**Вопросы к экзамену по дисциплине «Инфекционные болезни»**

**для студентов педиатрического факультета**

1. Устройство инфекционного стационара.

ИБ(отделение)- специализированное лечебно-профилактическое учреждение, обеспечивающее госпитализацию, консультативно-диагностическую и лечебно-профилактическую помощь инфекционным больным.

Является самостоятельным учреждением, имеет в своем распоряжении определенную территорию, здания, оборудование и другое имущество, а также специальные средства. Больница может быть предназначена как для больных с различными инфекциями, так и для больных с определенным видом инфекции, для госпитализации больных различных возрастов и только для взрослых или детей.

**Основные задачи больницы:**

-Оказание высококвалифицированной консультативно-диагностической и лечебно-профилактической помощи.

- уход за инфекционными больными в условиях противоэпидемического режима, обеспечивающего защиту от случаев внутрибольничного инфицирования и недопущение распространения инфекционных заболеваний за пределы больницы (отделения).

-Участие в проведении лечебно-профилактических и организационно-методических мероприятий по снижению заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в районе обслуживания.

Инфекционная больница осуществляет:

-Диагностику и оказание высококвалифицированной консультативной и лечебной помощи в условиях соблюдения лечебно-охранительного и противоэпидемического режимов.

-Внедрение в практику новых методов диагностики и лечения инфекционных заболеваний.

-Экспертизу трудоспособности и первичную диспансеризацию инфекционных больных и реконвалесцентов, выдачу больничных листов и заключений о переводе на другую работу по состоянию здоровья, отбор больных на санаторно-курортное лечение.

-Мероприятия по повышению квалификации врачей больницы и медицинских работников территории обслуживания.

-Участие в плановых мероприятиях органов здравоохранения по проведению для врачей общей сети (педиатров, терапевтов) семинаров, декадников, конференций и др. с целью повышения их знаний в области диагностики и лечения инфекционных заболеваний.

-Анализ эффективности диагностической и лечебной деятельности, изучение отдаленных результатов лечения.

-Дезинфекцию вещей и белья больных, текущую дезинфекцию помещения больницы, санитарную обработку транспорта и лиц, сопровождающих больного.

**Инфекционная больница может иметь следующие структурные подразделения:**

- приемное (боксированное) отделение;

- боксированные отделения для госпитализации больных с различными видами инфекций;

- отделения (палаты) для больных с одним видом инфекции;

- отделение (палаты) реанимации и интенсивной терапии;

- вспомогательные лечебно-диагностические отделения (кабинеты): консультативно-диагностический, физиотерапевтический, рентгенодиагностический; клиникодиагностическую, микробиологическую, бактериологическую, вирусологическую лаборатории, лабораторию клинической иммунологии; патологоанатомическое отделение с моргом и др.;

- организационно-методический кабинет;

- дезинфекционную камеру;

- централизованную стерилизационную;

- пищеблок;

- прачечную;

- складские, подсобные помещения.

Госпитализация больных в инфекционную больницу осуществляется по направлению амбулаторно-поликлинических учреждений, стационаров различного профиля скорой и неотложной помощью и при обращении больных в приемное отделение.

1. Показания к госпитализации в инфекционный стационар.

**Экстренные** показания:

I. Острые инфекционные заболевания или подозрения на них:

1. Кишечные инфекции и инвазии: брюшной тиф и паратифе, дизентерия, пищевые токсикоинфекции, сальмонеллез, холера, ботулизм, вирусный гепатиты, ротовирусные и энтеровирусные инфекции, иерсинеоз, псевдотуберкулез, лептоспироз, бруцеллез, токсоплазмоз.
2. Инфекции дыхательных путей: грипп, ОРВИ, герпес, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, дифтерия, менингококковые инфекции, ангина.
3. Больные с корью, краснухой, скарлатиной, ветряной оспой, эпидемическим паротитом госпитализируются по клинико-эпидемиологическим показаниям.
4. Трансмиссивные инфекции и занозы: ГЛПС, сыпной тиф, Кулихорадка, боррелиоз, туляремия, малярия.
5. Инфекции кожных покровов: рожа, сибирская язва, ящур. Примечание: обязательной госпитализации подлежат декретированные лица с проявлением диспепсии, дисфункции кишечника, а также по распоряжению органов Роспотребнадзора.
6. Госпитализация длительно лихорадящих больных осуществляется, когда необходимо проведение дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями и если есть признаки эпидемиологической опасности пациента. При объективных признаках отсутствия инфекционного заболевания госпитализация проводится по профилю.
7. Госпитализация инфекционных больных по клинико-эпидемиологическим показаниям.

**Плановая** госпитализация:

1. Хронические гемоконтактные гепатиты в стадии обострения.
2. Этиология, эпидемиология и патогенез вирусного гепатита А и Е.

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=4b8c5050d9c3a2ea2c093f77fc64c173&cid=6&oid=246288

1. Этиология, эпидемиология и патогенез вирусного гепатита В.
2. Этиология, эпидемиология и патогенез вирусного гепатита С.
3. Клиника и диагностика вирусного гепатита С.
4. Клиника и диагностика вирусного гепатита А.
5. Клиника и диагностика вирусного гепатита В.
6. Принципы лечения вирусных гепатитов.
7. Этиология, эпидемиология и патогенез дизентерии.

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=65f13a70737a18f80902c03ae1bcd1aa&cid=6&oid=246289

1. Клиника и диагностика дизентерии.
2. Этиология, эпидемиология и патогенез сальмонеллеза.
3. Клиника, диагностика и лечение сальмонеллеза.
4. Клиника, диагностика и лечение ботулизма
5. Этиология, эпидемиология и патогенез ботулизма

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=ce334dfd0a7d5a31bf9a6e8f20e95fae&cid=6&oid=174821

1. Этиология, эпидемиология и патогенез пищевых токсикоинфекций
2. Клиника, диагностика и лечение пищевых токсикоинфекций
3. Клиника, диагностика и лечение иерсиниозов
4. Этиология, эпидемиология и патогенез иерсиниозов
5. Этиология, эпидемиология и патогенез эшерихиозов
6. Клиника, диагностика и лечение эшерихиозов
7. Клиника, диагностика и лечение бруцеллёза
8. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БРУЦЕЛЛЕЗА**
9. Бруцеллез отличается от других инфекционных заболеваний выраженным полиморфизмом клинической симптоматики. В течение заболевания одной из ведущих черт является склонность к длительному, рецидивирующему течению. Полиморфизм клинической симптоматики заключается в первую очередь в разнообразии ее проявлении, выраженности и напряженности от начала до исхода болезни. В одних случаях бруцеллез начинается остро, протекает с повышением температуры, сопровождающимся потрясающими ознобами, проливными потами. В других заболевание начинается исподволь с легкого познабливания, субфебрильной температуры по вечерам, нарастающей слабости.
10. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА**
11. Инкубационный период при бруцеллезе продолжается от одной до трех недель. В ряде случаев возможно его удлинение до нескольких месяцев (так называемая первичная латенция).
12. Заболевание чаще начинается постепенно, но возможны случаи острого начала. Описаны и бессимптомные формы болезни.
13. ***Начальные проявления***
14. Больных беспокоят недомогание, чувство разбитости, подавленность настроения, нарушения сна, снижение работоспособности. Некоторые отмечают головную боль, раздражительность, боли в пояснице, разных группах мышц, суставах, ознобы. В этот период выявляются субфебрилитет, увеличение печени, селезенки, лимфатических узлов.
15. Переход продромального периода в острую стадию, как правило, носит стертый характер. В случаях отсутствия продромальных явлений заболевание начинается остро, с приступов лихорадки.
16. ***Симптомы интоксикации***
17. В острый период на первый план выступает лихорадка. Температура тела при бруцеллезе повышается до 39-40°С, продолжительностью до 3-4 недель. Лихорадка нередко имеет волнообразный характер (рис. 6) и сопровождается ознобами и обильным потоотделением, что является характерным признаком бруцеллеза, проявляющимся и при нормальной температуре тела. Промежутки между волнами повышенной температуры составляют 3-5 дней, недели, нередко месяцы.
18. ***Лимфаденопатия***
19. Одновременно увеличиваются периферические лимфатические узлы, достигая в диаметре 1 см. У взрослых превалирует микролимфаденопатия с медленным и вялым течением. У детей лимфатические узлы больших размеров, их увеличение происходит значительно чаще. Нередко наблюдается увеличение средостенных, мезентериальных лимфатических узлов.
20. ***Поражение кожи***
21. Иногда наблюдаются кожные сыпи типа крапивницы (рис. 4), эритематозных, розеолоподобных и других элементов, появление участков депигментации, склеродермия (рис. 5).
22. ***Поражение сердечно-сосудистой системы***
23. Значительным изменениям подвержена сердечно-сосудистая система, отмечается умеренное нарушение деятельности сердечной мышцы со снижением вольтажа зубца Т. Сосудистые изменения напоминают ДВС-синдром: капилляропатия с нарушением кровотока как в венозных капиллярах, так и в артериальных. Эндокардит остается основной причиной летального исхода при остром бруцеллезе, связан он с поражением аортального клапана и требует срочной хирургической замены клапана (рис. 6, 7).
24. Также у больных в острый период диагностируются: миокардит, перикардит, аневризма аорты и сосудов головного мозга.
25. Характерны геморрагические проявления: кровоточивость из десен, носовые кровотечения, геморрагические сыпи, изредка затяжные менструации со значительной кровопотерей.
26. ***Поражение нервной системы***
27. Рано возникает функциональное поражение центральной нервной системы, проявляющееся эйфорией, и больные длительное время остаются на ногах, считая себя трудоспособными, нередко не измеряют температуру.
28. Из поражений периферической нервной системы характерны ишиас, радикулиты, невриты, плекситы. Психоневрологические жалобы включают в себя головную боль, депрессию и повышенную раздражительность, нарушение сна, быструю физичеческую и эмоциональную утомляемость. Указанные симптомы усиливаются по мере увеличения продолжительности заболевания.
29. ***Поражение легких***
30. В остром периоде больных может беспокоить кашель и боли в груди при нормальной рентгенограмме грудной клетки. Возможно развитие специфической очаговой пневмонии, иногда бруцеллезных бронхитов (рис. 8).
31. ***Поражение желудочно-кишечного тракта***
32. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются такие проявления, как снижение аппетита, тошнота, рвота, разлитые боли в брюшной области, диарея или запор. С 6-7 дня болезни у большинства больных могут быть выявлены признаки гепатоспленомегалии. В биохимическом анализе крови наблюдается трансаминаземия, увеличение щелочной фосфатазы. Описаны 2 случая острого бруцеллезного панкреатита.
33. ***Поражение мочеполовой системы***
34. Поражение мочеполовых органов манифестируется умеренной альбуминурией, микрогематурией, появлением единичных цилиндров, клеток почечного эпителия. Редко развивается гломерулонефрит, иногда с нефротическим компонентом.
35. ***Суставной синдром***
36. ***Поражение репродуктивной системы***
37. Поражение репродуктивной системы проявляется эпидидимитом, орхитом у мужчин, что приводит к снижению половой функции и импотенции. У женщин могут развиваться маститы, сальпингиты, оофориты, аднекситы, эндометриты, нарушение менструального цикла, самопроизвольные аборты на ранних сроках беременности, бесплодие.
38. ***Лабораторные данные***
39. В общем анализе крови чаще всего выявляются: умеренная лейкопения и относительный лимфоцитоз на фоне умеренной анемии и тромбоцитопении.
40. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОДОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА**
41. Развивается на фоне специфической сенсибилизации, сформировавшейся в результате перенесенного острого бруцеллеза.
42. ***Симптомы интоксикации***
43. Отмечаются повторные лихорадочные приступы различной выраженности и продолжительности (не более 3-4 дней, разделенные различными по длительности безлихорадочными периодами). Для лихорадки характерен неправильный тип суточной кривой с повторной сменой в течение суток периодов высокой и нормальной температуры. На высоте лихорадки больные испытывают чувство возбуждения, эйфорию.
44. В безлихорадочный период отмечается мышечная слабость, адинамия, угнетенное состояние, нарушение сна, тянущие боли в конечностях, парестезии. Самочувствие больных в безлихорадочный период хуже, чем при высокой температуре.
45. ***Поражение опорно-двигательного аппарата***
46. Больных беспокоят диффузние боли в мышцах, костях, суставах, регистрируются – синовиты, бурситы.
47. ***Поражение репродуктивной системы***
48. Поражение репродуктивной системы: у мужчин – эпидидимиты, орхиты, у женщин – на ранних сроках беременности поражение эндометрия, плаценты, выкидыши.
49. ***Поражение сердечно-сосудистой системы***
50. Со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться следующие симптомы: брадикардия на высоте лихорадки, умеренная тахикардия при нормальной температуре тела, приглушенность сердечных тонов, функциональные шумы, возможно развитие инфекционно-аллергического миокардита, реже – эндокардита.
51. ***Поражение желудочно-кишечного тракта***
52. Со стороны органов пищеварения отмечается снижение аппетита, сухость во рту, жажда, склонность к запорам, обложенность языка, гепатомегалия, реже – спленомегалия.
53. **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА**
54. Условно через 6 месяцев от начала болезни бруцеллез считают хроническим.
55. Для хронического бруцеллеза характерно вовлечение в патологический процесс новых органов и систем. В клинической синдромологии преобладают выраженные очаговые поражения, а явления общей интоксикации отступают на второй план.
56. ***Лихорадка***
57. Температура чаще субфебрильная или нормальная. Иногда устанавливается упорный субфебрилитет. Часты обострения и рецидивы болезни. С появлением очаговых изменений со стороны локомоторного аппарата или нервной системы состояние больных ухудшается.
58. ***Поражение опорно-двигательного аппарата***
59. Чаще превалируют поражения локомоторного аппарата, проявляющиеся в разных сочетаниях и комбинациях. Поражения костно-суставной системы, мышц или связочного аппарата часто встречаются в комбинациях. При пальпации туловища обнаруживаются болезненные уплотнения, фиброзиты и целлюлиты (узелки или тяжи). Больные жалуются на боли в мышцах и суставах, чаще в крупных (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные и голеностопные) или в крупных и мелких суставах одновременно, а иногда в грудино-реберных, грудино-ключиччных сочленениях. Как правило, боли носят постоянный характер, усиливаются в ночное время суток и перед непогодой. Не исключаются боли «летучего», ревматоидного характера. Как правило, боли локализуются в тех суставах, на которые в зависимости от профессии больного падает максимальная физическая нагрузка. У многих больных артралгия сочетается с выраженными постоянными болями в пояснице. Объективные изменения со стороны суставов и позвоночника у больных хроническим бруцеллезом характеризуются явлениями периартрита. Бруцеллезный полиартрит протекает длительное время и обостряется под влиянием переохлаждения, физического перенапряжения и других факторов. В результате хронического воспалительного процесса изменяется конфигурация суставов, ограничивается их функциональный объем (рис. 10, 11). В последующем развиваются анкилозы, контрактуры, мышцы атрофируются. Часты бурситы, тендовагиниты.
60. Изучая историю болезни № 1, мы выявляем изменения опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллезе.
61. Больной П., 26 лет, тракторист, поступил в клинику с жалобами на боли в правом коленном суставе, постоянную головную боль, бессонницу, общую слабость. Заболел остро три года тому назад, оставался работоспособным. Затем на фоне субфебрильной температуры появилась припухлость в области сухожилий тыла правой кисти и правого коленного сустава, усилилась головная боль, появилась раздражительность и быстрая утомляемость. Ухудшение наступало весной и осенью, причем припухлость в области правого коленного сустава увеличивалась. В районной больнице во время пункции сустава получено около 50 мл густой жидкости. Объективно: температура субфебрильная, кожные покровы повышенной влажности. Питание понижено. Лимфатические узлы не увеличены. Отчетливый синовит правого коленного сустава с резким ограничением движений, которые болезненны. Печень и селезенка в норме. Импотенция. Реакция Райта 1:200, реакция Хеддльсона резко положительная. Проба Бюрне положительная: отек 4×5 см, гиперемия, болезненность. У данного больного наблюдалось поражение опорно-двигательного аппарата и неврастенический синдром.
62. Анализируя историю болезни № 2, мы видим, что изменения опорно-двигательного аппарата уже в ранние сроки болезни сопровождаются утратой трудоспособности.
63. Больной Х., 51 года, скотник. Поступил в клинику с жалобами на боли в пояснице, резкое ограничение движений в правом плечевом ставе, общую слабость, потливость и постоянную головную боль. Болен в течение пяти месяцев. На протяжении первых шести недель беспокоил жар, а затем и ограничение подвижности в правом плечевом суставе. Лечился в районной больнице без улучшения. Объективно: температура субфебрильная. Кожные покровы повышенной влажности. Движения в правом плечевом суставе резко ограничены, мышцы атрофированы. Печень и селезенка не увеличены. Реакция Райта 1:200, реакция Хеддльсона резко положительная. Проба Бюрне слабо положительная. Лечение стероидными гормонами и физиолечение успеха не дали.
64. У большинства больных хроническим бруцеллезом артралгии указывают на несоответствие между частотой и выраженностью субъективных и объективных данных. Упорные артралгии и миалгии, сочетающиеся с парестезиями без выраженных объективных воспалительных изменений, являются результатом поражения вегетативной нервной системы. Еще Беклемишев Н.Д. утверждал, что артралгии при хроническом бруцеллезе чаще всего обусловлены изменениями со стороны вегетативной нервной системы.
65. ***Нейробруцеллез***
66. Основываясь на классификации различных авторов можно сказать, что нейробруцеллез регистрируется от 3-5%до 41% всех случаев бруцеллеза.
67. Большинство клинических форм нейробруцеллеза составляют поражения периферической нервной системы. Весьма часто поражается и вегетативная нервная система, на что указывает появление общей слабости, быстрой утомляемости, раздражительности, повышенной потливости.
68. Длительное пребывание больных в постели порой сопровождается выраженной заторможенностью: собирание анамнеза болезни и жизни у них крайне затруднительно, больные быстро устают от обследования.
69. Не исключаются и органические поражения нервной системы в виде энцефалитов с торпидным и длительным течением. Возможны невриты, радикулиты с преимущественным поражением пояснично-крестцового отдела позвоночника, плечевого сплетения, тройничного нерва и даже кохлео-невриты. Поражения периферической нервной системы при хроническом бруцеллезе бывают длительными и торпидными.
70. **Клиническая картина бруцеллезного радикулита** характеризуется очень острыми и довольно плохо локализующимися болями в пояснично-крестцовой области. Боли эти могут появляться остро, иногда молниеносно, приступы длятся часами, днями, неделями. Нередко, однако, боли развиваются исподволь, постепенно нарастая. Почти все они не ограничиваются только областью пояснично-крестцовых корешков: очень часто болезнены параартикулярные точки, особенно впереди и медиальнее дельтовидной мышцы (соответственно суставной сумке плечевого сустава), надмыщелковые точки локтевых и коленных суставов (особенно медиальные), мелкие суставы кистей, гребешек подвздошной кости. Объективные расстройства чувствительности обычно бывают не резкими. Скорее типичны разлитые боли, несмотря на их высокую интенсивность, часто они не поддаются более точной локализации: больные стараются сами нащупать больное место, но это плохо им удается, нередко они заявляют, что "болит вся конечность", даже если боли менее разлиты, границы остаются плохо очерченными. Все это позволяет характеризовать боли при бруцеллезе как протопатические. Характерна и летучесть болей. Обычно больные отмечают 2-3 постоянно болезненных места и наряду с этим летучие боли, особенно параартикулярные.
71. **У пациентов с нейробруцеллезом отмечается поражение черепных и спинальных нервов. Наиболее характерен для больных с хроническим бруцеллезом неврит черепных нервов, чем других периферических нервов, особенно зрительного и** преддверно-улиткового, которые отвечают за основные функции: зрение и слух**.**
72. Основные **проявления поражения зрительного нерва** – потеря зрения (частичная или полная) или внезапное возникновение стертого или "туманного" зрения, кроме этого больные испытывают болевые ощущения в пораженном глазу. Помимо этих жалоб, у пациентов с невритом зрительного нерва может возникнуть частичная потеря цветного зрения в пораженном глазу (цвета кажутся размытыми по сравнению с другим глазом). При исследовании офтальмоскопом зрительный нерв хорошо визуализируется. Однако очень часто никаких изменений зрительного нерва не находят. Во многих случаях, затронут только один глаз, и пациенты, возможно, не знают о потере цветного видения, пока доктор не попросит их, чтобы они закрыли или прикрыли здоровый глаз. По данным литературных источников, описывающих бруцеллезный неврит зрительного нерва, доказано, что 92% пациентов испытывают боль в глазу, которая фактически предшествует визуальной потере в этом глазе у 39,5% больных.
73. Неврит зрительного нерва чаще всего затрагивает молодых людей в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 30-35 лет, в основном женщин.
74. **Неврит преддверно-улиткового нерва наиболее часто встречается, так как связан со снижением слуха, обычно двусторонним. Потеря слуха, чаще всего, является единственным проявлением хронического бруцеллеза после перенесенной острой формы. По различным литературным данным, половина больных с хроническим бруцеллезом отмечают снижение слуха. Поэтому неврит** преддверно-улиткового **нерва – важный диагностический признак хронического бруцеллеза.**

***Психобруцеллез***

1. Характерными клиническими признаками психобруцеллеза являются астенический либо депрессивный синдром, иногда раздражительность, быстрая утомляемость. По мере появления деформации в суставах, ограничения их подвижности возникают жалобы ипохондрического содержания, которые нередко упорны, но никогда не носят характера бреда. Ипохондрия особенно легко возникает у больных с тревожно-мнительным характером, которые болезнь воспринимают как жизненную катастрофу, и сопровождается растерянностью, тревогой и даже навязчивыми мыслями. Такие больные без достаточных оснований считают себя тяжело больными, постоянно прислушиваются к своим ощущениям, просят о помощи. Хотя и редко, но все же не исключаются и суицидальные попытки в случаях резко выраженной депрессии. Перечисленные симптомы периодически усиливаются и затихают. Обнаруживаются и стойкие психические нарушения на протяжении ряда лет: изменение характера в виде повышенной ранимости, обидчивости, нередко стойкой эмоциональной лабильности и назойливости. Интенсивность поражения психической сферы в виде психозов наиболее ярка в случаях резкой сенсибилизации организма к бруцеллезному антигену (положительная проба Бюрне).
2. В современном течении психобруцеллеза редки и бруцеллезные психозы, протекающие длительно, с обострениями и рецидивами, чаще наблюдаются «уход в болезнь», повышенная истощаемость, снижение памяти.
3. ***Поражение сердечно-сосудистой системы***
4. Изменения сердечно-сосудистой системы при хроническом бруцеллезе характеризуются субъективным чувством боли в области сердца, глухостью тонов сердца, систолическим шумом на верхушке сердца, экстрасистолией. Артериальное давление у большинства больных нормальное, хотя не исключается гипотензия либо умеренная гипертензия. Электрокардиографические исследования указывают на нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости, что является основными проявлениями поражения сердца при бруцеллезе. Для хронического бруцеллеза характерны изменения на ЭКГ в виде нарушения ритма, экстрасистолий и неполных блокад предсердно-желудочкового пучка, что обусловлено распространением воспалительного процесса в миокарде и поражением проводящей системы сердца.
5. В последние годы снизилась частота тяжелых форм бруцеллеза, редкими стали поражения опорно-двигательного аппарата, реже выявляются поражения периферической нервной системы, снизилась частота висцеральных, урогенитальных, клинически комбинированных форм. Причиной этого является широкая вакцинация групп повышенного риска. Клиническая синдромология последствий бруцеллеза вытекает из полиморфизма проявлений острого и хронического заболевания - чаще без общих проявлений интоксикации на первое место выступают симптомы локальных изменений.
6. ***Лабораторные данные***
7. У больных хроническим бруцеллезом наблюдается диспротеинемия, так как белки сыворотки крови являются маркерами воспалительных и деструктивных инфекционных процессов. Бруцеллезный процесс вызывает выраженную перестройку различных звеньев иммунитета. Происходят изменения в клеточном звене иммунитета за счет Т-иммунодефицита и перераспределения содержания Т-хелперов и Т-супрессоров. В ответ на хроническую инфекцию возрастает синтез Ig G и его сывороточный уровень. Ig M первыми реагируют на патологический агент или на повышение активности хронического инфекционного процесса и запускают дальнейшую иммунную защиту.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**

В постановке диагноза бруцеллез очень важна роль лабораторных методов исследования, которые довольно часто приобретают решающее значение в диагностике бруцеллеза или в исключении его у обследуемого больного при учете клинико-эпидемиологических данных.

