ксантогранулема 1116
Ювенильная спинная сухотка при врожденном сифилисе 553
Ювенильный анкилозирующий спондилит 244, 245, 246
Ювенильный дерматомиозит 256
диагностика 258, 259
дифференциальная диагностика 239
клинические проявления 257, 258
кожные проявления 958, 959
лабораторные исследования 258, 260
лечение 259
осложнения 261
патогенез 257
эпидемиология 257
этиология 256
Ювенильный преходящий артериит 281
Ювенильный прогрессивный паралич при врожденном сифилисе 553
Ювенильный ревматоидный артрит 234
амилоидоз 270
анемия 242
диагностика 238
дифференциальная диагностика 239
классификация 234, 235
клинические проявления 236, 237, 238
лабораторные исследования 240
лечение 230, 231, 232, 233, 241
олигоартрит 236, 237, 242
осложнения 241
патогенез 235, 236
полиартрит 237, 238, 242
прогноз 241, 242
системный 238, 239, 242
увеит (иридоциклит) 229, 230, 231, 232, 235, 241, 242
эпидемиология 235
этиология 235
Ювенильный системный гранулематоз 280
Ювенильный хронический миелолейкоз, трансплантация костного мозга 127
Южноафриканский клещевой риккетсиоз 588, 589
Юинга саркома, показания к трансплантации костного мозга 129

Я

Ядассона—Левандовски синдром 1042
Ядассона невус 992
Яды перепончатокрылых насекомых
аллергия 215
местные реакции 215
отсроченные реакции 215

системные реакции: немедленные тяжелые 215
системные реакции: относительно легкие 215
токсические реакции 215
анафилактические реакции 215
иммунотерапия 216
Яды перепончатокрылых насекомых, иммунотерапия 216
Язва 954
Бурули 547
восточная 836
Язвенно-бубонная туляремия 477
Язвенно-некротический гингивит, острый 1073
Язвенные угри 1114
Язвенный колит
кожные проявления 960
Язвенный колит, артрит сопутствующий 245
Язык
географический 1072
складчатый 1072
черный волосатый 1072
Яйца куриные, аллергия 220, 221, 222, 223
Ямки 971
преарикулярные 972
Японский энцефалит 757, 758
иммунизация, перед путешествиями 944
Яриша—Герксгеймера реакция 569

Учебное издание

Ричард Э. Берман, Роберт М. Клигман, Хол Б. Дженсон

ПЕДИАТРИЯ
по Нельсону

Том 3

Санитарно-эпидемиологическое заключение
77.99.60.953.Д. 003962.04.08 от 22.04.2008 г.

Подписано в печать 18.03.09. Формат 84×108$^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Petersburg.
Объем 74 печ. л. Тираж 2510 экз. Заказ № 619

Издательство ООО «Рид Элсивер»
125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1 стр. 5
Тел./факс: (495) 937-68-61;
www.elsevier.ru

Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:
ООО «Медицинское информационное агентство»
Тел./факс: (499) 245-67-75
E-mail: miapubl@mail.ru; http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Ф. Энгельса, 46

ISBN 978-5-91713-017-0