К основным методам лабораторной диагностики бруцеллеза относятся бактериологический, биологический, реакции агглютинации сыворотки крови или ликвора больных со специфическим антигеном, аллергическая проба Бюрне.

**Бактериологический метод**

Бесспорным признаком бруцеллеза является выделение бруцелл из различных биосубстратов (кровь, моча, ликвор, костный мозг, мокрота, желчь, вагинальные выделения, экссудат из очагов воспаления, молоко кормящей женщины). Разумеется, отрицательные результаты посева еще не исключают наличие бруцеллеза.

Выделение гемокультуры зависит от температурной реакции, напряженности специфического иммунитета больного и, разумеется, от качества лабораторных сред и методов бактериологического исследования. Объединенный комитет экспертов ВОЗ по бруцеллезу рекомендует в качестве основных питательных сред использовать сыворочно-декстрозный агар, приготовленный на мясном экстракте, агар из картофельного настоя с сывороткой или кровью.

Очень редко Бруцелла выделяется из мочи, желчи, мокроты, ликвора, межплевральной жидкости, влагалищных выделений и грудного молока.

**Реакция агглютинации с бруцеллезным антигеном в пробирках (реакция Райта)**

Одним из основных серологических методов диагностики бруцеллеза до настоящего времени остается реакция агглютинации в пробирках, предложенная Райтом и Семплем в 1897 году. Она проста в постановке, чувствительна, высокоспецифична и положительна в титрах 1:200 в конце первой и на второй неделе болезни. При хроническом бруцеллезе титр снижается, и реакция становится сомнительной. Нарастание титра антител свидетельствует об обострении заболевания.

Реакция Райта проводится в пробирках в объеме 1 мл с разведениями сыворотки 1:50, 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 и единым бруцеллезным диагностикумом. Последний представляет собой взвесь убитых нагреванием и фенолом бруцелл. Для пробирочной реакции диагностикум разводят в 10 раз карболизированным (0,5%) физраствором. Методика разведения сыворотки обычна для пробирочной реакции агглютинации. Пробирки встряхивают, ставят в термостат при температуре 37° до следующего дня. Учет реакции проводят обычным способом или по 50% агглютинации (2+) в сравнении со стандартом мутности. Серийные титры 50% агглютинации 1:50, 1:100, 1:200, 1:400,1:800 свидетельствуют о том, что в 1 мл исследуемой сыворотки содержится соответственно 50, 100, 200, 400, 800 МЕ антител. Выраженность реакции больного оценивают по следующей схеме: титр 1:50 оценивается как сомнительный, 1:100 – слабо положительный, 1:200 и 1:400 – положительный, 1:800 – резко положительный.

При остром бруцеллезе реакция Райта положительна у больных в титре 1:200-1:800, тогда как при хроническом бруцеллезе – в титре 1:50-1:100. В то же время обострение хронического бруцеллеза сопровождается повышением титра 1:200-1:400.

Перечисленные показатели относятся к больным, заражение которых происходило в период их кратковременного пребывания в сельской местности, неблагополучной по бруцеллезу, или в результате систематического употребления некипяченого «фляжного» молока в городе.

Иногда резко выраженная реакция Райта наблюдается у больных со слабо выраженными клиническими проявлениями бруцеллеза. Приводим пример истории болезни № 13.

Больная С., 44 года, домохозяйка. Поступила с жалобами на общую слабость. Других жалоб не предъявляла. Обратилась к участковому терапевту с просьбой назначить ей рентгеноскопию легких, так как болела раньше туберкулезом легких (снята с учета два года назад). Объективно: температура 37,1-37,5°(в течение восьми дней), кожные покровы бледные, повышенной влажности. Шейные лимфоузлы величиной с горошину, безболезненные. Костно-мышечная система без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 88 ударов в минуту. В легких – дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Печень и селезенка не пальпируются. Общее состояние удовлетворительное. Ввиду наличия в населенном пункте эпизоотии бруцеллеза среди овец и коз, находящихся в личных хозяйствах, больная была своевременно обследована на бруцеллез. Реакция Райта – резко положительная (1:1600), реакция Хеддльсона – резко положительная, проба Бюрне – отрицательная. Из крови выделена Bruccella melitensis.

Основным фактором, определяющим классическую форму острого бруцеллеза, является бактериемия, фаза гематогенного заноса, сопровождающаяся реактивной перестройкой организма и появлением специфических антител в сыворотке крови больных.

В патогенезе же хронических форм бруцеллеза решающую роль играют аллергия и парааллергия, что не может, в свою очередь, не отразиться на уменьшении титра антител в крови.

**Серологическая реакция агглютинации на стекле (реакция Хеддльсона)**

Реакция Хеддльсона (пластинчатая – применяют на стекле) более чувствительна, но менее специфична, дает возможность выявлять агглютинины в первые дни болезни, быстро получить ответ. На большое (9х12см) хорошо обезжиренное сухое стекло на расстоянии 3-4 см друг от друга микропипеткой наносят исследуемую сыворотку в дозах 0,04, 0,02, 0,01 мл (опытные капли) и 0,02 мл (контрольная капля). К трем первым каплям сыворотки добавляют по 0,03 мл единого неразведенного диагностикумума, к последней – 0,03 мл физраствора. Максимальный срок наблюдения – 8 минут. Учет осуществляют невооруженным глазом по 4+ системе. При положительной реакции в опытных каплях появляются хлопья и жидкость становится более или менее прозрачной. Агглютинацию во всех трех дозах 4+ принимают за резко положительный результат, в первой и второй дозах – за положительный результат, только в первой дозе – сомнительный результат, отсутствие агглютинации во всех дозах – отрицательный результат.

Применяется в модификации Е. Кайтмазовой для массовых обследований.

**Другие серологические методы диагностики**

Используются РСК, РПГА, положительная с разведения 1:100, реакция иммунофлюоресценции и антиглобулиновая проба Кумбса. В последнее время апробирована и получила высокую оценку, особенно в диагностике хронического бруцеллеза (до 65%), реакция агрегат-гемагглютинации (РАГА), позволяющая определять антигенемию бруцелл.

**Аллергическая внутрикожная проба Бюрне**

Одним из основных факторов, определяющих клинические проявления бруцеллеза, является гиперчувствительность замедленного типа.

Степень специфической сенсибилизации организма при различных клинических формах бруцеллеза неодинакова. Она проявляется как общей, очаговой, так и местной реакцией. Исходя из этого, в 1922 году Бюрне предложил с целью диагностики бруцеллеза внутрикожную аллергическую пробу. Известно, что эта проба основана на способности организма, зараженного бруцеллезом, отвечать местной реакцией на внутрикожное введение бруцеллезного антигена.

Местная реакция может проявляться в виде отека, болезненности, гиперемии. Внутрикожная проба Бюрне ставиться согласно общепринятой методике. Используется 0,1 мл бруцеллина, который вводится внутрикожно на внутреннюю (ладонную) поверхность предплечья. Слабооположительная реакция считается при наличии отека при1-3 см, положительная реакция – при отеке 3-6 см, резко положительная реакция – при отеке более 6 см. Проба Бюрне считается также резко положительной (независимо от размера отека), если имеется лимфангоит или лимфаденит, либо некроз в месте введения бруцеллина. Оценку реакции проводят через 24 (рис. 18) и 48 часов (рис. 19). Значение ее выше в хронической стадии заболевания. Проба может быть положительной у вакцинированных лиц.

Особо необходимо отметить появление у некоторых больных бруцеллезом гиперергической реакции в ответ на введение аллергена, которая выражается в значительном повышении температуры (39-40°), в усилении болевого синдрома, иногда в появлении аллергической сыпи. В этих случаях повторная постановка пробы Бюрне противопоказана.

***Для каждой формы бруцеллеза характерны следующие методы диагностики:***

1. При остросептической форме бруцеллеза, соответствующей фазе выраженной генерализации инфекции, наблюдаются высокие титры реакции Райта и резко положительная реакция Хеддльсона. РСК при остросептической форме бруцеллеза отстает по чувствительности от реакции агглютинации. Наряду с этим наблюдается нерезко выраженная сенсибилизация к бруцеллезному антигену.

Переход остросептической формы бруцеллеза в септико-метастатическую и вторично-хроническую форму характеризуется патогенетическим метастазированием возбудителя в органы и системы,

**ЛЕЧЕНИЕ БРУЦЕЛЛЕЗА**

Большое количество разнообразных средств и методов, предложенных для лечения больных бруцеллезом, свидетельствует о клиническом полиморфизме данной инфекции и о недостаточной эффективности этих средств. Вот почему проблема лечения бруцеллеза до настоящего времени не нашла удовлетворительного разрешения, хотя, по справедливому замечанию Коровицкого Л.К., мнение о полной неизлечимости бруцеллеза следует считать ошибочным.

**Показания и противопоказания**

В лечении нуждаются все пациенты с наличием совокупности клинико-эпидемиологических данных и результатов специального обследования, позволяющих поставить диагноз «бруцеллез».

При выявлении положительных серологических и (или) аллергологических тестов при отсутствии клинических проявлений заболевания (группа положительно реагирующих на бруцеллез) лечение не проводится. В этом случае необходимо тщательное обследование врачом инфекционистом два раза в год с обязательным лабораторным исследованием сыворотки крови на бруцеллез и, при необходимости, специалистами по профилю выявленной патологии.

**Дифференциальные подходы к терапии бруцеллеза**

Эффективность лечения больного бруцеллезом зависит от многих факторов. Прежде всего, это своевременное установление диагноза и назначение адекватной специфической и патогенетической терапии. Однако и при выявлении этого условия лечение бруцеллеза представляет трудную проблему. Одной из причин является многообразие клинических форм, механизмов, лежащих в основе тех или иных проявлений; в связи с этим необходимо индивидуализировать терапию.

Так, при наличии активного инфекционного процесса (острый, острый рецидивирующий, хронический активный бруцеллез в стадии обострения), сопровождающегося свободной циркуляцией возбудителя в кровеносном русле, требуется назначение антибактериальных средств. При хроническом бруцеллезе чаще всего на первое место выступают патологические иммунологические реакции, в связи с чем место этиотропной терапии занимает патогенетическая. Кроме того, наличие многочисленных очаговых проявлений и сопутствующей патологии вносит свой вклад в неизбежность полипрагмазии и, соответственно, увеличения риска побочных реакций.

Таким образом, при составлении плана лечения больного бруцеллезом необходимо учитывать форму заболевания, стадию процесса, совокупность и характер очаговых поражений, наличие сопутствующей патологии, аллергологический анамнез, возраст пациента – то есть терапия должна быть строго дифференциальной.

**Этиотропное лечение**

Антибактериальная (этиотропная) терапия составляет основу лечения больных с острой и рецидивирующей формой бруцеллеза. При выборе антибактериального средства необходимо, прежде всего, учитывать чувствительность к нему бруцелл, а также преимущественно внутриклеточную локализацию возбудителя и механизм транспорта лекарственного препарата внутрь клетки. Имеет значение спектр побочных эффектов антибиотика и совокупность органопатологии у больного, наличие индивидуальной непереносимости медикаментов.

Существуют критерии по выбору основных лекарственных средств, предложенных ВОЗ, которыми необходимо руководствоваться при выборе антибиотика. Они включают следующие положения:

1. Приоритет должен принадлежать испытанным лекарственным средствам с доказанной эффективностью и безопасностью с целью удовлетворения потребностей большинства людей.
2. Выбор должен производиться из тех лекарственных средств, которые прошли контролируемые клинические испытания или эпидемиологически изучены, соответственно, научные данные доступны для изучения, а также есть свидетельство об их эффективности при обычном использовании в различных ситуациях. Новейшие препараты включаются в список только в том случае, когда они имеет очевидное преимущество над существующими.
3. Каждое лекарственное средство должно отвечать соответствующим стандартам по качеству, включая при необходимости биологическую доступность и стабильность при правильных условиях хранения и использования.
4. Одним из важнейших критериев отбора является стоимость лечения, особенно соотношение стоимость/эффективность для лекарственного препарата или лекарственной формы.
5. Когда имеются два и более лекарств, сходных по своему действию, то преимущество принадлежит:

* Более тщательно испытанному препарату.
* Препарату с наиболее благоприятными фармакокинетическими параметрами.

1. Большинство основных лекарственных средств должно состоять из многокомпонентных соединений. Фиксированные комбинации действующих веществ приемлемы только в тех случаях, когда дозировка каждого ингредиента отвечает требованиям определенной группы населения, и когда комбинация имеет доказанное преимущество над единичным соединением, применяемым отдельно для достижения лучшего терапевтического эффекта, безопасности, удобства применения или стоимости.

**Абсолютным показанием для назначения антибактериальной терапии при бруцеллезе является** верификация нозологических форм заболевания:

* Острый бруцеллез.
* Острый рецидивирующий бруцеллез.
* Хронический активный бруцеллез в стадии рецидива (обострения).

При этом выбор антибактериального средства основывается на определении чувствительности к нему бруцелл с учетом токсичности и переносимости препарата, а также особенностей организма больного (совокупность сопутствующей патологии, аллергологический анамнез).

Курс антибактериальной терапии должен продолжаться до достижения эффекта, который заключается в стойкой нормализации температуры тела, уменьшении симптомов интоксикации и очаговых поражений. ***Минимальная продолжительность антибактериальной терапии обычно составляет 3-4 недели.***

При обострении процесса в очагах хронической инфекции (не бруцеллезной этиологии) или развитии острого заболевания бактериальной природы выбор антибактериального средства и продолжительности курса терапии осуществляется по общим принципам.

Относительным показанием для назначения антибактериальной терапии при бруцеллезе является наличие четких эпидемиологических факторов, свидетельствующих о высоком риске заражения.

**Не показано назначение антибактериальной терапии:**

* Для лечения хронического неактивного и резидуального бруцеллеза (в том числе для лечения реактивного синовита на фоне остеоартроза).
* Для профилактики рецидивов хронического активного бруцеллеза.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволяют выделить группы антибактериальных средств, эффективных при лечении бруцеллеза. К ним относятся препараты препараты тетрациклинового ряда, аминогликозиды, рифампицин, Ко-тримаксазол, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны.

Среди антибиотиков **тетрациклинового ряда** наиболее перспективно использование препаратов пролонгированного действия, в частности доксициклина (вибрамицина) и метоциклина (рондомицина). Механизм антимикробного действия тетрациклинов сложен. Отмечено воздействие этой группы антибиотиков на многие звенья метаболизма микроорганизмов, но ведущее значение имеет нарушение синтеза белка. Тетрациклины внедряются в микроорганизмы путем пассивной диффузии или частично через гидрофильные каналы активным транспортом. В результате этого создается более высокая концентрация антибиотика внутри клетки, чем снаружи.

Из побочных эффектов тетрациклинов наиболее часто наблюдают реакции, связанные с прямым токсическим действием антибиотиков на организм. Расстройство функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея) обычно связано с прямым действием тетрациклинов. После начала лечения этими препаратами изменяется нормальная микрофлора кишечника и проявляется активация устойчивых форм синегнойной палочки, протея, стафилоккоков, клостридий, кандид. Это может привести к функциональным кишечным расстройствам, вагинальному, оральному кандидозу, энтероколиту с шоком и смертью. Тошноту, рвоту, анорексию можно контролировать введением антибиотика с пищей или карбоксиметилцеллюлозой, снижением дозы антибиотика или прекращением его назначения. Редко встречаются реакции гиперчувствительности, характеризующиеся появлением на коже кореподобной сыпи, крапивницы при применении тетрациклинов. Чаще наблюдается воспаление слизистой оболочки полости рта, языка и губ. Кроме того, имеется и ряд других побочных эффектов, которые необходимо учитывать при назначении антибиотиков тетрациклиновой группы.

***Доксициклин*** применяется в первый день по 0,2 г однократно или по 0,1 г двукратно с 12-часовым интервалом. В последующие дни 0,1 г в один прием. [***Тетрациклин***](http://humbio.ru/humbio/genexp/00124387.htm) назначают по 250 мг внутрь 4 раза в сутки.

Ряд авторов рекомендует использовать для лечения острого бруцеллеза рифампицин в сочетании с доксициклином или в виде монотерапии. Рифампицинотносится к **группе рифамицинов** – антибиотиков широкого спектра действия, обладающих бактереостатическим и бактериоцидными свойствами. Антибактериальное действие этой группы антибиотиков отмечается как на внутриклеточные, так и внеклеточные бактерии. Рифамицины способны вызывать индукцию микросомальных ферментов и тем самым ускоряют метаболизм ряда лекарств из организма.

Токсические эффекты рифамицинов проявляется в виде тошноты, рвоты, лейкопении, тромбоцитопении, увеличении печеночных трансаминаз в крови, аллергических реакций и нарушений менструального цикла.

Рекомендуется назначать ***рифампицин*** в дозе 600-900 мг внутрь 1 раз в сутки.

В комбинации с доксициклином или Ко-тримаксазолом можно использовать при лечении бруцеллеза препараты группы аминогликозидов – стрептомицин или [гентамицин](http://humbio.ru/humbio/drugs/000077aa.htm). **Аминогликозиды** являются бактериоцидными антибиотиками для чувствительных к ним микроорганизмов (основных представителей грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов). Начальным этапом их действия является пенетрация через клеточную стенку путем пассивной диффузии и, возможно, путем активного транспорта через кислородзависимые механизмы.

Для всех аминогликозидов характерна относительно высокая токсичность при парентеральном введении, избирательное ототоксическое, нефротоксическое действие и способность вызывать нейромышечную блокаду. Наличие выраженных побочных эффектов является причиной того, что в настоящее время эти антибиотики редко используются как препараты выбора начальной терапии бруцеллеза.

***Гентамицин*** вводят в/м или путем в/в инфузии 3-5 мг/кг/сут, дозу разделяют на 3 введения с интервалами 8 часов. ***Стрептомицин*** назначают в/м 1 раз в сутки: лицам моложе 45 лет – 1 г, лицам старше 45 лет – 0,5-0,75 г.

В последнее время в практике этиотропной терапии все чаще используется комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом – ***Ко-тримаксазол***. Первые 20 дней Ко-тримаксазол применяют по 2 таблетке в сутки, после чего проводится 10-дневный курс лечения тетрациклином по 0,4 г 4 раза в сутки. Комбинация удобна при наличии противопоказаний к назначению комбинации тетрациклина со стрептомицином. При противопоказаниях к применению тетрациклина курс этиотропной терапии можно провести одним Ко-тримаксазолом на протяжении 4-5 недель.

**[Фторхинолоны](http://medbiol.ru/medbiol/har/00637a65.htm)** (офлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин) хорошо проникают в клетки и активны в отношении [бруцелл](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/000060bc.htm) in vitro. Однако монотерапия этими препаратами приводит к появлению устойчивых штаммов, а потому часто не дает эффекта или сопровождается рецидивами. Клинических данных, позволяющих рекомендовать сочетания [фторхинолонов](http://medbiol.ru/medbiol/har/00637a65.htm) с [доксициклином](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm), [рифампицином](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) или [стрептомицином](http://humbio.ru/humbio/genexp/0011bb1b.htm), пока нет.

Применение **[цефалоспоринов](http://humbio.ru/humbio/drugs/00020f3f.htm)** третьего поколения, активных в отношении [бруцелл](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/000060bc.htm) in vitro (например, [цефтриаксона](http://humbio.ru/humbio/drugs/00020fd5.htm)), в качестве монотерапии тоже часто бывает неэффективным и сопряжено с высокой частотой рецидивов. В сочетании с другими антибиотиками они успешно используются для лечения [бруцеллезного менингоэнцефалита](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/002ad3c4.htm).

Применяются следующие схемы назначения антибактериальных препаратов: рифампицин+доксициклин, доксициклин+гентамицин, Ко-тримаксозол+ гентамицин, Ко-тримаксазол+рифампицин.

***Наиболее действенная схема*** - комбинация [доксициклина](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) с [аминогликозидом](http://humbio.ru/humbio/introd_h/00001866.htm) ([гентамицином](http://humbio.ru/humbio/drugs/000077aa.htm), [нетилмицином](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/002a41ef.htm)) в течение 4 недель, а затем [доксициклина](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) с [рифампицином](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) в течение еще 4-8 недель. [Доксициклин](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) предпочтительнее, чем [тетрациклин](http://humbio.ru/humbio/genexp/00124387.htm), нетилмицин чем стрептомицин.

Другой подход состоит в комбинированной терапии [доксициклином](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) и [рифампицином](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) в течение 8-12 недель. Однако комбинация [доксициклина](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) с [нетилмицином](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/002a41ef.htm) более эффективна, поскольку [рифампицин](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) снижает сывороточную концентрацию [доксициклина](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm).

***Беременных и детей младше 7 лет лечат*** [триметопримом/сульфаметоксазолом](http://medbiol.ru/medbiol/har/0060a77f.htm) в сочетании с [рифампицином](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) в течение 8-12 недель. Детям старше 7 лет назначают те же препараты, что и взрослым: [доксициклин](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) 100 мг/сут внутрь; [рифампицин](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) 15 мг/кг/сут внутрь или путем в/в инфузии. [Триметоприм/сульфаметоксазол](http://medbiol.ru/medbiol/har/0060a77f.htm) назначают внутрь 2 раза в сутки, разовая доза препарата зависит от возраста: детям младше 6 месяцев - 20/100 мг, от 6 месяцев до 6 лет 40/200 мг.

Существуют рекомендации по антибактериальной терапии отдельных очаговых поражений при бруцеллезе. Так, ***в лечении нейробруцеллеза*** (менингиты, менингоэнцефалиты) наиболее эффективной оказалась комбинация рифампицина и Ко-тримаксазола, а также доксициклин, стрептомицин, цефтриаксон и ципрофлоксацин.

***В лечении спондилитов*** наилучшие результаты были достигнуты при использовании комбинации препаратов: гентамицин (стрептомицин)+доксициклин+рифампицин. В лечении артритов, остеомиелита результативными являются следующие антибиотики: гентамицин, рифампицин, триметоприм+сульфаметоксазол, ципрофлоксацин.

***При пневмонииях, бронхитах***, вызванных бруцеллами, в настоящее время используется комбинация: доксициклин + рифампицин, офлоксацин + рифампицин, доксициклин + стрептомицин.

***При*** [***абсцессе корня аорты***](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/00044129.htm) ***и*** ***[бруцеллезном эндокардите](http://medbiol.ru/medbiol/har/006865c6.htm)*** показана целесообразность применения комбинации из трех препаратов: [доксициклин](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm), ципрофлоксацин и [рифампицин](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm). При [эндокардите](http://medbiol.ru/medbiol/har/006865c6.htm) и [абсцессе корня аорты](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/00044129.htm) наряду с антибиотиками может понадобиться хирургическое вмешательство. При [почечной недостаточности](http://medbiol.ru/medbiol/har/004baee0.htm) [доксициклин](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) безопасен, а [аминогликозиды](http://humbio.ru/humbio/introd_h/00001866.htm) можно применять только при условии мониторинга их сывороточной концентрации. Если это невозможно, используют [доксициклин](http://humbio.ru/humbio/drugs/0000a5a5.htm) с [рифампицином](http://humbio.ru/humbio/drugs/00018603.htm) в течение 8-12 недель.

К перспективам антимикробной терапии при бруцеллезе можно отнести создание новых лекарственных форм. Так, Тихоновым Н.Г. (1999) были созданы липосомальные формы препаратов с высоким содержанием гентамицина и доксициклина, что позволило значительно повысить проникающую способность антибиотиков через биологические мембраны.

Через 4-14 суток после начала антибактериальной терапии исчезает лихорадка и нормализуется общее состояние, через 2-4 недели исчезает [гепатоспленомегалия](http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/0037fdd2.htm). В начале антибактериальной терапии, особенно если используется [тетрациклин](http://humbio.ru/humbio/genexp/00124387.htm), возможно усиление симптоматики. Это преходящая реакция, не требующая отмены лечения.

***После окончания курса лечения каждые 3-6 месяцев в течение 2 лет повторяют клиническое и серологическое обследование и посев крови.***

Необходимо отметить, что общей рекомендацией при использовании широкого круга антибактериальных средств и различных схем терапии является достаточная длительность назначения этиотропной терапии. Непрерывный курс (его преимущество над прерывистой схемой доказано) продолжается в среднем 30 дней, доходя до 3-6 месяцев.

**Иммуномодулирующая терапия**

Основанием для использования иммуномодулирующих средств является накопление сведений о ключевой роли иммунной системы в процессе хронизации бруцеллезной инфекции. Многочисленными исследованиями было показано, что решающее значение для исходов бруцеллезного процесса в остром периоде болезни имеет своевременное использование в комплексной терапии наряду с этиотропными средствами иммуномодуляторов с целью повышения клеточного иммунитета и микробоцидной активности фагоцитов. При рецидивирующем течении болезни, и особенно при хронизации процесса, иммунокорригирующая терапия должна проводится с учетом степени иммунологической перестройки организма больных бруцеллезом.

В лечении используются **иммунокорректоры** самых различных групп: иммуномодуляторы эндогенного происхождения (иммунорегуляторные пептиды, препараты тимуса и костного мозга), цитокины, интерфероны экзогенного происхождения (пирогенал, зимозан, продиогизан, ликопид, бактериальные лизаты), синтетические иммуномодуляторы (левамизол, пентаксил, метилурацил, иммунофан), индукторы интерферона (циклоферон).

В комплексной терапии больных хроническим бруцеллезом применяется низкомолекулярный индуктор интерферона – циклоферон. Препарат индуцирует синтез раннего ɑ-типа-интерферона.

Циклоферон не обладает пирогенностью и аллергенностью; отсутствует опасность возникновения аутоиммунных процессов; мутагенный, тератогенный, эмбриотоксический, канцерогенный эффекты отсутствуют. Препарат не обладает побочным действием, хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммунотропные препараты). Преимуществами препарата являются: быстрое проникновение в кровь, низкое связывание с белками, широкое распространение в органах, тканях, биологических жидкостях организма; 99% введенного препарата элиминируется почками в неизмененном виде в течение 24 часов.

Циклоферон обладает интерферониндуцирующими, иммнокорригирущими, противовоспалительными и противовирусными потенциями.

Показанием к назначению циклоферона является:

* Выявление острой, острой рецидивирующей, хронической активной или неактивной форм заболевания.
* Резидуальный бруцеллез с клиническими или лабораторными признаками вторичного иммунодефицита.

***Схема назначения циклоферона:***

* Внутримышечно, 2 курса по 5 инъекций (по 0,25 г) с перерывом 10 дней или
* 0,6 г (4 таблетки) 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день.

Повторный курс назначается через 2-3 недели.

Одними из первых для лечения больных бруцеллезом стали использоваться неспецифические модуляторы иммунитета, такие как пирогенал и зимозан, продиогизан. Это препараты, относящиеся к группе бактериальных полисахаридов, оказывающие пирогенное и неспецифическое стимулирующее действие: стимуляция фагоцитарной активности ретикулоэндотелиальной системы, активация функций надпочечников, повышение гамма-глобулинов в сыворотке крови, понижение экссудативного компонента восполительной реакции, - а также способствующие регенеративным процессам, активации рассасывания патологических рубцов и спаек. Кроме того, пирогенал способствует лучшему проникновению химиотерапевтических веществ в очаг поражения.

В качестве иммуномодулирующего средства показано назначение витамина А. Это вещество участвует в физиологических процессах, не имеет токсического действия и других нежелательных побочных эффектов.

***Витамин А*** стимулирует митоз, синтез ДНК, иммунные механизмы, действует как антагонист кортизона. Назначается по 33000 МЕ 3 раза в сутки перорально в течение 10-12 дней.

Такая схема терапии позволяет уменьшить продолжительность клинических проявлений болезни, повысить процент клинической ремиссии при остром и остром рецидивирующем бруцеллезе, снизить процент перехода заболевания в хроническую форму.

В комплексной терапии бруцеллеза определенные успехи достигнуты при применении препаратов тимуса (тималин, тимоген, Т-активин).

Показаниями к включению препаратов тимуса в комплексное лечение является острый (тимоген), рецидивирующий и хронический активный (тималин, Т-активин) бруцеллез при:

* Вялотекущем течении заболевания.
* Рецидивах после первого курса этиотропной терапии.
* Стойких иммунологических нарушениях.
* Анти -/гипореактивности организма, по результатам пробы Бюрне.

Особое место в лечении различных форм бруцеллезной инфекции занимает **вакцинотерапия**. Это связано с тем, что, несмотря на длительное использование лечебной вакцины, пока еще отсутствует единое мнение о механизме ее терапевтического эффекта. Считается, что внутривенное введение вакцины может вызвать иммунологическую толерантность путем блокады иммунного ответа. Известно, что при иммунологической толерантности подавляется выработка иммуноглобулина Е, с которым связано развитие аллергических реакций. Предполагается, что в этом заключается механизм гипосенсибилизирующего действия вакцины.

Результаты клинических исследований, проведенных в разные годы в различных клиниках, дают противоречивое представление об эффективности вакцинотерапии. Успех во многом определяется выбором способа, дозы и курса терапии, зависящим от учета исходного состояния пациента (нормальной, гипо- или гиперреактивности), фазы инфекционного процесса, сопутствующей терапии. Вакцинотерапия, как и любой лечебный метод, имеет свои показания и противопоказания и при нерациональном применении может привести к обострению заболевания, вызвать очаговые реакции, у отдельных больных вместо гипосенсибилизации развивается гиперсенсибилизация. Кроме того, вакцинотерапия также не предотвращает переход болезни в хроническое течение. Необходимо создать вакцину, не обладающую сенсибилизирующим и иммунодепрессивным действием.

К настоящему времени большинство отечественных и зарубежных исследователей подвергают сомнению эффективность вакцинотерапии при лечении бруцеллеза.

**Патогенетическая терапия**

При выраженном интоксикационном синдроме (при современном течении бруцеллеза это встречается редко) используется парентеральное введение дезинтоксикационных средств: 1,5 % раствор реамберина (10 мг/кг массы тела) от 400 до 1000 мл в сутки.

Важным направлением в лечении различных форм бруцеллеза является коррекция расстройств окислительно-восстановительных процессов, выраженность которых коррелирует со степенью аллергической перестройки организма. Путем коррекции биохимического гомеостаза интенсивность сенсибилизации можно уменьшить введением в комплексное лечение витаминов, глюкозы, цитофлавина, олифена, улучщающих течение окислительных процессов и относящихся к средствам метаболической терапии.

Из **симптоматической терапии** назначаются противовоспалительные средства: ацетилсалициловая кислота, бруфен, вольтарен, индометацин, анальгин, бутадион, реопирин и др. Длительность лечения противовоспалительными нестероидными средствами составляет в среднем 4 недели, чаще всего назначают на 2 недели один препарат, который затем заменяют другим.

**Кортикостероидные гормоны** показаны при тяжелом течении острого рецидивирующего и хронического бруцеллеза с преимущественным поражением центральной и периферической нервной системы (менингиты и менингоэнцефалиты, невриты и плекситы), сердечной мышцы (миокардит) и в некоторых случаях тяжелых поражений опорно-двигательного аппарата (сакроилеит, полиартрит). При стойких поражениях опорно-двигательного аппарата кортикостероидные гормоны (дипростан, гидрокортизон, дексаметазон, метил-преднизолон, триамцинолон) вводятся местно в полость сустава или в околосуставную сумку.

При решении вопроса о назначении гормональных препаратов необходимо помнить о широком спектре побочного действия этой группы средств.

Таким образом, учитывая побочные реакции и осложнения гормональной терапии, назначать гормоны при бруцеллезе нужно только при наличии достаточно веских показаний:

* Тяжелое течение процесса.
* Отсутствие эффекта от других методов терапии.
* Неблагоприятный прогноз болезни при лечении без кортикостероидных препаратов.

**Десенсибилизирующая терапия –** это преимущественно группа стабилизаторов мембран тучных клеток (кетотифен, азеластин, кромоглициевая кислота, лодоксамид, цетиризин, недокромил).

Среди **средств стимулирующей терапии** и препаратов, оказывающих рассасывающий эффект, больным с хроническим бруцеллезом широко назначаются алоэ, ФиБС, стекловидное тело. Хороший рассасывающий эффект дают лидаза, ронидаза, гумизоль.

**Физиотерапия:** широко используют физиотерапевтические процедуры (диатермия, соллюкс, УВЧ, парафиновые аппликации). Физиотерапевтические процедуры оказывают как местное воздействие, так и общее (рефлекторным путем), способствуя рассасыванию, снятию воспаления, улучшению трофики тканей. Поле тока СВЧ повышает обмен веществ, улучшает крово- и лимфообращение, снижает боль. Ультрафиолетовое облучение (УФО) активизирует обмен веществ, стимулирует защитные силы организма, снижает повышенную чувствительность организма к различным раздражителям, улучшает кровообращение тканей. Часто при хронической форме бруцеллеза используют электрофорез лекарственных средств на область пораженного сустава. Назначают электрофорез йодида калия, салицилата натрия или гидрокортизона.

В период диспансерного наблюдения бруцеллеза проводят клинические осмотры, анализы крови, мочи, серологические исследования Райта, Хеддлсона, РСК с бруцеллезным антигеном. Больных в фазе компенсации обследуют один раз в 5-6 месяцев, с латентной формой не реже 1 раза в год, в стадии субкомпенсации - ежемесячно, а при декомпенсации направляют на стационарное лечение.

**Применение пелоидотерапии в лечении хронического бруцеллеза**

Исследования иммуногенеза больных хроническим бруцеллезом при назначении пелоидов в комбинации с фармакологическими препаратами показали, что данное лечение стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, вызывает гипосенсибилизирующий эффект. Наибольший эффект лечение оказывает на больных хроническим бруцеллезом, с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата (локомоторная форма) и при низкой активности инфекционного процесса.

При бруцеллезе благоприятное влияние на центральную и вегетативную нервную систему, кровообращение, симпатоадреналовую и гипофизарно-надпочечниковую систему оказывают йодобромные ванны в комплексе с торфолечением. Оно направлено относительно купирования астеновегетативного синдрома, нормализации артериального давления, обменных процессов в сердечной мышце, что наиболее значимо у больных с I степенью активности инфекционного процесса. Назначая грязелечение на санаторно-курортном этапе лечения пациентов, чрезвычайно важно, чтобы в организме не было активного очага хронической стрептококковой инфекции (тонзиллиты, кариозные зубы, синуситы, отиты, хронические холециститы, простатиты), так как грязелечение повышает активность хронических очагов инфекции и может вызвать обострение процесса в суставах.

Применяются сульфидно-иловые и сапропелевые грязевые аппликации, ограниченные областью пораженных суставов низких (37-38°С) и умеренных (40-42°С) температур как монотерапия. Грязелечение назначается по интенсивной методике (два дня лечения – день отдыха), толщина грязевой «лепешки» составляет 3-4 см, область сустава, подвергнутый воздействию сульфидно-иловой грязи укутывают клеенкой и одеялом. Продолжительность процедур 15 минут, курс лечения 10 процедур.

Применяется электрофорез водного экстракта грязи на пораженные суставы, плотность тока 0,05-0,1 мА/см², продолжительностью 20-30 минут, курс лечения составлял 10 процедур. Электрофорез водного экстракта сульфидно-иловой грязи или сапропелевой грязи осуществляется с помощью электродов, используемых для гальванизации, водный экстракт сульфидно-иловой грязи вводится с двух полюсов. Применяется электрофорез не более чем на 2 пораженных сустава, электроды располагают поперечно на область сустава, между гидрофильной прокладкой и областью пораженного сустава размещают лекарственную прослойку, состоящую из 1-2 слоев марли, пропитанную водным экстрактом сульфидно-иловой грязи или сапропелевой грязью.

1. Этиология, эпидемиология и патогенез бруцеллёза

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=content&id=17489

### Бруцеллез (brucellosis) - острое инфекционное заболевание человека и животных с высокой потенциальной возможностью перехода в хроническую форму. Болезнь характеризуется волнообразным рецидивирующим течением, лихорадкой, поражением ретикулоэндотелиальной и нервной системы в острой фазе, очаговой симптоматикой в подострой и преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата в хронической фазе.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель бруцеллеза (мелкие микроорганизмы шаровидной, овальной или палочковидной формы) относится к роду Brucella.

В настоящее время известно семь видов бруцелл:

1. Brucella melitensis – возбудитель бруцеллеза мелкого рогатого скота.
2. Brucella abortus bovis – возбудитель бруцеллеза крупного рогатого скота.
3. Brucella abortus suis – возбудитель бруцеллеза свиней.
4. Brucella neotomae lepida Thomas – выделена от пустынных кустарниковых крыс.
5. Brucella ovis – вызывают эпидидимиты у баранов.
6. Brucella canis – опасна для собак.
7. Brucella maris – возбудитель морских млекопитающих.

Из всех видов бруцелл основную роль в заражении людей играют патогенность Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis.

Бруцеллы отличаются выраженным полиморфизмом. Это мелкие микроорганизмы шаровидной, овальной и палочковидной формы. Хорошо красятся всеми анилиновыми красками, грамм-отрицательны. Неподвижны, спор не образуют. Культивируют бруцеллы на курином эмбрионе.

Бруцеллы имеют два поверхностных специфических антигена: антиген-А (Brucella abortus bovis) и антиген-М (Brucella melitensis) в различных соотношениях. Третий антиген (Е) неспецифический, он обнаруживается у всех видов бруцелл. По содержанию поверхностных оболочечных антигенов Brucella suis занимают промежуточное положение. Помимо названных бруцеллы имеют общий j-антиген и глубинный О-антиген, который можно получить лишь в результате иммунизации животных штаммами бруцелл, утративших поверхностно оболочечный антиген, состоящий из М- и А-антигена, обозначаемый также общим названием "S-антиген". Вопрос об антигенной структуре бруцелл остается до настоящего времени открытым. Вирулентность и патогенность бруцелл определяются их видовой принадлежностью.

Бруцеллы обладают значительной устойчивостью к естественным неблагоприятным воздействиям внешней среды. Так, по данным различных авторов, возбудители бруцеллеза в почве и навозе выживают 3-4 месяца, в пыли стойл – до 20 дней, в воде – от 6 до 150 дней. В жидких культурах при температуре 60°С они погибают через 30 минут, при кипячении - моментально. Они хорошо переносят высыхание. Сухой жар в 90-95°С губительно действует на бруцелл лишь через один час. Прямой солнечный луч убивает их через один-два часа. В холоде они также долго сохраняют жизнеспособность. Например, при низкой температуре в земле, загрязненной мочой и калом, бруцеллы выживают свыше четырех месяцев. Этим определяется эпидемиологическое и эпизоотологическое значение зараженного навоза.

Большое эпидемиологическое значение имеет длительное выживание и размножение бруцелл в молочных продуктах. В молоке они сохраняются до 16-40 суток, в масле – до 25 суток, в брынзе при температуре 11-14°бруцеллы выживают не менее 45 дней. Поэтому санитарными правилами установлена обязательная выдержка брынзы в течение двух месяцев. Опыты с засоленным мясом также говорят о продолжительной сохраняемости в нем бруцелл. Так, мясо зараженных овец при засолке освобождается от бруцелл через 30 дней. В шерсти бруцеллы сохраняются до трех-четырех месяцев. Бруцеллы довольно устойчивы и жизнеспособны во внешней среде.

Особую опасность представляют каракулевые смушки, снятые с мертворожденных и абортированных плодов.

Бруцелла легко распыляется через аэрозоль и может длительное время находиться в воздухе, оказывая свое патогенное действие.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

### Основной источник инфекции – домашние животные: мелкий рогатый скот, крупный рогатый скот, свиньи, в последние годы собаки в единичных случаях. Кроме того, источником инфекции могут быть лошади, верблюды, олени, кошки, а также дикие животные – северные олени, волки, белый песец, белый медведь, но их роль в распространении инфекции среди людей незначительна.

В эпидемиологии бруцеллеза нередко отмечается сезонность. Для козье-овечьего вида бруцеллеза характерен зимне-весенний подъем заболевания, который связан с периодом окота у овец и коз. Сезонный подъем заболеваемости для бруцеллеза крупного рогатого скота выражен менее отчетливо. Заболеваемость несколько повышается в период отела и затем становится равномерной в течение года (период лактации).

**Распространение инфекции среди животных происходит главным образом с молоком (при кормлении молодняка) и половым путем.**

**У животных с манифестной или субклинической формой бруцеллеза возбудитель обнаруживается в крови, молоке, выделяется с мочой и испражнениями, а после их забоя длительно сохраняется в мясопродуктах, на шерсти. Шерсть, подстилка, корм, вода, почва, загрязненные выделениями больных животных, долгое время могут служить источником заражения здоровых животных и обслуживающих их людей. Кроме того, бруцеллы выделяются из половых путей больных животных при аборте, отеле и опоросе. Это обычно происходит весной, в связи с чем наблюдается сезонность заболевания людей бруцеллезом (преимущественно весной). Все это и предопределяет основные пути проникновения бруцелл в организм человека:** *алиментарный, контактный, аэрогенный*. **Поэтому бруцеллез распространен повсеместно, приобретая черты краевой патологии в районах с развитым животноводством. Эпидемические вспышки, как правило, связаны с предшествующими эпизоотиями среди мелкого рогатого скота, вызываемыми Brucella melitensis.**

**Алиментарный путь** реализуется наиболее часто. При этом фактором передачи могут быть сырое молоко и молочные продукты (кислое молоко, брынза, творог, масло), мясные продукты, которые подверглись недостаточной термической обработке. Продажа ненадлежащим образом готового сыра и других молочных продуктов коммерческими продавцами приводит к новым случаям заболеваемости городского населения во многих странах и у путешественников, которые посещают эндемичные области по бруцеллезу. Некоторые специфические вкусовые привычки, типа употребления абортированных плодов (Эквадор), могут быть тоже фактором инфицирования бруцеллезом.

### Контактный путь может быть реализован при прямом и непрямом контакте с больным животным, когда на кожу и слизистые оболочки попадают бруцеллы. При прямом контакте человек имеет дело с непосредственно с больным животным (прием родов, дойка, забой, обработка у них ран). Особенно велика вероятность заражения во время приема родов у животных, так как в околоплодной жидкости больных животных содержится огромное количество возбудителя. Заражение возможно при обработке загрязненной шерсти, шкурок, снятых с мертворожденных ягнят, мяса на мясокомбинатах. *Заболевания бруцеллезом имеют выраженный профессиональный характер. Отсюда и группы риска – пастухи, подпаски, доярки; рабочие молочных ферм, сыроваренных заводов, мясокомбинатов; зоотехники; ветеринарные и лабораторные работники.* Причем степень зараженности различных профессиональных групп прямо пропорциональна близости общения их с бруцеллезными животными.

### При аэрогенном пути бруцеллы с частичками пыли попадают в легкие. Этот путь может быть реализован не только при непосредственном контакте с животными, но и на меховых комбинатах, а также в лабораториях, где работают с живыми культурами бруцелл.

### Больной человек для окружающих опасности не представляет. Чаще всего заболевают бруцеллезом лица в возрасте 20-50 лет, как правило, профессионально связанные с мясомолочным производством. Нередко заражаются дети как основные потребители молочных продуктов.

***Наиболее часто встречающиеся пути и способы заражения человека бруцеллезом:***

1. Контакт с плодом, околоплодными водами, выделениями из родовых путей больных животных во время родовспоможения.

2. Контакт с больными животными, их мочой, испражнениями, выделениями из матки и влагалища во время ухода за животными, их стрижки.

3. Соприкосновение с мясом, шерстью, молоком шкурами больных животных.

4. Употребление в пищу некипяченого молока от больных животных и сырых молочных продуктов, приготовленных из него.

5. Вдыхание частиц пыли, содержащей бруцеллы, при уборке помещений, стрижке больных животных.

6. Заражение при работе с культурами бруцелл в лаборатории.

**ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ БРУЦЕЛЛЕЗА**

В организм человека бруцеллы попадают через слизистые оболочки пищеварительного тракта, дыхательных путей, поврежденные кожные покровы. Имеются единичные сведения, что заражение может происходить при переливании крови или пересадки костного мозга от больного бруцеллезом донора.

Инфекционный процесс характеризуется цикличностью - сменой фаз и стадий. Руднев Г.П. в процессе развития инфекции выделяет следующие фазы. Первая - лимфогенный занос и лимфорецепторные раздражения с фиксацией бруцелл в лимфатических узлах, которые превращаются в первичные очаги инфекции (рис. 1). Эта фаза соответствует инкубационному периоду заболевания и длится от 3 до 10 дней. Через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта (чаще) и через кожные покровы (реже) бруцеллы проникают в лимфатические пути и в регионарные лимфоузлы (клинически это характеризуется лимфаденопатией), где размножаются в макрофагах, а частью захватываются фагоцитами крови. В случае алиментарного заражения чаще всего удается обнаружить возбудителя в лимфатическом аппарате ротовой полости, в подчелюстных, шейных лимфоузлах и в илеоцекальном отделе кишечника.

Из регионарных лимфоузлов, в случае незавершенного фагоцитоза, возбудитель по лимфатическим и кровеносным сосудам распространяется по всему организму, что расценивается как вторая фаза патогенеза – фаза гематогенного заноса и гемососудистых рецепторных раздражений, или первичной генерализации. Клинически это характеризуется повышением температурной реакции вследствие бактериемии, ознобом, выраженной потливостью, головной болью, миалгиями и артралгиями преимущественно в области крупных суставов. Наступившая бактериемия имеет тенденцию к длительному сохранению. Продолжительность острого периода различна и зависит не только от инфицирующей дозы возбудителя и сопротивляемости макроорганизма, но также и от возможной суперинфекции. Иммунологически острый период характеризуется накоплением агглютининов в крови.

К третьей фазе относится процесс формирования метастатических гематогенных очагов (так называемая фаза полиочаговой локализации), что клинически проявляется развитием специфического (бруцеллезного) сепсиса. Основной локализацией бруцелл в этой фазе является печень, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг (органы, богатые элементами ретикулоэндотелиальной системы).

Развитие четвертой фазы - экзоочагового обсеменения - связано с повторной либо многократной генерализацией возбудителя из «эндогенных» септических очагов, в которых бруцеллы располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно. В этой фазе болезни напряженность иммунитета возрастает, в пользу чего свидетельствуют высокие титры реакции агглютинации, хотя в сравнении с предыдущей фазой они могут быть более низкими. В то же время аллергическая внутрикожная проба с бруцеллезным антигеном чаще бывает положительной и резко положительной. В клиническом представлении эта фаза соответствует рецидивам и обострениям, обусловленным реактивно-аллергической перестройкой макроорганизма.

Пятая фаза резидуального метаморфоза соответствует исходам заболевания - фиброзу, циррозам, рубцовым изменениям тканей и рассасыванию специфических гранулем.

Иначе говоря, основным местом имплантации и размножения бруцелл, попавших в организм, являются органы, богатые ретикулоэндотелиальной тканью. После проникновения в организм с током лимфы бруцеллы попадают в регионарные лимфатические узлы. В ближайшем от входных ворот лимфоузле развивается резорбтивно-воспалительный процесс. Происходят расширение просвета синусов, набухание и слущивание эндотелия. В просвете синусов появляется серозный или фибринозный экссудат. С бруцеллами контактируют нейтрофильные лейкоциты, образующие через несколько часов вокруг них лейкоцитарный вал. Однако фагоцитоз в нейтрофилах носит незавершенный характер. Нейтрофилы погибают, выделяя большое количество гидролитических ферментов. На смену нейтрофилам приходят лимфоциты и моноциты, превращающиеся в макрофаги. Одновременно наблюдается раздражение ретикулоэндотелия, высвобождающего свободные макрофаги. В этот период именно фагоциты в результате незавершенного фагоцитоза превращаются в хранилище и место размножения бруцелл, что приводит к хронизации процесса. Затем возбудитель поступает в кровь, развиваются бруцеллемия и токсинемия. Процесс выхода возбудителя в кровь происходит неоднократно, обусловливая особенности клинического проявления острого бруцеллеза. Многократная повторяемость бруцеллемии и токсинемии приводит к изменению реактивности организма, его сенсибилизации, нередко гиперсенсибилизации по типу специфической аллергии. Аллергическая перестройка реактивности организма на определенном этапе способствует локализации инфекции, угасанию бактериемии. Но в результате прогрессирующей аллергизации возникает фон, обусловливающий патологические изменения в разных тканях и органах за счет не только специфических агентов, но и неспецифических. При бруцеллезе представлены все виды аллергических реакций. Заболевание характеризуется полиаллергией. Вначале процесс обусловлен инфекционными факторами, которые впоследствии уступают место аутоаллергическим и парааллергическим.

Разнообразные патоморфологические изменения при бруцеллезе обнаруживают во многих органах. В острой стадии в паренхиматозных органах обнаруживается серозное воспаление с последующим развитием дистрофических процессов. Развиваются инфекционно-реактивный ретикулоэндотелиоз, панваскулит. Поражение сосудов является морфологическим субстратом органопатологии при бруцеллезе (рис. 2).

В лимфатических узлах, печени и других паренхиматозных органах наблюдается гиперплазия ретикулярных клеток. В подострой стадии болезни выявляются продуктивно-воспалительные процессы, сочетающиеся с дистрофическими изменениями инфекционно-аллергического характера. При хроническом бруцеллезе превалируют воспалительные изменения пролиферативно-гранулематозного характера с образованием гранулем. В толще соединительной ткани скапливается значительное количество серозного экссудата, наблюдаются разрыхление и деструкция волокнистой субстанции. Воспаление завершается развитием склеротической ткани. В основе системного характера морфопатогенетических изменений соединительной ткани, сосудистой, ретикулоэндотелиальной и других систем при бруцеллезе лежит аллергическая природа воспаления.

В основе патологических изменений опорно-двигательного аппарата при локомоторной форме хронического бруцеллеза лежат воспалительные и деструктивные изменения соединительной ткани с последующей деградацией хрящевой ткани. Для бруцеллеза характерно образование очаговых скоплений макрофагальных элементов в соединительно-тканных прослойках паренхиматозных органах, мышцах, фасциях, суставных сумках, синовиальных влагалищах. Эти скопления - специфические бруцеллезные гранулемы. Вокруг них образуются фиброзиты и целлюлиты. Образование специфической гранулемы является отражением защитной реакции организма. Бруцеллы обладают способностью к внутриклеточному паразитированию и длительное время персистируют внутри макрофагов. Однако развившееся в результате локализации и фагоцитоза бруцелл равновесие неустойчиво и легко нарушается. Возникновение нового очага активного размножения микроорганизмов сопровождается повторным выбросом возбудителя в кровь, новой волной бактериемии и местным поражением ткани вокруг очага в виде локализованных инфильтратов.

Патоморфологические изменения характеризуются выраженным полиморфизмом. Тем не менее, их можно разделит на три группы.

1. Неспецифические воспалительные и дегенеративные изменения органов и тканей: экссудативно-продуктивные и дегенеративно-некробиотические изменения в мезенхиме и в паренхиматозных органах; продуктивно-воспалительные очаговые или диффузные изменения в соединительной ткани.
2. Гиперергические изменения органов и тканей, возникающие в условиях аллергической перестройки макроорганизма и характеризующиеся образованием гранулем, гиперергическим воспалением сосудов, экссудативным воспалением синовиальной системы.
3. Появление цирроза (рубцевание и последующий склероз).

Перечисленные изменения являются последовательными этапами, через которые проходит патологический процесс на протяжении различных клинических форм бруцеллеза.

Бруцеллезный процесс вызывает выраженную перестройку различных звеньев иммунитета. Основным видом сывороточных иммуноглобулинов, участвующих в иммунном ответе, является иммуноглобулин G, который играет основополагающую роль в обеспечении длительного гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях. Дефицит иммуноглобулина G ослабляет сопротивляемость к инфекциям. Синтез иммуноглобулина G и его сывороточный уровень возрастают в ответ на хроническую или возвратную инфекцию. Основной функцией иммуноглобулина G является образование комплекса «антиген-антитело». Они способствуют нейтрализации бактериальных экзотоксинов, фагоцитозу, фиксации комплемента, могут участвовать в аллергических реакциях. Антитела этого класса появляются через некоторое время после контакта с антигеном. Иммуноглобулин М является маркером острого процесса или периода обострения хронического инфекционного процесса; они первыми реагируют на патологический агент и запускают дальнейшую иммунною защиту. В организации местного иммунитета участвует иммуноглобулин A, снижение уровня которого наблюдается при хронических инфекционных процессах.

При хроническом течении бруцеллезной инфекции наблюдаются изменения со стороны биохимических показателей сыворотки крови. Появление С-реактивного белка регистрируется при наличии активности инфекционного процесса. Сиаловые кислоты и серомукоид, как углеводные компоненты гликопротеинов, являются маркерами тяжести воспалительного процесса. Альбумины сыворотки крови, как правило, увеличиваются при остром воспалении и уменьшаются в ответ на хронический воспалительный процесс. Повышение содержания альфа1-глобулинов наблюдается при значительном распаде клеток. Альфа2-глобулины связаны с интенсивностью деполимеризации гликопротеинов в основном веществе соединительной ткани. Повышение содержания в сыворотке крови альфа2-глобулинов наблюдается при воспалении, сопровождающимся распадом клеток. Гамма-глобулины выполняют функцию антител. Необходимо отметить, что при остром воспалении и при обострении хронического воспалительного процесса увеличиваются альфа1- и альфа2-глобулины. При хроническом воспалении наблюдается повышение альфа2- и гамма-глобулинов. Последние, синтезируемые плазматическими клетками, образуются в более поздний период воспаления.

1. Этиология, эпидемиология и патогенез лептоспироза
2. Клиника, диагностика и лечение лептоспироза
3. Клиника, диагностика и лечение брюшного тифа

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=bd062c7c16ae8f8f750e87d83da7e02d&cid=6&oid=246293

1. Этиология, эпидемиология и патогенез сибирской язвы
2. Клиника, диагностика и лечение сибирской язвы
3. Клиника, диагностика и лечение гриппа
4. Этиология, эпидемиология и патогенез гриппа.

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=a46e1d416ab66a950a0834212665a036&cid=6&oid=246294

1. Этиология, эпидемиология и патогенез менингококковой инфекции

# Менингококковая инфекция – антропонозное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся широким диапазоном клинических проявлений: от менингококконосительства до менингита и тяжелого менингококкового сепсиса, имеющего молниеносное течение.

**ЭТИОЛОГИЯ**

менингококки отнесены к семейству Neisseria.

N. meningitidis - аэробный грамотрицательный диплококк бобовидной формы или в виде кофейных зерен. Имеет капсулу, пили и микроворсинки. Обнаруживаются они в носоглотке, крови и ликворе в первые часы и сутки заболевания. В менингеальном экссудате возбудитель обычно располагается интрацеллюлярно, имеет овальную или сферическую форму и размер 0,6-0,8 мкм. Морфологические свойства менингококков варьируют весьма широко под влиянием ряда факторов – АТ, антибактериальные препараты и др.

Вне человеческого организма менингококк очень нестоек и быстро погибает под влиянием солнечного света, холода или высушивания. При температуре ниже 35°С быстро теряет способность к образованию колоний. При транспортировке исследуемого материала (ликвор, кровь, назофарингеальный мазок) необходимо исключить его охлаждение, или производить посевы исследуемого материала немедленно после его получения.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

МИ – антропонозное заболевание. В большинстве развитых стран распространенность МИ составляет 1-3 случая на 100 тыс. населения, встречается в любом возрасте, однако 70-80% приходится на детей до трех лет. Наиболее подвержены развитию ГТФМИ дети первых трех лет, особенно первого года жизни.

Заболеваемость МИ носит выраженный ***сезонный характер*** с максимальным подъемом в весенне-зимний период, что определяется резкими колебаниями температуры, относительной влажности, а с другой стороны - учащением воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в эти месяцы.

Известно, что предвестником очередного подъема заболеваемости является нарастание числа носителей менингококка. В детских коллективах заражению детей способствует тесный длительный контакт в помещении, особенно в спальных комнатах.

Летальность детей первого года жизни наиболее высокая. Основная причина – сверхострый менингококковый сепсис с развитием ИТШ, а также тяжелый гнойный МТ, осложненный ОГМ. Большое влияние на исход заболевания имеют своевременность диагностики, своевременность и правильность начатого лечения.

***Источником*** распространения инфекции является больной, либо «здоровый» носитель (3-30% здоровых людей).

***Воздушно-капельный механизм*** передачи инфекций является основным. В МИ встречается в любом ***возрасте***, но наиболее часто на первом году жизни (примерно в 50-60% случаев). В более старшем возрасте максимальное число заболеваний регистрируется у детей 1-3 лет. Однако, среди новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни менингококковый МТ встречается исключительно редко. МИ среди новорожденных встречается в 0,9% случаев. В структуре ГБМ менингококковый МТ у детей первых месяцев жизни имеет незначительный процент.

**ПАТОГЕНЕЗ**

Менингококк попадает на слизистую носоглотки воздушно-капельным путем (назофарингеальная стадия), где может вегетировать, не причиняя вреда хозяину (менингококконосительство). При снижении резистентности организма возможно развитие воспалительного процесса в носоглотке - МНФ. В части случаев менингококк проникает в лимфатическую систему и кровь (лимфогематогенная диссеминация), в результате чего развивается ГФМИ. При прорыве ГЭБ возникает гнойный МТ, МЭ с МКЦ или без нее. В редких случаях микробная диссеминация наблюдается в других органах (печени, сердце, почках, легких), вызывая их бактериальное поражение. Однако более типично развитие метаболических и токсических нарушений в этих органах.

В патогенезе ГФМИ основную роль играет эндотоксин - липополисахаридный комплекс, содержащий в себе липид А, на который происходит первичный выброс ИЛ. Мощный выход эндотоксина из распадающихся бактериальных клеток и следующий за этим каскад ответных реакций организма может привести к развитию ИТШ. Важнейшую роль при этом имеет ФНО-α как начальный медиатор токсических эффектов при ИТШ, который высвобождается системой моноцит/макрофаг в ответ на появление в крови липида А. В развитии ИТШ принимают участие оксид азота, простагландины, система комплемента, гистамин, лейкотриены, ФАТ, ИЛ 1,2,6,8. Большое значение в патогенезе ИТШ придается кислородным радикалам, возникающим в избытке при образовании эйкосаноидов (продуктов распада арахидоновой кислоты), при ишемии тканей с последующей реперфузией, респираторной вспышке фагоцитов.

Проникновение менингококка в полость черепа осуществляется в основном гематогенно, однако не исключена возможность проникновения возбудителя из носоглотки по периваскулярным или периневральным (n. olfactorius через решетчатую кость) и лимфатическим путям. Развитие вазогенного, затем и цитотоксического ОГМ, воспалительное и токсическое поражение различных отделов ЦНС, приводящее к тяжелым некротическим васкулитам, которые в совокупности с тромбозом сосудов вызывают инфаркты мозга, приводят к изменению внутричерепного гомеостаза, к гипоксически-дистрофическим изменениям в ЦНС, повреждению нейронов, необратимым очаговым и диффузным поражениям.

При прогрессировании ИТШ происходит катастрофическое поражение жизненных функций организма, заканчивающееся полиорганной недостаточностью. ИТШ при МИ, как и септический шок, обусловленный другим этиологическим фактором, имеет признаки одновременно и гиповолемического (недостаток объема крови), распределительного (нарушение сосудистого тонуса) и кардиогенного (недостаточность сердечного выброса) шока.

Гипоксически-ишемические повреждения при ИТШ происходят в результате патологических нарушений кровообращения и клеточного метаболизма, индуцированных медиаторами; нарушается энергетический метаболизм клеток, повреждаются митохондрии. Эндотоксин, повышая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, вызывает повреждение эндотелия, активацию системы комплемента и лейкоцитов, приводит к развитию гипопротеинемии, гиповолемии, периферической вазодилатации и снижению периферического сопротивления.

Помимо прямого действия эндотоксина, ИЛ, метаболического ацидоза и уменьшения коронарного кровотока одной из причин нарушения функции миокарда при ИТШ является МУФ. Когда МУФ достигает своего критического уровня, возникает дилатация левого желудочка и происходит максимальное снижение фракции изгнания.

Существует определенная стадийность изменений гемодинамики при ИТШ. Начальные проявления сопровождаются гипердинамическим режимом кровообращения в сочетании с дилатацией периферических сосудов. Первая реакция на эндотоксин - увеличение сердечного выброса и резкое уменьшение периферичекого тонуса. Резкое увеличение образования ФНО-a, оксида азота из L-аргинина под воздействием эндотоксина приводит к периферической вазодилатации и развитию относительной гиповолемии. В ответ на начинающуюся гиповолемию возникает компенсаторная гиперкатехоламинемия, приводящая к вазоконстрикции (ИТШ I ст.), что клинически характеризуется появлением бледности кожи, болей в животе, тахикардии, уменьшения диуреза. В связи с генерализованным сосудистым спазмом наступает гипоксия и ацидоз, в условиях которых происходит снижение сердечного выброса, чему способствует периферическая вазодилатация, уменьшение постнагрузки и усиление относительной гиповолемии (ИТШ II ст.). Потребность ауторегуляции сосудов сохранить производительность сердца на достаточном уровне приводит к периферической вазоконстрикции, которая ведет к необратимому шоку и заканчивается синдромом малого выброса, гипоперфузией и артериальной гипотензией (ИТШ III ст.).

Поздний шок характеризуется не только снижением сердечного выброса и сосудистым спазмом, но и снижением сократительных свойств миокарда левого желудочка. В стадии декомпенсации АД не реагирует на увеличение ОЦК. Тканевая перфузия становится неадекватной, что требует в данной ситуации комбинации и ноотропных и вазоактивных средств (ИТШ IV ст).

Во всех случаях развития ИТШ страдает система гемостаза, происходит активация каскада коагуляции, агрегация тромбоцитов с последующим отложением фибрина в мелких сосудах и развитием фибринолиза - возникновение ДВС-синдрома.

Патогенез ДВС-синдрома при ИТШ сложен: под воздействием эндотоксина возникают различные цитолитические реакции (лизис эритроцитов, лейкоцитов, бактерий), в результате которых в кровоток поставляется активный тромбопластин, запускающий ферментативную коагуляцию с образованием сгустков фибрина. БАВ, вышедшие из клеток, вызывают агрегацию тромбоцитов. В результате генерализованного повреждения эндотелия происходит закрытие дефектов тромбоцитами, агрегация которых приводит к высвобождению тромбоксана и угнетению синтеза простоциклина. Нарушаются реологические свойства крови с агрегацией форменных элементов, на которые оседает фибрин.

1. Клиника, диагностика и лечение менингококковой инфекции

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=content&id=29685

1. **Клиническая картина**
2. Инкубационный период составляет от 1 до 10 дней (чаще 2-4 дня). Клинические проявления МИ многообразны.
3. **Менингококконосительство** характеризуется пребыванием менингококка на слизистой носоглотки без каких-либо клинических проявлений и субъективных жалоб. Носителями менингококка чаще являются взрослые, носительство у детей первых лет жизни наблюдается очень редко. В среднем носительство длится 15-20 дней, но при хронических заболеваниях носоглотки затягивается на недели и месяцы. Частота его в коллективах колеблется до 40-43% и зависит от возраста, характера коллективов, сезона, эпидемиологической ситуации. Носительство во время эпидемий может достигать 70-100%. Обычно на 1 больного приходится 2-3 тыс. носителей. Среди пациентов отделения нейроинфекций число носителей менингококка составляет 1 -4% от общего количества больных МИ.
4. **МНФ** - наиболее распространенная форма болезни. Основными симптомами являются общая слабость, головная боль, боль в горле при глотании, сухой кашель, заложенность носа, у части больных - скудное слизисто-гнойное отделяемое из носа. Задняя стенка глотки отечна, гиперемирована, возможно наложение слизи, со 2-3 дня отмечается гиперплазия лимфоидных фолликулов. У детей младшего возраста нередко гиперемия миндалин и слизистой мягкого неба. Температура чаще субфебрильная, реже нормальная или достигает 38-39°С. Заболевание обычно заканчивается выздоровлением в течение 3-7 дней. Гиперплазия лимфоидных фолликулов может сохраняться до 2-х недель. В отдельных случаях происходит генерализация инфекции.
5. **МКЦ** начинается остро, но возможен продромальный период в виде МНФ. Появляется озноб, сильная головная боль, боль в мышцах и суставах, возможна рвота, резко повышается температура. Наиболее характерным симптомом является геморрагическая сыпь, появляющаяся через 6-18 часов, редко на 2-й день болезни. Элементы сыпи имеют неправильную звездчатую форму размером от мелких петехий до крупных экхимозов диаметром в несколько сантиметров. Элементы плотноваты на ощупь, слегка возвышаются над поверхностью кожи. В начальном периоде болезни сыпь может носить розеолезно-папулезный характер или сочетаться с геморрагической. Излюбленная локализация сыпи - дистальные отделы конечностей, ягодицы, боковая поверхность туловища. Розеолы и папулезные элементы в течение 1-2 дней бесследно исчезают, мелкие геморрагии пигментируются, крупные элементы часто уже в первые дни болезни некротизируются, а затем покрываются корками, после отторжения которых остаются различной глубины дефекты тканей. Возможны некрозы и сухая гангрена ушных раковин, носа, фаланг пальцев, изредка кистей и стоп. Часто наблюдаются кровоизлияния в слизистые оболочки глаза, в тяжелых случаях - носовые, желудочно-кишечные, маточные, почечные кровотечения. Кровоизлияния в оболочки и вещество мозга, внутренние органы обуславливают соответствующую клиническую симптоматику.
6. МКЦ протекает в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Особое внимание заслуживает молниеносная форма МКЦ, протекающая с ИТШ. Болезнь в этих случаях начинается с потрясающего озноба, в течение нескольких часов температура тела достигает 39,5-41,0°С. Резко выражены боли в мышцах, суставах, головная боль, часто боль в животе, рвота, возможен жидкий стул. Сыпь, как правило, появляется в первые 6-8 часов. Элементы крупные, быстро некротизируются. Помимо высыпаний на конечностях, сыпь появляется на животе, груди, шее, лице. Характерны множественные кровоизлияния в слизистые глаз, которые появляются раньше кожных высыпаний, возможно отделение геморрагической слезной жидкости.
7. Признаки развивающегося ***ИТШ*** чаще появляются одновременно или несколько позже появления сыпи, но в наиболее тяжелых случаях могут предшествовать высыпаниям.
8. ***Первая фаза ИТШ*** характеризуется эйфорией, чувством тревоги, двигательным беспокойством. У детей младших возрастных групп возможны судороги, нарушение сознания. У взрослых и детей старше 3-х лет сознание ясное. Нередко наблюдается гиперестезия. Одновременно появляется бледность кожи, похолодание конечностей, цианоз губ и ногтевых пластинок, тахикардия, одышка. Температура тела начинает снижаться. АД нормальное, иногда повышенное, ЦВД снижено. Существенных нарушений КОС не выявляется. Возможна умеренная гипокапния, гипокалиемия, при исследовании гемостаза - гиперкоагуляция.
9. ***Во второй фазе ИТШ*** больные становятся адинамичными, появляется акроцианоз, температура тела снижается до нормы, АД падает до 50% нормы. Снижается диурез. Выявляется дальнейшее снижение ЦВД, субкомпенсированный метаболический ацидоз, гипоксемия, тенденция к гипокоагуляции, тромбоцитопения.
10. ***В третьей фазе ИТШ*** больные резко заторможены, болевая чувствительность снижена, тотальный цианоз, гипотермия, АД ниже 50% нормы, часто не определяется. Тоны сердца глухие, выраженная тахикардия и одышка, клинические признаки повышенной кровоточивости, олигурия, анурия. Полиорганная недостаточность (почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая, надпочечниковая, ОГМ).
11. Смерть наступает от остановки сердечной деятельности, реже дыхания. При исследовании КОС характерен декомпенсированный метаболический ацидоз. Нарастает гипокоагуляция, электролитные расстройства. Ранними прогностически неблагоприятными признаками являются лейкоцитоз крови менее 8 тыс./мкл и тромбоцитопения менее 80 тыс./мкл.
12. **Хроническая МКЦ** - редкий вариант болезни, характеризуется периодически возникающей лихорадкой, высыпаниями на коже, поражением суставов, эндокардитом.
13. **Менингококковый МТ** развивается остро, иногда на фоне МНФ. Температура повышается с ознобом до 38-40°С, рано появляется и быстро усиливается диффузная головная боль, становясь нестерпимой, возникает повторная рвота. На 1-2 дни болезни появляются и быстро нарастают менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского, гиперестезия. Степень проявления отдельных менингеальных симптомов не всегда одинакова. Характерная менингеальная поза (запрокинутая голова и поджатые к животу ноги) появляется не ранее 3-5 дня болезни.
14. В большинстве случаев уже в первые дни заболевания имеется изменение сознания от легкой оглушенности до комы. Нередко наблюдается психомоторное возбуждение, бессонница или сонливость, бред, реже галлюцинации. Сухожильные рефлексы чаще повышены, возможны анизорефлексия, клонусы стоп, пирамидные знаки. Нередко выявляется поражение 3, 6, 7, 8 пар черепных нервов. При исследовании глазного дна у ряда больных обнаруживают застойные явления, мелкие кровоизлияния в сетчатку. Нарушение слуха является следствием гнойного лабиринтита, реже - неврита 8 пары. Очень редко менингококковый МТ дебютирует болями в ухе. У детей нередко наблюдаются судороги и тремор конечностей.
15. В настоящее время, в связи с широким амбулаторным применением антибактериальных препаратов возросло количество атипичных форм. В этих случаях возможно подострое течение с субфебрильной или даже нормальной температурой, незначительной интоксикацией. Менингеальные симптомы появляются поздно, головная боль умеренная, рвота бывает редко. У детей течение болезни волнообразное, в ряде случаев развивается МЭ, вентрикулит, плохо поддающиеся антибактериальной терапии.
16. **Менингококковый МЭ** характеризуется длительными расстройствами сознания, судорожным синдромом, стойкой очаговой симптоматикой (парезы черепных нервов и конечностей, подкорковые и мозжечковые нарушения), психическими расстройствами. При исследовании ликвора возможна белково-клеточная диссоциация.
17. **Смешанная форма (МКЦ и МИ)** является наиболее частой (47-55%). Клиническая картина складывается из сочетания симптомов обеих форм инфекции, выраженных в различной степени. В одних случаях преобладают симптомы поражения мозговых оболочек и общемозговые нарушения, в других - поражение кожных покровов и явления менингококкового сепсиса.
18. ГТФМИ представляют серьезную угрозу жизни и наблюдаются во время эпидемических вспышек на различных административных территориях с частотой от 8 до 45% из числа ГФМИ. Определенную роль в развитии ГФМИ играет также измененная реактивность организма вследствие перенесенных незадолго до заболевания различных инфекций, травм, профилактических прививок, аллергических реакций, которые могут сенсибилизировать организм и способствовать развитию гиперергических состояний. Эти формы обусловлены развитием ИТШ и ОГМ. В прошлом почти все больные ГТФМИ погибали. В настоящее время летальность составляет 30-46%.

**ДИАГНОСТИКА**

***Первым этапом*** диагностики и дифференциальной диагностики является комплексная оценка состояния больного и четкое определение синдромов заболевания, в т.ч. угрожающих жизни пациента. Этот этап включает:

* Сбор анамнестических сведений;
* Анализ эпидемиологических предпосылок;
* Определение принадлежности пациента к группам риска;
* Выявление факторов риска;
* Изучение объективного статуса больного, в т.ч. неврологического.

***Вторым этапом*** считается определение показаний для диагностической люмбальной пункции. ***Абсолютным показанием*** для проведения пункции являются все случаи нарушенного сознания при наличии одного из двух симптомокомплексов: инфекционной интоксикации, поражения ЦНС. ***Противопоказанием*** для проведения пункции является наличие у больного признаков синдрома дислокации или вклинения головного мозга. В такой ситуации выполнение диагностической пункции откладывается до купирования проявлений этого синдрома. Выявление окулистом застойных явлений на глазном дне не является противопоказанием для выполнения люмбальной пункции, а лишь требует от врача выполнения мер предосторожности – забор ликвора под прикрытием мандрена и наличие 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида для замещающего эндолюмбального введения по показаниям (апноэ или диспноэ, судороги и пр.).

**Картина периферической крови** в начальном периоде МИ характеризуется выраженными изменениями со стороны периферической крови - нейтрофильньм лейкоцитозом со сдвигом влево до палочкоядерных и даже юных, анэозинофилией, часто моноцитозом. Практически во всех случаях отмечается ускорение СОЭ до 45-64 мм/час. Описанные изменения со стороны крови не носят специфического характера, но могут служить ценным диагностическим признаком. Нередко наблюдается умеренно выраженная анемия гипохромного типа, чаще при тяжелых формах заболевания.

***Специфическая лабораторная диагностика*** МИ складывается из бактериологических и серологических исследований.

Материалом для ***бактериологического исследования*** служат носоглоточная слизь, кровь, ликвор. Амбулаторно может проводиться лишь посев слизи из носоглотки. Надо помнить, что мазок берется стерильным тампоном на изогнутой проволоке, лучше утром, пока пациент не чистил зубы, не полоскал рот, не ел. В стационаре проводится бактериологическое исследование крови, ликвора, носоглоточной слизи.

Как ***экспресс-метод*** используется бактериоскопия ликвора и крови («толстая капля»), при которой можно обнаружить преимущественно внутри нейтрофилов парно расположенные кокки, окрашенные отрицательно по Граму. Однако этот метод является ориентировочным.

Для ***серологического исследования*** используют парные сыворотки крови (при поступлении и на 10-15 дни болезни). Ставится РНГА с эритроцитарными антигенными менингококковыми диагностикумами. Диагностическим титром считается разведение сыворотки 1/40, у детей первого года жизни - 1/20.

Для экспресс-диагностики обнаружения АТ менингококка используются:

1. ИФА;
2. РЛА: латексные частицы, покрытые специфическими АТ к АГ *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilus influenzae,* агглютинируют в присутствии бактериальных АГ, содержащихся в ликворе; результат агглютинации оценивается визуально. Постановка всей реакции занимает около 10 мин., реакция не требует наличия живых бактерий в ликворе – чувствительность метода – 70 %;
3. НМФА;
4. РТГА с эритроцитарными диагностикумами;
5. РПГА;
6. РКА.

Высокочувствительным и специфичным с целью диагностики заболевания является метод ***ПЦР.*** Принцип ПЦРбыл описан в 1986 г. В основе этого метода лежит многократное копирование с помощью фермента ДНК-полимеразы определенного фрагмента ДНК. Комплементарное достраивание нитей может начаться не в любой точке последовательности ДНК, а только в определенных стартовых блоках - коротких двунитевых участках. Для создания стартовых блоков в заданных участках ДНК используют затравки, представляющие собой специально синтезированнные *in vitro* олигонуклеотиды длиной около 20-30 оснований, называемые праймерами. Праймеры комплементарны последовательностям ДНК на левой и правой границах амплифицируемого фрагмента и ориентированы таким образом, что синтез ДНК, осуществляемый ДНК-полимеразой, протекает между ними. Процесс амплификации заключается в повторении циклов, состоящих из денатурации ДНК, отжига праймеров и синтеза фрагмента ДНК, проходящих при различной температуре, и проводится на приборе с программным контролем температурного режима – термоциклере. В результате происходит экспоненциальное увеличение количества копий специфического фрагмента по формуле 2n, где n - число циклов амплификации. После 30-35 циклов амплификации синтезируется 108 копий фрагмента - ампликонов, что делает возможным определение и визуализацию их электрофоретической подвижности в агарозном или акриламидном геле. Праймеры, определяющие специфичность ПЦР, могут быть строго видоспецифичными или с их помощью можно выявить целые роды микроорганизмов.

***Показания к применению ПЦР*** начинаются там, где возникают противопоказания к применению классических методов. Идентификация патогена путем микробиологического культивирования из образцов ликвора или крови больного, оставаясь «золотым стандартом» диагностики, имеет серьезные ограничения, обусловленные применением антибиотиков на догоспитальном этапе. Согласно Приказу № 375 МЗ РФ, «на дому следует ввести разовую дозу пенициллина, а при тяжелой МКЦ предпочтительнее введение левомицетина-сукцината». Подобная практика улучшает прогноз заболевания, но резко снижает число образцов ликвора, пригодных для микробиологического и последующего эпидемиологического анализа.

Основные достоинства ПЦР - возможность выявления даже нескольких копий генома бактерий в образце и, как следствие; максимальная диагностическая мощность; чувствительность и специфичность, достигающие 100%, высокая воспроизводимость; сжатые (в течение нескольких часов) сроки исследования; умеренная и постоянно снижающаяся себестоимость (от 100 рублей на одну реакцию). Поэтому ***показаниями*** к ПЦР МТ являются:

1. отрицательные результаты диагностики иными методами;
2. использование для диагностики образцов ликвора, взятых после антибиотикотерапии или на поздних стадиях болезни;
3. необходимость срочного диагностического результата;
4. замещение дорогостоящих иммунологических методов.

Прямых ***противопоказаний*** к применению ПЦР при ГБМ не существует. Однако, с одной стороны, ПЦР способна выявить малейшее бактериальное загрязнение тестируемого образца и рабочих растворов; с другой стороны, в ряде биологических жидкостей, в том числе в ликворе, возможно присутствие ингибиторов ПЦР. Поэтому только использование при постановке реакции положительных и отрицательных контролей, высокое и периодически проверяемое качество всех используемых реагентов, аккуратность выполнения исследования позволяют избежать как ложно-положительных, так и ложно-отрицательных результатов.

***Клиническая диагностика*** ***МНФ*** без дополнительных эпидемиологических (контакт с больными ГФМИ) и бактериологических (выделение менингококка из носоглоточной слизи) данных не представляется возможной, т.к. МНФ мало отличается от других ОРВИ. Однако выявление среди контактных, особенно в коллективах, лиц с картиной острого фолликулярного фарингита дает основание заподозрить МНФ и до получения результатов бактериологического исследования провести предварительную их изоляцию и установить за ними медицинское наблюдение.

***Клиническая диагностика МКЦ и сочетанной формы болезни*** в большинстве случаев не представляет трудностей. При МТ или при наличии атипичной сыпи необходимы дополнительные исследования. Важное значение картины крови и ликворологических данных отмечалось ранее. Существенное значение имеют бактериологическое и бактериоскопическое исследования крови, РПГА позволяет подтвердить диагноз ГФМИ у взрослых и детей старшего возраста в 60-70% случаев, у детей до 3 лет - лишь в 20-30% случаев. В диагностических титрах АТ обнаруживаются на 3-7-й день болезни. Перспективны методы обнаружения АГ в крови и ликворе методами ИФА, латекс-агглютинации и др.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Тактика ведения больных МИ регламентирована приказом МЗ РФ № 375 от 23 декабря 1998 г. «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов».

Лечение на догоспитальном этапе

*Лечение локализованных форм МИ*

Носители менингококка госпитализации не подлежат. Исключением является наличие эпидемических показаний к госпитализации. Санация носителей менингококка осуществляется аналогично лечению МНФ. Через 3 дня после окончания курса санации носители подвергаются однократному бактериологическому обследованию и при наличии одного отрицательного бактериологического анализа допускаются в коллективы. При длительном носительстве (более 1 мес.) и отсутствии воспалительных изменений в носоглотке носитель допускается в коллектив, где он был выявлен.

Госпитализация больных МНФ осуществляется по эпидемиологическим показаниям (при наличии в квартире детей дошкольного возраста и лиц, работающих в детских дошкольных учреждениях и невозможности изоляции больных на дому). При носительстве и МНФ назначается антибактериальная терапия:

* ***левомицетин*** внутрь в возрастных дозировках в течение 4 дней;
* ***ампициллин*** внутрь в возрастных дозировках в течение 4 дней;
* ***рифампицин*** перорально в течении 2 суток 2 раза в день в суточной дозе детям до 1 мес. - 5 мг/кг массы тела, от 1 мес до 12 лет - 10 мг/кг, взрослым – 0,6 г;
* ***цефтриаксон*** в/в или в/м 1 раз в день в течение 3 дней в дозе до 12 лет - 125 мг, старше 12 лет, взрослым и беременным – 0,25 г;
* ***сульфопрепараты*** (сульфизоксазол, сульфадиазин).

Через 3 дня после окончания курса проводится однократное бактериологическое обследование и при его отрицательных результатах пациент может быть выписан. При длительном носительстве (более 5 недель) проводится второй курс санации антибиотиками широкого спектра действия. Показаны общеукрепляющие, иммуномодулирующие, десенсибилизирующие препараты, а также средства, воздействующие местно на слизистую носоглотки: полоскания отварами ромашки, эвкалипта, раствором фурациллина и др., ультразвук, лазеротерапия, УФО.

Обязательно **профилактическое лечение** членов семьи, детей и персонала дошкольных учреждений, которое рекомендуется проводить немедленно после постановки диагноза у больного и его изоляции с применением принципов терапии локализованных форм.

*Лечение больных генерализованными формами МИ*

При подозрении на МКЦ (подъем температуры до высоких цифр, появление общей интоксикации, геморрагической сыпи) и МТ (острое начало заболевания, гипертермия, вялость или возбуждение, судороги, повторная рвота, головная боль, менингеальные симптомы) терапию следует начать немедленно на дому с последующей госпитализацией больного в инфекционный стационар. Врачу неотложной (скорой) помощи, участковому врачу (фельдшеру) следует ввести больному следующие лекарственные препараты:

1. ***жаропонижающие средства*** - анальгин 50% - 2,0 мл, папаверин 1% - 2,0 мл, новокаин 0,25% -5,0;
2. ***преднизолон*** – 0,02-0,06 г в/м или в/в;
3. при выраженном менингеальном синдроме - ***лазикс*** 20,0 в/м или сульфат магния 25% - 5,0 в/м;
4. при возбуждении, судорогах - ***седативные препараты:******тизерцин (левомепромазин*)** – в/в капельно на 250 мл физиологического раствора 75-100 мг/сутки (3,0-4,0 мл); в/м глубоко по 1,0 мл 3 раза в день; перорально по 0,025 г 3-4 раза в день; ***седуксен (диазепам)*** – 10-20 мг (2,0-4,0 мл) в сутки в/м.

При быстрой (до 1 часа) госпитализации больного в стационар от введения антибиотиков рекомендуется воздержаться. При длительной транспортировке пациента при отсутствии клиники шока или при налаженной противошоковой терапии допустимо на дому в/м введение левомицетина сукцината натрия в разовой дозе 25 мг/кг веса (суточная доза- 80-100 мг/кг веса, но не более 2 г/сут).

Следует фиксировать внимание на признаках, которые могут указывать на возможность развития ГТФМИ, т.к. при этой форме нарастание симптомов ИТШ может быть настолько быстрым, что в течение нескольких часов ведет к смертельному исходу. Поэтому при первичном осмотре больного, а также перед транспортировкой следует обязательно проверить и отметить в направлении уровень АД, частоту и качество пульса, дыхания, состояние кожных покровов, время последнего мочеиспускания. Нарастание бледности и цианоза, похолодание и синюшность кистей и стоп, увеличение геморрагической сыпи, особенно на лице и туловище, появление сливных элементов сыпи, падение АД ниже 80 мм рт.ст., мягкий, частый пульс, появление одышки и дыхательных расстройств, отсутствие мочеиспускания в течение 6 часов и более, возбуждение или затемнение и утрата сознания - являются признаками ГТФМИ. В основе ее лежит ИТШ с недостаточностью надпочечников (синдром Уотерхаузена -Фридериксена) или ОГМ с явлениями МТ или МЭ.

При появлении и нарастании вышеуказанных симптомов лекарственные средства должны вводиться внутривенно, поскольку внутримышечные или подкожные инъекции при шоке из-за расстройств периферического кровообращения не эффективны. При признаках ИТШ у больного рекомендуется вызов на дом бригады интенсивной терапии, которая начинает реанимационные мероприятия на дому, продолжая их при транспортировке в стационар. На дому, на первом этапе лечения ИТШ, мероприятия должны быть направлены на нормализацию гемодинамики, улучшение микроциркуляции, процессов обмена путем уменьшения метаболического ацидоза и гипоксии.

***Восстановление гемодинамики,*** проявляющееся подъемом АД, уменьшением цианоза достигается введением ***кортикостероидных гормонов*** внутривенно в больших дозах. Высокие дозы гормонов обладают противошоковым эффектом, воздействуя на кровеносные сосуды и клеточно-молекулярные реакции. Гемодинамический эффект гидрокортизона выше, чем других гормонов, и наступает обычно уже через 10-15 минут. Наиболее эффективно введение гидрокортизона с преднизолоном. Дозировка гормонов зависит от фазы ИТШ. Введение проводится в вену медленно струйно, при недостаточной эффективности введение гормонов следует повторять в полной или половинной дозе с интервалом 30-40 минут.

В связи с тем, что при ИТШ происходит выход жидкой части крови из сосудистого русла, необходимо ***восстановление ОЦК,*** что способствует как улучшению гемодинамических показателей, так и нормализации обменных процессов. С этой целью используются ***кристаллоидные*** (раствор натрия хлорида 0,9%, раствор Рингер-Локка) и ***коллоидные растворы*** - HAES-стерил, реополиглюкин, альбумин. При нормальном или несколько сниженном АД растворы вводятся капельно, а при резком снижении АД, нитевидном или отсутствующем пульсе - струйно до подъема АД, после чего следует перейти на капельное введение.

При отсутствии реакции на гормоны и коллоидные растворы в виде повышения АД следует начать применение ***вазопрессоров:*** ***допамина*** или ***норадреналина.*** Тяжесть состояния определяется также наличием метаболического ацидоза, устранение которого достигается введением гидрокарбоната натрия. Препарат вводится только капельно, медленно под контролем КОС.

***Для борьбы с гипоксией*** на дому и по пути в больницу необходима ***постоянная оксигенация*** путем дачи кислорода через маску, при дыхательных расстройствах - интубация и перевод на ИВЛ.

В качестве препарата этиотропного действия при ГТФМИ с явлениями ИТШ применяется ***левомицетина сукцинат натрия*** (разовая доза 25 мг/кг) внутримышечно или внутривенно. Введение бензилпенициллина противопоказано из-за опасности усиления шока.

При наличии признаков ОГМ (стойкая гипертермия, не поддающаяся действию жаропонижающих средств, возбуждение, судороги, расстройство сознания, рвота, менингеальные симптомы) терапия должна быть направлена на поддержание деятельности жизненно важных органов и активную дегидратацию. Необходимо также проводить борьбу с судорогами.

Одновременно с проведением противошоковой терапии при судорогах вводится седуксен, ГОМК (оксибутират натрия). При введении ГОМКа возможна остановка дыхания, поэтому при расстройствах дыхания этот препарат вводить не рекомендуется. Во время судорог, во избежание прикусывания языка, рекомендуется проложить между зубами шпатель, обернутый марлевой салфеткой. Проведение дегидратации (маннитол 15%, лазикс) возможно только после стабилизации центральной гемодинамики.

Борьба с гипертермией проводится путем физического охлаждения (лед на голову, обертывание мокрой простыней, обтирание тела смесью спирта, воды и столового уксуса в равных количествах), введением "литических" смесей.

Лечение на госпитальном этапе

Лечение в стационаре больных с ГФМИ должно проводиться в специализированном отделении нейроинфекций или в палате интенсивной терапии в инфекционном стационаре.

Для лечения больных ИТШ в стационаре необходимо:

1. постоянная оксигенация путем подачи увлажненного кислорода через маску или носоглоточный катетер, при неадекватной вентиляции - перевод на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции;
2. введение постоянного катетера путем веносекции **или** катетеризации центральных сосудов;
3. введение катетера в мочевой пузырь на срок от 24 до 72 часов (до выведения больного из шока) для определения почасового диуреза с целью коррекции проводимой терапии.

В качестве антибактериального препарата используется ***бензилпенициллин*** из расчета 300 тыс. ед/кг в сутки в/м с интервалом в 4 часа, у детей первых трех месяцев жизни - до 500 тыс. ед/кг с интервалом 2-3 часа. Могут быть использованы также полу синтетические пенициллины в тех же дозировках.

Вторым по эффективности антибиотиком является ***левомицетина сукцинат натрия,*** назначаемый из расчета 80-100 мг/кг в сутки в/м или в/в с 6-часовым перерывом. При тяжелых и затяжных формах МТ препарат может вводиться эндолюмбально однократно или повторно в разовой дозе 10-15 мг.

Введение эндолюмбально бензилпенициллина не рекомендуется ввиду возможности развития анафилактического шока, судорог и других осложнений.

При ГТФМИ препаратом выбора является ***левомицетина сукцинат натрия*** из расчета 80-100 мг/кг массы тела в/в (не более 2 г/сут), который назначается до выведения больного из шока (в течение 24-48 часов) с последующим переходом на пенициллин.

Принимая во внимание результаты исследований резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, следует отметить, что на сегодняшний день в большинстве случаев левомицетин не оказывает антибактериального эффекта на большинство штаммов менингококка, поэтому целесообразно применение ***цефалоспоринов III поколения,*** в частности ***цефотаксима*** 4,0-6,0 в сутки в/м или в/в, ***цефтриаксона*** 2,0-4,0 в сутки в/м или в/в.

В отношении N. miningitidis эффективным антибактериальным препаратом является ***меронем*** по 2,0 г через каждые 8 часов в/в капельно на 0,9% растворе натрия хлорида, 5% или 10% растворе глюкозы. Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг каждые 8 часов. Детям весом более 50 кг следует использовать дозировки для взрослых.

Курс лечения антибиотиками составляет в среднем 10-14 дней без снижения дозы. Критерии отмены антибиотиков - санация ликвора (цитоз не более 100 клеток в 1 мкл с преобладанием лимфоцитов до 75%), стойко нормальная температура тела, хорошее самочувствие.

При тяжелых гнойных МТ или смешанной форме заболевания целесообразно одновременное применение ***иммунных препаратов:*** иммунной лейкоцитарной взвеси, предпочтительно родительской, в разовой дозе 5-10 мл/кг массы тела № 2-5 с интервалом в 12 часов, в/в капельно, антименингококковой плазмы в разовой дозе 6-10 мл/кг массы тела, иммуноглобулинов (пентаглобина по 5 мл/кг веса, ежедневно в течении 3 дней).

***Патогенетическая терапия*** включает дезинтоксикацию, дегидратацию, нормализацию обменных процессов и системы гомеостаза. При легких и среднетяжелых формах МКЦ показана этиотропная терапия и обильное питье; при наличии МТ дополнительно назначаются ***диакарб*** или ***глицерол*** в возрастных дозировках в течение острого периода.

При тяжелых формах МКЦ, МТ и смешанной формы МИ проводят активную ***инфузионную терапию:*** выбор «стартового» раствора зависит от характера преобладающего патологического синдрома. Состав инфузионной терапии определяется показателями КОД. Основные параметры КОД должны поддерживаться на следующем уровне: альбумин 48-52 г/л; уровень натрия 140-145 ммоль/л. Рекомендуемое соотношение вводимых коллоидов к кристаллоидам - 1:3. Базовым является ***раствор 5% глюкозы на 0,9% натрия хлорида*** или ***раствор Рингера.*** Растворы для инфузии выбирают так, чтобы избежать гипо- или гипергликемии (уровень глюкозы в крови поддерживается в границах 3,5-7,0 ммоль/л). При гипоальбуминемии используют ***10% альбумин или свежезамороженную плазму*** - 10 мл/кг, для улучшения микроциркуляции - ***реополиглюкин*** - 10 мл/кг, ***HAES-стерил*** 6-10% - 5-10 мл/кг. При ДВС-синдроме используется свежезамороженная плазма.

При превалировании ОГМ объем вводимых растворов ограничивается до 75% от физиологической потребности. «Стартовым» раствором является 20% ***раствор маннитола*** из расчета 0,25-1,0 г/кг в течение 10-30 мин, в зависимости от тяжести состояния. При необходимости инфузию маннитола можно повторить через 12 часов под контролем осмолярности крови, не превышающей 300 мосм/кг. Эффект наступает немедленно и длится несколько часов. Через 60-90 минут после введения маннитола для предотвращения синдрома «отдачи» вводят ***фуросемид*** 1-2 мг/кг массы тела.

При динамическом наблюдении, в зависимости от клинического течения, возможна коррекция объема вводимой жидкости как в сторону его увеличения (при гиперосмолярном состоянии), так и уменьшения (анурическая стадия ренальной формы ОПН, острая левожелудочковая недостаточность). При ОПН и отеке легких целесообразно введение коллоидных препаратов исключить.

Для нормализации КОС в/в капельно вводится ***раствор гидрокарбоната натрия*** 4% по показателю дефицита оснований (BE): количество 4% раствора бикарбоната натрия = масса тела в кг \* ВЕ/2.

Длительность инфузионной терапии при тяжелых формах МИ определяется состоянием больного, обычно составляет 2-3 суток, с последующим переходом на энтеральное введение жидкости с назначением диуретических препаратов (при смешанной форме и МТ).

***При наличие судорог*** требуется последовательное назначение противосудорожных средств до полного купирования эпилептических припадков:

1. ***диазепам*** - 0,1-0,2 мл/год жизни, при отсутствии эффекта в течение 3-5 минут вводят повторно с увеличением дозы до 0,3-0,5 мг/кг массы тела.
2. возможно введение ***лоразепама*** в дозе 0,1 мг/кг, при отсутствии эффекта допустимо повторное назначение через 5-10 мин в той же дозировке. При отсутствии эффекта в последующие 10 мин может быть введен ***фенобарбитал натрия*** 10 мг/кг в/в на 0,9% растворе натрия хлорида в течение 10-15 минут, при отсутствии эффекта возможно его повторное введение 2х-кратно с интервалом в 20 минут. При отсутствии раствора фенобарбитала натрия для внутривенного введения используют ***раствор натрия оксибутирата*** 20% -50-150 мг/кг массы тела.
3. при сохранении судорог осуществляют введение ***тиопентала натрия*** 1% — 5-7 мг/кг или ***гексенала*** 1% — 5-7 мг/кг до полного купирования судорожного синдрома.

С появлением первых признаков нарушения слухового анализатора (шум в ушах, головокружение, снижение слуха) следует назначать лечение: применяется актовегин, инстенон или трентал, дибазол, витамины группы "В", АТФ, препараты никотиновой кислоты, цитохрома, антиоксиданты и антихолинэстеразные средства. Наиболее эффективной схемой является на первом этапе сочетанное применение вазоактивных и нейрометаболических препаратов: ***инстенон*** (внутримышечно в дозе:- по 2,0 мл 1 раз в сутки в течение 10-14 дней), **актовегин** (внутрь в дозе до 1 драже (200мг) 3 раза в сутки в течении 1-3 месяцев) и ***витаминов группы В*** (парентерально - В 12, В6, В1 или внутрь - мультитабс В-комплекс, ревивона, нейромультивит, Be-total). В последующем назначаются антихолинэстеразные препараты в течение 2-3 недель, ***АТФ*** №10-15 и ***ксантинола никотинат*** в возрастных дозах на протяжении 1 месяца. При сохранении дисфункции слухового нерва назначают ***инстенон*** форте по 3 табл. в сутки в течении 4-6 недель и ***цитохром*** парентерально №10. Памятуя о том, что сочетание нескольких методов лечения является наиболее эффективным ввиду усиления афферентации периферического рецепторного аппарата, ускоренной ликвидации его дефицита, парентеральное и пероральное введение инстенона целесообразно комбинировать с применением его в виде ***электрофореза*** местно на пораженную область №5-10 **(*инстенон*** вводится с «+» полюса). При сохранении очаговой симптоматики вышеописанную терапию повторяют.

С первых часов пребывания больных в стационаре на основе непрерывного наблюдения и первых лабораторных данных следует своевременно диагностировать осложнения ИТШ, связанные с развитием полиорганной недостаточности: ОПН, острый ОГМ, синдром острого легочного повреждения, острая надпочечниковая недостаточность, ДВС-синдром. В зависимости от этого следует дополнить или соответствующим образом изменить лечение больных с ГТФМИ.

***Лечение ДВС-синдрома*** проводится с учетом фазы процесса. ***В I фазе ДВС-синдрома*** (гиперкоагуляция) проводится восполнение ОЦК, назначаются дезагреганты (трентал, аспирин, реополиглюкин, HAES-стерил), ***во II фазе*** (гипокоагуляция без активации фибринолиза) осуществляется нормализация ОЦК, применяется свежезамороженная плазма, донорская кровь. ***В III фазе*** (гипокоагуляция с активацией фибринолиза) дополнительно используются естественные ингибиторы протеаз (контрикал, трасилол), свежезамороженная плазма, свежезаготовленная кровь, плазмообмен. При желудочных и кишечных кровотечениях в желудок через зонд вводится эпсилонаминокапроновая кислота, при носовых кровотечениях - тампонада носовых ходов тампонами, смоченными этой смесью. Терапия ДВС-синдрома должна быть последовательной, недопустима поспешность, т.к. для восстановления гемостаза необходимо определенное время.

Стабилизация гемодинамических показателей, улучшение периферического кровообращения, адекватный почасовой диурез указывают на выведение больного из шока. При эффективной терапии пациенты обычно выходят из шока I степени за 6-8 часов, II степени - за 12-24 часа, III степени - через 48-72 часа.

1. Клиника, диагностика и лечение описторхоза
2. Этиология, эпидемиология и патогенез описторхоза
3. Этиология, эпидемиология и патогенез дифиллоботриоза
4. Клиника, диагностика и лечение дифиллоботриоза
5. Клиника, диагностика и лечение аскаридоза
6. Этиология, эпидемиология и патогенез аскаридоза
7. Этиология, эпидемиология и патогенез энтеробиоза
8. Клиника, диагностика и лечение энтеробиоза
9. Клиника, диагностика и лечение тениоза
10. Этиология, эпидемиология и диагностика тениоза
11. Этиология, эпидемиология и патогенез тениаринхоза
12. Клиника, диагностика и лечение тениаринхоза

https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=content&id=17487

1. Этиология, эпидемиология и патогенез малярии
2. Клиника, диагностика и лечение малярии
3. Клиника, диагностика и лечение инфекционного мононуклеоза

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Выделяют типичные и атипичные формы инфекционного мононуклеоза легкой, среднетяжелой и тяжелой степени с осложненным и неосложненным течением.

К типичным формам относят такие, при которых отчетливо выявляются основные признаки: лихорадка, увеличение лимфатических узлов, изменения в ротоглотке и носоглотке, гепатолиенальный синдром и характерные гематологические сдвиги.

Показателем тяжести служит степень выраженности общей интоксикации, степень увеличения лимфатических узлов, характер изменений в ротоглотке, степень затруднения носового дыхания, выраженность увеличения печени и селезенки и изменений в общем анализе крови.

К атипичным формам заболевания относят стертые, бессимптомные и формы с редкими проявлениями болезни (т.е. с поражением нервной, сердечно-сосудистой систем, почек и других органов). При атипичных формах слабо выражены или полностью отсутствуют ведущие симптомы, свойственные заболеванию, и диагностика проводится на основании гематологических и серологических данных.

Стертые формы выявляются при тщательном обследовании с определением слабо выраженных признаков болезни, серологических и гематологических сдвигов, бессимптомные формы - только на основе эпидемиологических, серологических и гематологических данных.

инфекционный мононуклеоз имеет острое циклическое течение с определенными сроками появления и исчезновения основных симптомов, четкой их последовательностью и продолжительностью, что принципиально отличает это доброкачественное лимфопролиферативное заболевание от лимфопролиферативных заболеваний неинфекционной природы, например гематологических заболеваний, системных коллагенозов и др. В течении инфекционного мононуклеоза выделяют следующие периоды: инкубационный, продромальный, разгара и реконвалесценции.

***Инкубационный период*** продолжителен – в среднем 30-50 дней.

Варианты ***продромального периода*** могут быть различными. Возможно острое начало болезни с повышения температуры тела до 38-39ºС, головной боли, тошноты, ломоты в теле. У части больных начало ИМ постепенное: недомогание, слабость, заложенность носа, отечность век, субфебрилитет. В единичных случаях болезнь начинается с одновременного появления всех трех основных симптомов инфекционного мононуклеоза: лихорадки, ангины, увеличения лимфатических узлов. Продолжительность продромального периода составляет 4-5 дней.

К концу 1-й недели болезни наступает ***период разгара****.* В клинике заболевания выделяют следующие синдромы:

* Интоксикационный
* Тонзиллярный
* Катаральный
* Лимфаденопатия
* Спленомегалия
* Гепатомегалия
* Экзантема

Постоянным симптомом инфекционного мононуклеоза является ***поражение ротоглотки.*** Всегда отмечается увеличение и отечность небных миндалин, поражается носоглоточная миндалина, в связи с чем отмечаются выраженная заложенность носа, затруднение носового дыхания, сдавленность голоса и «храпящее» дыхание полуоткрытым ртом. Несмотря на выраженную заложенность носа, выделений из носа в остром периоде болезни обычно не бывает; иногда они появляются после того, как восстанавливается носовое дыхание, т.к. при инфекционном мононуклеозе поражается слизистая оболочка нижней носовой раковины у входа в носоглотку (задний ринит). Задняя стенка глотки также отечна, гиперемирована в гиперплазме лимфоидной ткани (гранулезный фарингит), покрыта густой слизью. Гиперемия зева умеренная, боль в горле незначительная.

Одним из основных симптомов периода разгара является ***тонзиллит,*** с развитием которого появляются боль в горле, подъем температуры тела до 38-40ºС, симптомы интоксикации (озноб, головная боль, тошнота, ломота в теле), что приводит к резкому ухудшению самочувствия больного.

Тонзиллит может быть катаральным, однако на миндалинах могут появляться различные по величине и характеру наложения, рыхлые, легко снимающиеся. Длится тонзиллит, как правило, 7-10 дней. В течение этого времени в зеве отмечается яркая гиперемия задней стенки глотки, миндалин, дужек, малого язычка, мягкого неба; слизистая отечна, с гиперплазированными фолликулами, покрыта густой слизью.

***Экссудативный фарингит*** при инфекционном мононуклеозе наблюдается часто, и у ряда больных является причиной дисфагии. Характерны геморрагические элементы на слизистой оболочке мягкого неба.

***Периферические лимфатические узлы,*** в первую очередь шейные, в периоде разгара достигают максимальных размеров, болезненны при пальпации, плотноваты, подвижны, размеры их колеблются от горошины до грецкого ореха. Особенностью лимфаденопатии является появление отечности подкожной клетчатки вокруг лимфоузлов, что может привести к изменению конфигурации шеи – «бычья» шея. Характерной особенностью тонзиллита и лимфаденопатии при инфекционном мононуклеозе, отражающей вторичный характер изменений в зеве при первичной вирусной инфекции, является несоответствие между выраженностью изменений в ротоглотке и степенью увеличения поднижнечелюстных и шейных лимфоузлов.

***Гепатомегалия*** и ***спленомегалия*** наблюдается почти постоянно, в 97-98 % случаев. Печень начинает увеличиваться с первых дней болезни и достигает максимума к 4-10 дню.

В ряде случаев в разгаре клинической картины заболевание сопровождается ***желтухой,*** которая проявляется иктеричностью кожи и склер, гепатомегалией, иногда изменением окраски мочи и испражнений. Желтуха обычно возникает в разгар инфекционного мононуклеоза и исчезает параллельно исчезновению других проявлений болезни. Частота появления желтухи не зависит от интенсивности увеличения размеров печени. Тяжелых гепатитов не бывает.

***Гипербилирубинемия*** при желтушной форме заболевания обычно незначительная, чаще за счет прямой фракции. В большей степени нарушаются ферментативная и белковосинтетическая функции печени, о чем свидетельствуют повышенные показатели тимоловой пробы, гипергаммаглобулинемия, повышение активности аминотрансфераз, особенно АсАТ. Очень часто даже при нормальном содержании билирубина повышается активность щелочной фосфатазы.

На 5-10 день болезни у 25% пациентов появляется ***экзантема,*** которая может иметь макулопапулезный (кореподобный), мелкопятнистый, розеолезный, папулезный, петехиальный характер. Экзантема не имеет определенной локализации, не зудится, исчезает, не оставляя пигментации и шелушения. Новых высыпаний обычно не бывает.

Помимо перечисленной симптоматики, в периоде разгара сохраняются и ранние клинические симптомы, но они претерпевают обратное развитие: заложенность носа, отечность век, лица при доброкачественном течении болезни исчезают к 10-12 дню; с 10-го дня заболевания не отмечается болезненности и дальнейшего увеличения лимфоузлов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются тахикардия, приглушенность сердечных тонов, иногда систолический шум, которые обычно исчезают по мере выздоровления. Серьезных изменений на ЭКГ нет.

Период разгара длится 2-3 недели, после чего наступает период реконвалесценции: нормализуется температура тела, исчезают признаки поражения носоглоточной миндалины, уменьшаются в размерах и становятся безболезненными лимфоузлы, нормализуются размеры селезенки и печени, улучшается самочувствие больного. Длительность периода реконвалесценции различна у разных больных и в среднем составляет 3-4 недели.

Течение инфекционного мононуклеоза в большинстве случаев заканчивается через 2-4 недели, иногда через 1-1,5 недели. Нормализация размеров печени, селезенки, лимфатических узлов может задержаться на 1,5-2 месяца. Длительное время могут обнаруживаться и атипичные мононуклеары в крови.

Единой классификации клинических форм инфекционного мононуклеоза нет. Некоторые авторы выделяют до 20 различных форм и более. Существование многих из этих форм вызывает сомнение. Следует учитывать, что могут быть не только типичные, но и атипичные формы заболевания. Последние характеризуются или отсутствием какого-либо основного симптома болезни (тонзиллита, лимфаденопатии, гепато-, спленомегалии), или преобладанием и необычной выраженностью одного из проявлений ее (экзантема, некротический тонзиллит), или возникновением необычных симптомов (например, желтухи при желтушной форме мононуклеоза), или других проявлений, которые в настоящее время относят к осложнениям.

***Хронический мононуклеоз*** – хроническая болезнь, обусловленная ВЭБ. Длительное персистирование возбудителя ВЭБ в организме не всегда проходит бессимптомно, у некоторых больных появляются клинические проявления. Учитывая, что на фоне персистирующей (латентной) вирусной инфекции могут развиваться самые различные болезни, необходимо четко определить критерии, позволяющие относить проявления болезни к хроническому мононуклеозу. К таким критериям можно отнести следующие [S.Е. Straus, 1988]:

1. Перенесенное не более чем за 6 месяцев тяжелое заболевание, диагностированное как первичное заболевание инфекционный мононуклеоз, или ассоциированное с необычно высокими титрами антител к ВЭБ (IgM) к капсидному антигену вируса в титре 1:5120 и выше или к раннему вирусному антигену в титре 1:650 и выше.
2. Гистологически подтвержденное вовлечение в процесс ряда органов:

* интерстициальная пневмония
* гипоплазия элементов костного мозга
* увеит
* лимфаденопатия
* персистирующий гепатит
* спленомегалия

1. Нарастание количества ВЭБ в пораженных тканях, доказанное методом антикомплементарной иммунофлуоресценции с ядерным антигеном ВЭБ.

Клинические проявления болезни у пациентов, отобранных по этим критериям, довольно разнообразны. Почти во всех случаях общая слабость, быстрая утомляемость, плохой сон, головная боль, боли в мышцах, у некоторых умеренное повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, пневмония, увеиты, фарингиты, тошнота, боли в животе, диарея, иногда рвота. Далеко не у всех больных было увеличение печени и селезенки. Иногда появлялась экзантема, несколько чаще наблюдалась герпетическая сыпь как в виде орального (26%), так и генитального (38%) герпеса. При исследовании крови отмечалась лейкопения, тромбоцитопения. Эти проявления сходны с проявлениями многих хронических инфекционных болезней, от которых подчас трудно дифференцировать хронический мононуклеоз, кроме того, могут быть и сочетанные заболевания.

На фоне латентной инфекции ВЭБ может произойти ***ВИЧ-инфицирование***, что встречается довольно часто. ВИЧ-инфицирование приводит к активизации мононуклеозной инфекции. При этом чаще начинает выявляться ВЭБ в материале, взятом из носоглотки, изменяются титры антител к различным компонентам вируса. Допускается возможность возникновения лимфом у ВИЧ-инфицированных, обусловленных ВЭБ. Однако генерализации инфекции с тяжелым поражением ЦНС и внутренних органов в отличие от других инфекций, обусловленных вирусами группы герпеса, при мононуклеозе обычно не наблюдается. **ДИАГНОСТИКА**

Распознавание основывается на ведущих клинических симптомах (лихорадка, лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки, изменения периферической крови). Большое значение имеет гематологическое исследование. Характерны увеличение числа лимфоцитов свыше 15% по сравнению с возрастной нормой и появление ***атипичных мононуклеаров свыше 12% всех лейкоцитов.*** Однако не следует переоценивать диагностическое значение лейкоцитарной формулы. Увеличение числа одноядерных элементов и появление атипичных одноядерных лейкоцитов могут наблюдаться при ряде вирусных болезней (цитомегаловирусная инфекция, корь, краснуха, острые респираторные заболевания и др.).

Из лабораторных методов используют ряд серологических реакций, представляющих собой модификации реакции гетерогемагглютинации. Наиболее распространенными являются:

* реакция Пауля-Буннелля (реакция агглютинации эритроцитов барана), диагностический титр 1:32 и выше (часто дает неспецифические результаты); реакция становится положительной с конца 1-й недели, а на 2-й неделе она положительна у 50-60% пациентов
* реакция ХД/ПБД (реакция Хэнгэнуциу-Дейхера-Пауля-Буннеля-Давидсона) считается положительной, когда в сыворотке крови больного имеются антитела, агглютинирующие бараньи эритроциты, причем эти антитела адсорбируются (истощаются) при обработке сыворотки экстрактом из эритроцитов быка и не адсорбируются при обработке сыворотки экстрактом почки морской свинки;
* реакция Ловрика – на стекло наносят 2 капли сыворотки больного; к одной капле добавляют нативные эритроциты барана, к другой - эритроциты барана, обработанные папаином; если сыворотка больного агглютинирует нативные и не агглютинирует обработанные папаином эритроциты, или агглютинирует их значительно хуже, то реакция считается положительной;
* реакция Гоффа-Бауера – агглютинация сывороткой крови больного формалинизированных лошадиных эритроцитов (4% взвесь), реакция проводится на стекле, результаты учитывают через 2 мин; титры гетерофильных антител достигают максимума на 4-5-й неделе от начала заболевания, затем снижаются и сохраняются 6-12 месяцев
* реакция Ли-Давидсона – агглютинация формалинизированных эритроцитов барана в капиллярах; был предложен ряд других модификаций, но они не нашли широкого применения.

Специфические методы позволяют лабораторно подтвердить первичную инфекцию. Для этой цели наиболее информативным является определение методом ИФА IgM к вирусному капсиду, которые появляются одновременно с клиническими симптомами и сохраняются в течение 1-2 месяцев. Однако технически их выявить довольно сложно. Реакция эта положительна у 100% больных. Антитела к ядерным антигенам ВЭБ появляются лишь через 3-6 недель от начала заболевания у 100% больных и сохраняются в течение всей жизни. Они позволяют выявить сероконверсию при первичной инфекции. Определение антител, относящихся к IgG, в основном используется для эпидемиологических исследований, они появляются у всех, перенесших инфекцию ВЭБ, и сохраняются в течение всей жизни. Выделение вируса довольно сложно, трудоемко и в диагностической практике обычно не используется.

**ЛЕЧЕНИЕ**

Заболевшего изолируют дома на 2-3 недели до полного клинического выздоровления, госпитализируют по клиническим показаниям.

За контактными устанавливаются наблюдения в течение 20 дней после изоляции заболевшего.

Специфическое лечение не разработано. Показаны постельный режим, обильное питье, стол с ограничением жирного жареного, острых приправ.

**Антибактериальная терапии**

Антибактериальные препараты назначаются в разгаре заболевания при клинике тонзиллита и в случае присоединения вторичной гнойной инфекции. Применяются антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины II-III поколения, при незначительно выраженном тонзиллите макролиды.

Противопоказаны левомицетин и сульфаниламидные препараты, угнетающие кроветворение. Опыт показал, что применение ампициллина нередко вызывает токсико-аллергическую и ухудшает течение заболевания, поэтому ампициллин противопоказан при лечении ИМ.

**Противовирусная терапия**

В условиях современного фармацевтического рынка назначение противовирусных препаратов не вызывает затруднений. Целесообразно назначение как собственно интерферонов, так и индукторов интерферонов.

Возможно применение **интерферона** интраназально в течение 2-3 дней. Применяется **неовир** - противовирусное, антибактериальное и иммуномодулирующее средство из расчета 4-6 мг/кг массы тела внутримышечно, курс 5-7 инъекций с интервалом 48 часов.

Из пероральных противовирусных препаратов оправдано назначение **арбидола** по 0,2 г 4 раза в день 3-5 дней. Наиболее широко применяется **ацикловир** по 0,4 г 5 раз в день перорально с последующим снижением дозы согласно регрессу клинической симптоматики заболевания.

Из группы индукторов интерферонов лидирующие позиции занимает **йодантипирин.** В последнее время он применяется не только для профилактики и лечения клещевого энцефалита, но и с целью терапии других вирусных заболеваний. Препарат является индуктором интерферона «позднего типа», оказывающим стабилизирующее действие на биологические мембраны, является иммуностимулятором, оказывает противовирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Начальная терапевтическая доза йодантипирина составляет 0,3 г 3 раза в день перорально в течение 2 дней с последующим снижением до 0,2 г 3 раза в день в течение 2 дней, затем по 0,1 г 3 раза в день 5 дней. Однако при легком течении заболевания, при быстром купировании клинической симптоматики возможно прерывание курса лечения йодантипирином.

**Амиксин** является низкомолекулярным индуктором интерферона.Стартовая доза препарата – 0,125 г 1 раз в день перорально 2 дня подряд, затем по 0,125 г 1 раз в день через день. Критерием отмены препарата является регресс интоксикации, нормализация температуры тела.

**Лавомакс** стимулирует образование α-, β-, γ-интерферонов, усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает иммунорегуряторный индекс. Курсовая доза и длительность терапии лавомаксом устанавливается индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

При тяжелом течении заболевания оправдано назначение **ДНКазы**, терапевтический эффект которой заключается в прекращении репликации ВЭБ в клетках. ДНКаза назначается из расчета 1,5 мг/кг/сутки внутримышечно в течение 7 дней.

Для стимуляции выработки эндогенного интерферона возможно применение растительных средств - **настойки жень-шеня, лимонника, аралии, заманихи, стеркулии, элеутерококка, сапарла, родиолы розовой**. Их применяют внутрь по 25-30 капель 2-3 раза в день за 30 минут до еды. Интерфероногенными свойствами обладают **полудан, пантокрин, эхинацея** (в том числе в виде иммунала).

**Патогенетическая терапия**

Патогенетическое лечение заключается в назначении препаратов с целью ***дезинтоксикации*** (кристаллоидные, солевые, полиионные растворы). Учитывая, что вне зависимости от тяжести течения и формы заболевания, в основе патогенеза инфекционного мононуклеоза лежит сенсибилизация организма, ***десенсибилизирующая терапия***является неотъемлемой частью комплексного лечения заболевания.Назначаются антигистаминные препараты (цитеризин, супрастин, телфаст, кларитин, и пр.)

В ряде случаев, особенно при угрозе асфиксии, обусловленной выраженным экссудативным компонентом, резким увеличением миндалин, отеком глотки, назначаются глюкокортикостероиды, обладающие выраженным десенсибилизирующим и противовоспалительным действием. Назначаются **преднизолон** 0,06-0,09 г, **дексаметазон** 0,004-0,008-0,012 внутривенно или внутримышечно. Глюкокортикостероиды применяют также при неврологических осложнениях, гемолитической анемии и тромбоцитарной пурпуре, при миокардите и перикардите.

При желтушной форме инфекционного мононуклеозп помимо соблюдения диеты (стол № 5) показано назначение **гепатопротекторов.** Назначаются **гептрал** по 0,4 г 2 раза в день перорально, **карсил** по 1 драже 1-2 раза в день перорально.

Для улучшения метаболизма в клетках возможно назначение **рибоксина** в разгаре заболевания внутривенно капельно по 10, мл на 0,9% физиологическом растворе натрия хлорида, затем перорально по 1 таблетке 3-4 раза в день.

**Местное лечение**

С целью местного воздействия применяются сосудосуживающиекапли в нос (нафтизин, пиносол, полидекса и пр.), полоскание зева антисептическими растворами (йодинол, раствор фурациллина в разведении 1:5000, 3%-й раствор перекиси водорода, настойка календулы, ромашка аптечная, шалфей).

48. Этиология, эпидемиология и патогенез инфекционного мононуклеоза

***Инфекционный мононуклеоз*** (болезнь Филатова, железистая лихорадка, моноцитарная ангина, болезнь Пфейфера) - острое вирусное доброкачественное лимфопролиферативное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна-Барр, характеризующееся лихорадкой, воспалительными явлениями в ротоглотке, увеличением шейных лимфатических узлов, селезенки и печени, гематологическими изменениями и повышением титра гетерофильных антител.

**ЭТИОЛОГИЯ**

Возбудитель - **вирус Эпштейна-Барр** - представляет собой В-лимфотропный вирус человека, относящийся к группе вирусов герпеса (семейство - Gerpesviridae, подсемейство Gammaherpesvirinae, род Lymphocryptovirus). Это вирус герпеса человека типа 4. В эту группу, кроме того, входят 2 типа вируса простого герпеса, вирус ветряной оспы - зостер и цитомегаловирус. Вирус содержит ДНК; вирион состоит из капсида, окруженного оболочкой, содержащей липиды. Специфическими антигенами ВЭБ являются капсидный (СА), ядерный (EBNA), ранний (EA) и мембранный (МА). Каждый из них продуцируется в определенной последовательности и, будучи чужеродным белком, индуцирует образование соответствующих антител: в крови больных инфекционным мононуклеозом появляются антитела к капсидному антигену сначала IgM, затем IgG; позднее вырабатываются антитела к раннему и мембранному антигенам.

ВЭБ обладает тропизмом к В-лимфоцитам, которые обладают поверхностными рецепторами для этого вируса. Помимо инфекционного мононуклеоза, этот вирус играет этиологическую роль в лимфоме Беркита, при назофарингеальной карциноме и при некоторых лимфомах у лиц с ослабленным иммунитетом. Вирус может длительное время персистировать в клетках хозяина в виде латентной инфекции. Он имеет антигенные компоненты, общие с другими вирусами группы герпеса. Между штаммами вируса, выделенными от больных различными клиническими формами мононуклеоза, нет существенных различий.

Устойчивость ВЭБ во внешней среде низкая. Он быстро погибает при высыхании, под действием высокой температуры (кипячение, автоклавирование), обработке всеми дезинфицирующими средствами.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Инфекционный мононуклеоз относится к антропонозным инфекциям.

***Источником инфекции*** являются больные, в том числе и стертыми формами болезни, а также вирусоносители. От больных ВЭБ выделяется в инкубационном периоде, во время клинических проявлений и с 4-ой по 24-ую неделю в периоде реконвалесценции. Эпидемический процесс в популяции поддерживается за счет вирусовыделителей – лиц, перенесших ранее ИМ, которые в течение всей жизни сохраняют ВЭБ в форме латентной инфекции и время от времени выделяют вирус со слюной.

Заболевание малоконтагиозно. ***Передача инфекции*** происходит воздушно-капельным путем, но чаще со слюной (например, при поцелуях), возможен трансфузионный путь передачи инфекции.

Вирус выделяется во внешнюю среду в течение 18 месяцев после первичной инфекции, что доказано исследованиями материала, взятого из ротоглотки. При отсутствии клинических проявлений вирусы выделяются во внешнюю среду периодически.

Не исключена возможность заражения ребенка в родах . В связи с выделением ВЭБ в секрете канала шейки матки возможна передача инфекции половым путем. Латентная инфекция В-лимфоцитов в периферической крови доноров создает опасность заражения при гемотрансфузиях.

Малая контагиозность связана с высоким процентом иммунных лиц (свыше 50%), наличием стертых и атипичных форм мононуклеоза, которые обычно не выявляются. Около 50% взрослого населения переносят инфекцию в подростковом возрасте. Большинство заболевших приходится на детей, подростков, молодых людей от 14 до 30 лет. Очень редко болеют лица старше 40 лет. Чаще болеют лица мужского пола. Однако у ВИЧ-инфицированных реактивация ВЭБ может наступать в любом возрасте.

Для инфекционного мононуклеоза характерна спорадическая заболеваемость в течение всего года с двумя умеренно выраженными сезонными подъемами весной и осенью.

инфекционный мононуклеоз распространен по всему земному шару.

**ПАТОГЕНЕЗ**

При попадании ВЭБ со слюной воротами инфекции и местом его репликации служит ротоглотка. Отсюда уже в конце инкубационного периода вирус гематогенно и лимфогенно распространяется по организму. Оседая в лимфоидной ткани, он вызывает в ней гиперпластические процессы с образованием лимфоцитарных инфильтратов и выходом в периферический кровоток так называемых атипичных мононуклеаров. Несмотря на отсутствие непосредственного повреждающего действия вирусов на клетки органов, возможны функциональные нарушения печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем. Это связано с образованием периваскулярных инфильтратов, накоплением иммунных комплексов, повышением проницаемости сосудов, что влечет за собой расстройство обмена, лимфо- и кровообращения в органах.

Продуктивную инфекцию поддерживают В-лимфоциты, которые являются единственными клетками, имеющими поверхностные рецепторы для вируса. Во время острой фазы болезни специфические вирусные антигены обнаруживают в ядрах более 20% циркулирующих В-лимфоцитов. После стихания инфекционного процесса вирусы можно обнаружить лишь в единичных В-лимфоцитах и эпителиальных клетках носоглотки. Часть пораженных клеток погибает, высвобождающийся вирус инфицирует новые клетки.

ВЭБ обладает способностью избирательно поражать лимфоидную и ретикулярную ткань, что выражается в генерализованной лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии. Усиление митотической активности лимфоидной и ретикулярной ткани приводит к появлению в периферической крови атипичных мононуклеаров. Инфильтрация одноядерными элементами может наблюдаться в печени, селезенке и других органах. С гиперплазией ретикулярной ткани связаны гипергаммаглобулинемия, а также повышение титра гетерофильных антител, которые синтезируются атипичными мононуклеарами.

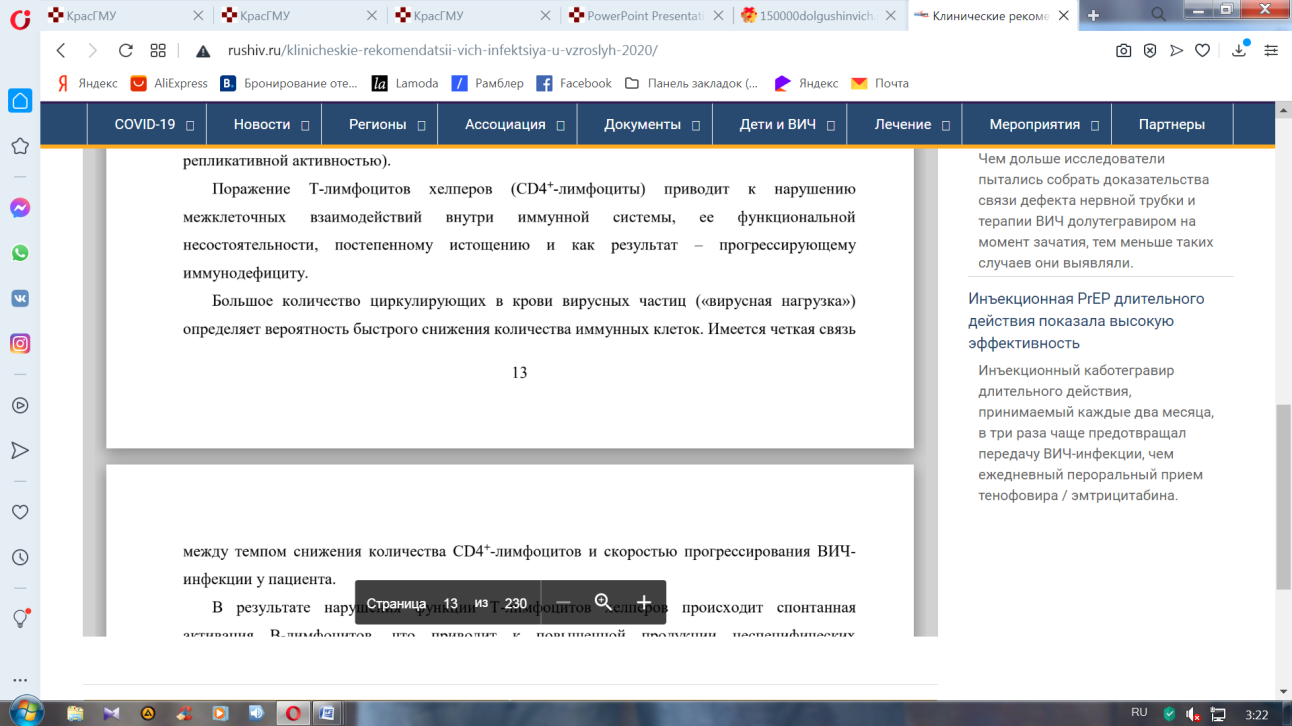
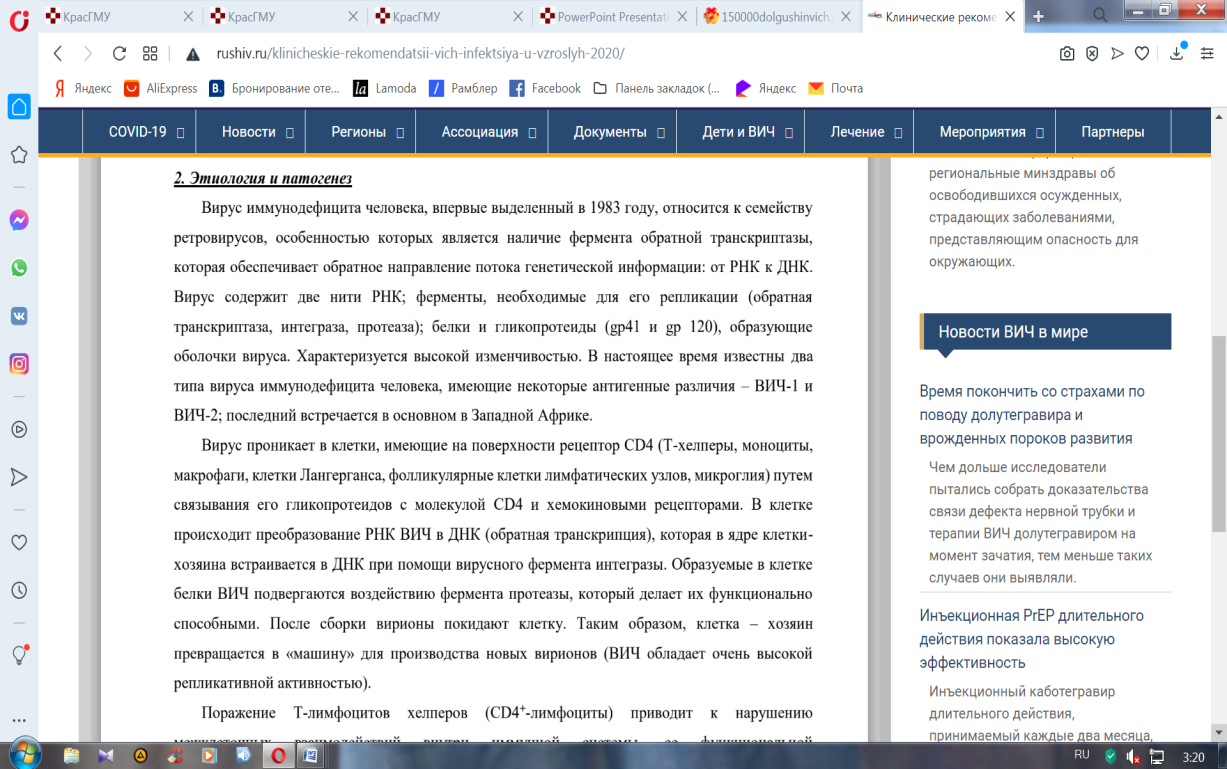
Нарушается как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Безудержная пролиферация инфицированных ВЭБ В-лимфоцитов ограничивается Т-лимфоцитами, количество которых, как и В-лимфоцитов, значительно возрастает в остром периоде инфекции, что проявляется обнаружением в периферической крови атипичных мононуклеаров ). При вторичном иммунодефиците (в частности, ВИЧ-инфекции) не происходит ограничения В-лимфоцитарной пролиферации, и это приводит к развитию В-клеточной лимфомы головного мозга. У лиц с нормальной иммунной системой вирусный антиген на поверхности В-лимфоцитов распознается и уничтожается Т-киллерами; увеличивается активность Т-супрессоров, которые тормозят пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов; образуются специфические цитотоксические клетки, распознающие инфицированные лимфоциты и уничтожающие их. В результате наступает клиническое выздоровление, но однажды проникший в организм человека ВЭБ персистирует там пожизненно.

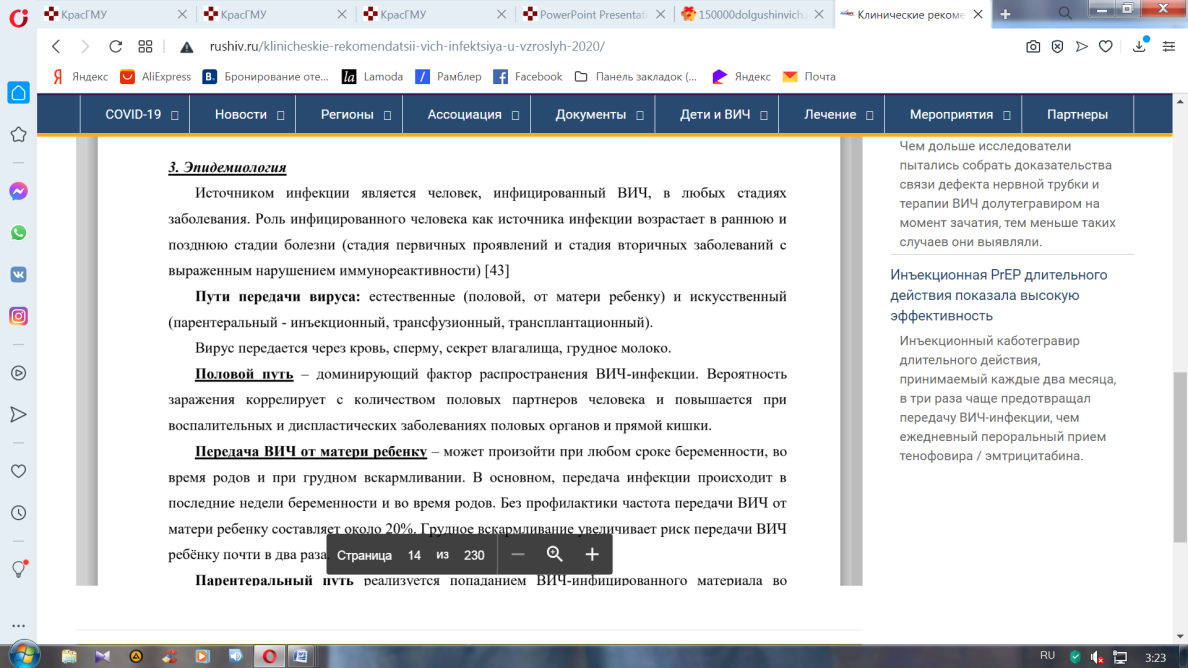
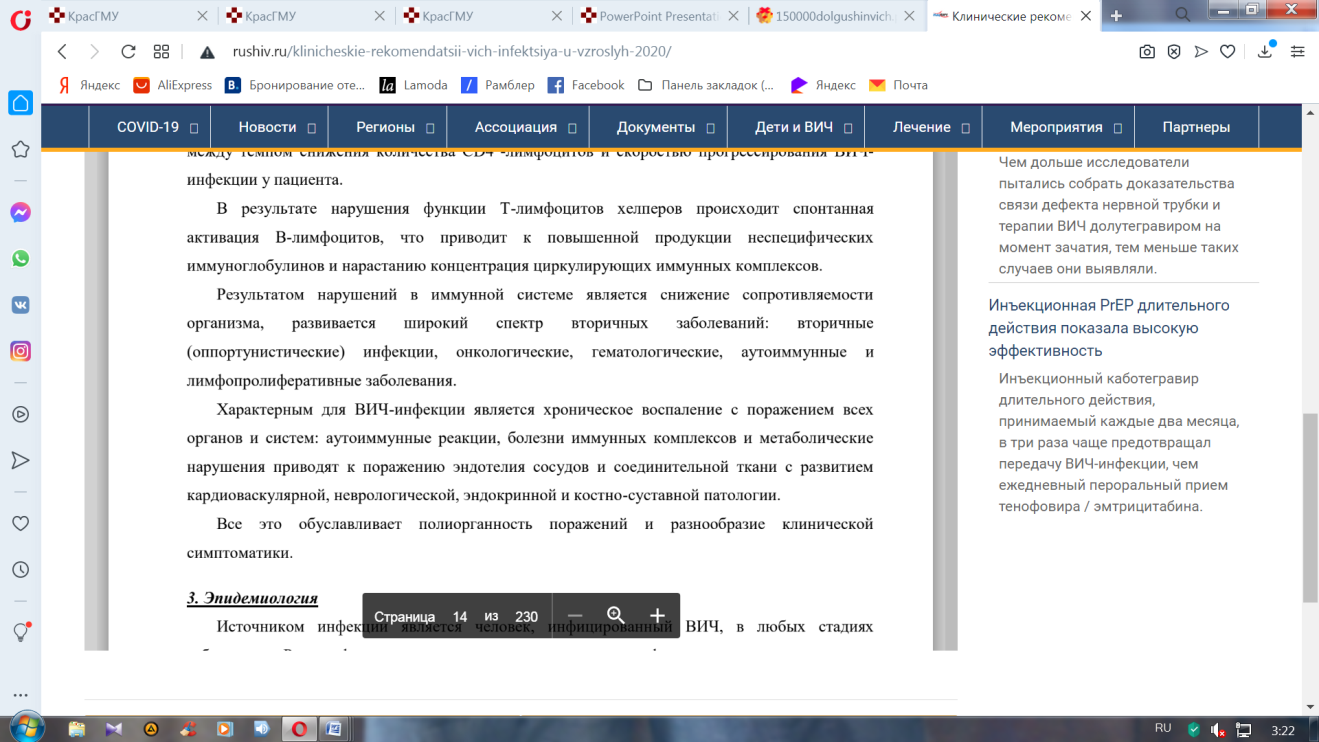
Иммунитет при инфекционном мононуклеозе стойкий, реинфекция приводит лишь к повышению титра антител. Клинически выраженных случаев повторных заболеваний не наблюдается. Невосприимчивость связана с антителами к ВЭБ. Инфекция имеет широкое распространение в виде бессимптомных и стертых форм, так как антитела к вирусу обнаруживаются у 50-80% взрослого населения. Длительное персистирование вируса в организме обусловливает возможность формирования хронического мононуклеоза и реактивации инфекции при ослаблении иммунитета. В патогенезе инфекционного мононуклеоза играет роль наслоение вторичной инфекции (стафилококковой, стрептококковой), особенно у больных с некротическими изменениями в зеве.

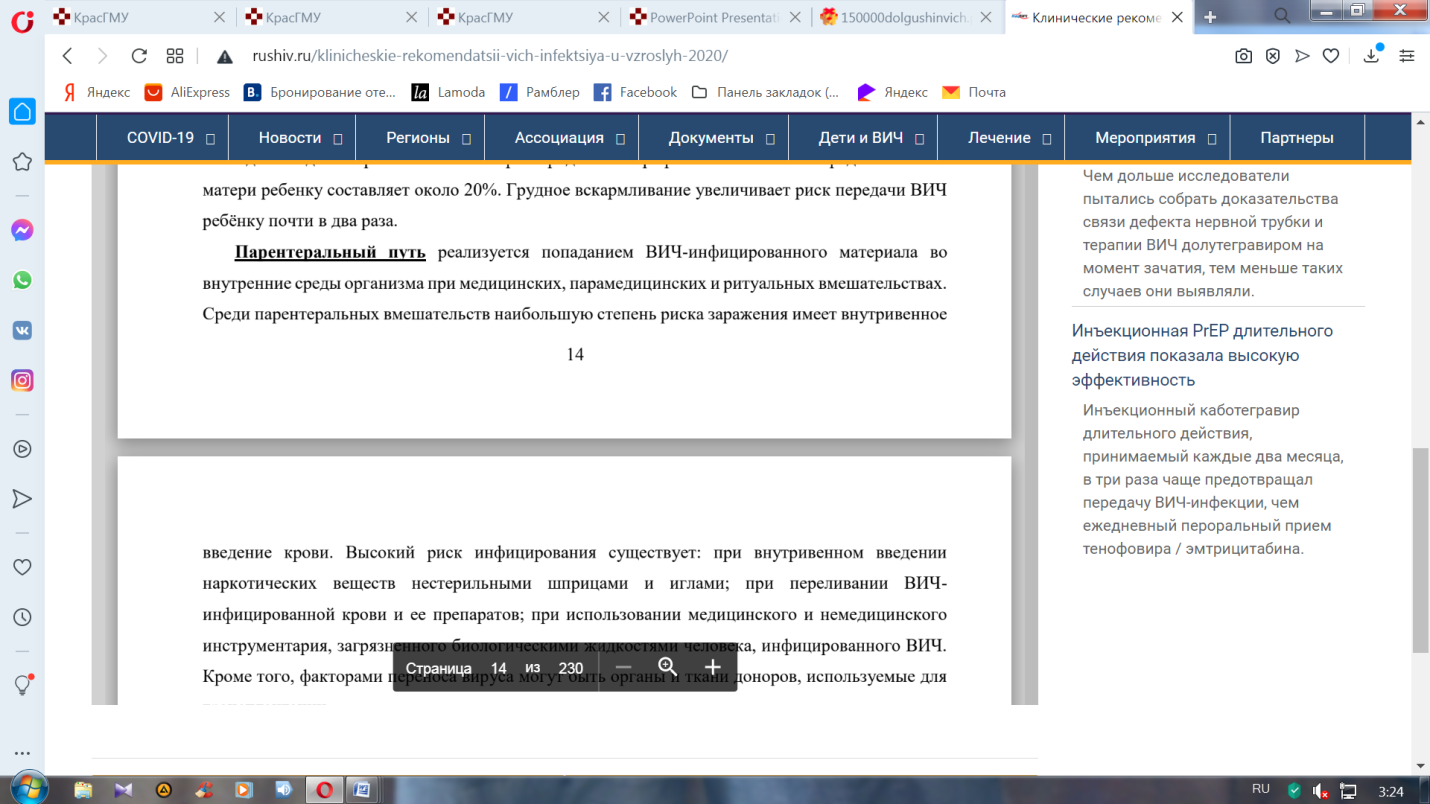
1. Этиология, эпидемиология и патогенез ВИЧ-инфекции

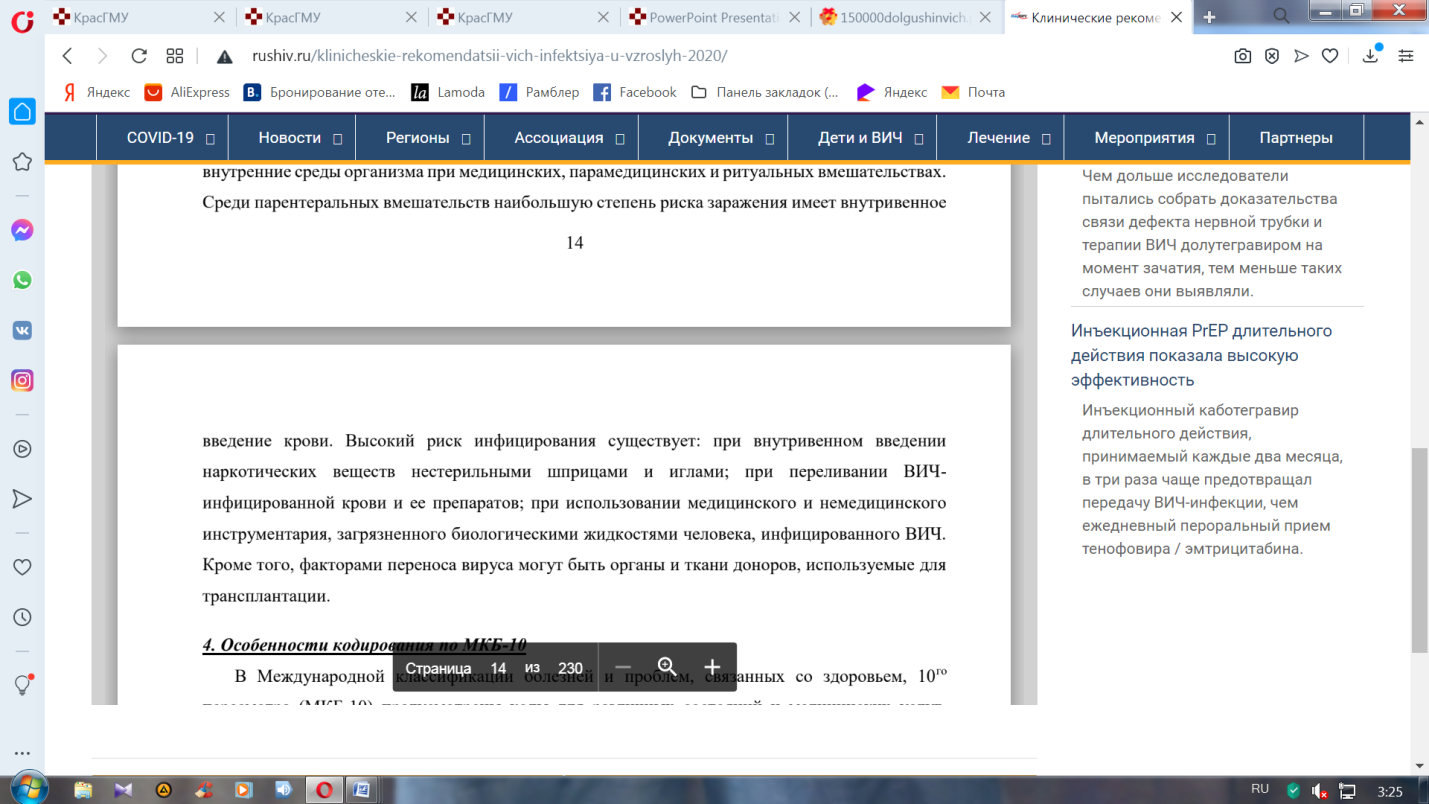
https://bodb.brkmed.ru/article/vich-infekciya-epidemiologiya-klinika-profilaktika/#:~:text=Этиология,-1%20и%20ВИЧ-2.

**https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=6853222b39482512bce61be0cb863cb0&cid=6&oid=422428**









1. Клиника, диагностика и лечение ВИЧ-инфекции

*Вич-инфекция – заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, длительное время персистирующего в лимфоцитах, макрофагах, нервных клетках и характеризующееся поражением иммунной системы, приводящим к развитию синдрома приобретенного иммунодефицита и смерти от вторичных инфекций*

*Классификация*

**Стадия инкубации** - от момента заражения до появления первых клинических проявлений острой инфекции и выработки антител. В этот период идет активное размножение ВИЧ, но клинических проявлений заболевания нет. Инкуб. Период от 2-х недель до 3-6-х месяцев, возможно до года.

*Острая фаза* часто проявляется острым мононуклеароподобным синдромом, напоминающим клинику инфекционного мононуклеоза.

*Основные признаки:*

- повышение температуры тела до 39 С (сохраняется от 1 до 3 недель)

- острый тонзиллит и фарингит (до 3-х недель)

- энантема и изъязвления на слизистой ротоглотки;

- миалгии, артралгии, головные боли;

- полиаденопатия, особенно увеличение шейных лимфоузлов;

- увеличение печени и селезенки;

Возможны краснухо- или кореподобные, герпетические высыпания на лице, туловище, конечностях, включая ладони и подошвы, петехиальные.

Тромбоцитопения.

респираторные расстройства:

- острое начало;

- повышение температуры от субфебрильных до высоких цифр, озноб;

- выраженные симптомы интоксикации (общая слабость, головная боль, миалгия, артралгия, анорексия);

- слизистая гиперемирована и слегка отечна;

- гиперемия миндалин и небольшое их увеличение;

- экссудативный фарингит

гастроинтестинальные расстройства:

- жидкий стул до 2-3 раз в сутки;

- стул кашицеобразный, с остатками непереваренной пищи;

- диарея может носить перемежающий характер;

- плохой аппетит, тошнота, реже рвота;

- боли в животе спастического характера;

- признаки интоксикации.

Проявления острой фазы возможны в виде: полиаденопатии, интерстициальной пневмонии, серозного менингита, тромбоцитопенической пурпуры, нефропатии.

***Лабораторная диагностика:***

Острый период:

Лейкоциты (норма)

Тромбоциты (ниже нормы)

СОЭ (норма или умеренное ускорение)

АсАТ, АлАТ (выше нормы)

Стихание острых явлений

Нормоцитоз

Атипичные мононуклеары

Уменьшение соотношения CD4/CD8 спустя 3-12 недель

**Стадия первичных проявлений** (А- бессимптомная, Б - острая без вторич.забол., В- острая с вторич. Заболеваниями)

начинается примерно через 6 недель после заражения и может проявляться мононуклеозоподобным синдромом с лихорадкой, ангиной, увеличением лимфоузлов, миалгией и сыпью.

**Субклиническая стадия-** (от 1 до 15-20 лет) – увеличение л/узлов не менее 3-х групп, может быть субфебрильная температура;

Для этой фазы характерна длительная латенция ВИЧинфекции. В этот период отмечается постоянное снижение уровня CD4 - лимфоцитов со скоростью 50-70 кл/мкл в год и истощение их популяции, способствует переходу болезни в стадию вторичных заболеваний

**Стадия вторичных заболеваний** (4А,4Б,4В – фазы прогрессирования, ремиссии) - (5-8 лет).

4-А – слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, потливость, плохой аппетит, потеря веса менее 10%. Без видимой причины могут возникать расстройства кишечника, неприятные ощущения в области живота, у женщин аменорея. Грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы

Фазы: Прогрессирование (спонтанное, после ранее проводимой противовирусной терапии, на фоне противовирусной терапии)

**Стадия терминальная (СПИД)**

4-Б – потеря веса более 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; туберкулез легких, повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай

Фазы: Прогрессирование (спонтанное, после ранее проводимой терапии, на фоне терапии).

Ремиссия (спонтанное, после ранее проводимой терапии, на фоне терапии).

**Клиническая диагностика ВИЧ-инфекции**

• Эпидемиологический анамнез: выделение групп риска (рискованное в отношении ВИЧ-инфекции поведение, включая характер сексуальной активности и употребление психоактивных веществ)

• Тщательный физикальный осмотр: акцент на ранние симптомы ВИЧ-инфекции (сыпь, кожно-слизистые изъязвления, лимфаденопатия).

• Получение информированного согласия на проведение лабораторного обследования с обязательным до-тестовым консультированием

ИФА (скрининговый)

ИФА (иммуно- блотинг)- gp41, gp 120

ПЦР, вирусная нагрузка

Иммунный статус (CD 4, CD 8)

*Лабораторная диагностика (Алгоритм двухэтапной диагностики)*

• Первый этап – скрининг суммарного спектра антител к ВИЧ методом иммунноферментного анализа (ИФА);

• Второй этап – проведение иммунного блоттинга (ИБ) - при получении не менее двух положительных результатов ИФА, как подтверждающего теста для обнаружения антител к гликопротеинам оболочки, белкам сердцевины и ферментам вируса. ИБ – «золотой стандарт» диагностики ВИЧ-инфекции

Лечение. цели терапии ВИЧ-инфекции - предотвратить или отсрочить развитие угрожающих жизни поражений и обеспечить более длительное сохранение качества жизни больного, а также с помощью рациональной терапии и профилактики вторичных заболеваний в сочетании с противоретровирусной терапией добиться ремиссии, восстановления качества жизни и его более длительного сохранения. Существуют показания для назначения противоретровирусной терапии. Показания и тактика определяются клинической стадией заболевания. Безусловным показанием к противоретровирусной терапии являются: острая ВИЧ-инфекция в клинически выраженной форме (2А) и наличие у больного клинических проявлений оппортунистических заболеваний (3А, 3Б, 3В) ВИЧ-инфекции. Больным с бессимптомной ВИЧ-инфекцией лечение предлагают, если число CD4-клеток составляет менее 500 в 1 мм3 или концентрация РНК ВИЧ превышает 20 000 (ПЦР) копий/мл. Если врач и больной приняли решение начать антиретровирусную терапию, то она должна быть агрессивной и обеспечивать максимальное подавление репликации вируса. Современные антиретровирусные препараты можно разделить на три группы.

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса (зидовудин, диданозин, зальцитабин, ставудин, ламивудин, абаковир).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ифавиренц, делавирдин, невирапин).
3. Ингибиторы протеазы вируса (индинавир, саквинавир, ритонавир, нельфинавир).