

Министерство здравоохранения РФ
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова
Институт клинической медицины им. Н.В.Склифосовского
Кафедра инфекционных болезней



ТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Учебное пособие
для студентов медицинских вузов,
обучающихся по специальностям
"лечебное дело", "педиатрия",
"медико-профилактическое дело",
"стоматология"

Москва, 2020

Трансмиссивные инфекции. Учебное пособие для студентов медицинских вузов.– М., 2020.– 184 стр.

Под редакцией:

заведующего кафедрой инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора *Е.В.Волчковой*.

Составители:

Малярия. Профессор *В.А.Малов*, профессор *К.Т.Умбетова*.

Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера. Доцент *М.И.Карманов*, доцент *Г.И.Анохина*, доцент *И.П.Нечаева*, доцент *А.Н.Горобченко*, к.м.н. *О.Ю.Шабалина*, доцент *Е.А.Немилюстива*.

Клещевые пятнистые лихорадки. Доцент *М.И.Карманов*, доцент *И.П.Нечаева*, доцент *А.Н.Горобченко*, доцент *Г.И.Анохина*, доцент *Е.А.Немилюстива*.

Иксодовые клещевые боррелиозы. Профессор *В.А.Малов*, доцент *А.Н.Горобченко*, доцент *Л.Н.Кокорева*.

Клещевой энцефалит. Доцент *А.Н.Горобченко*, доцент *И.П.Нечаева*, доцент *М.И.Карманов*, профессор *В.А.Малов*, доцент *Г.И.Анохина*.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальностям высшего профессионального образования: “лечебное дело”, “педиатрия”, “медико-профилактическое дело”, “стоматология”.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

© Кафедра инфекционных болезней
медико-профилактического факультета
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2020 г.

Настоящее учебное пособие посвящено наиболее актуальным для России трансмиссивным инфекциям, передаваемым различными видами насекомых и членистоногих. Представленные в данном сборнике нозологии далеко не полностью исчерпывают весь перечень трансмиссивных инфекций. Часть не вошедших в данное издание инфекций вполне обоснованно могут считаться трансмиссивными (туляремия, чума, сибирская язва), но поскольку преимущественно передаются другими путями, то и рассматриваются в других пособиях (“Зоонозные инфекции”).

Изложение материалов данного пособия направлено на формирование у будущих врачей, вне зависимости от их будущей специализации, навыков по диагностике широко распространённых трансмиссивных инфекций и их лечению.

Необходимость таких навыков обусловлена также и вероятностью госпитализации пациентов с трансмиссивными инфекциями в неинфекционные стационары или непрофильные отделения под маской различных (в том числе неинфекционных) состояний и заболеваний.

Составители настоящего пособия будут признательны за коррекцию возможных опечаток, обнаруженных при его изучении.



Малярия.

В результате изучения темы “Малярия” студент должен уметь:

I. Проводить сбор и анализ информации о состоянии здоровья больного:

- целенаправленно выявлять жалобы, собирать анамнез, эпиданамнез;
- производить осмотр и объективное обследование больного;
- выявлять ведущие симптомы и синдромы заболевания (синдром интоксикации, особенности лихорадки, гепатоспленомегалия, изменения кожных покровов, слизистых оболочек и др.);

- оценивать степень тяжести состояния больного;

- выявлять специфические осложнения малярии (церебральная форма малярии-*falciparum*, острая почечная и печеночная недостаточность, гемолитическая анемия);

- обосновывать план лабораторного обследования больного (толстая капля, мазок крови, биохимический и клинический анализы крови и другие) адекватно оценивать полученные результаты лабораторных анализов.

II. Владеть алгоритмом постановки клинического диагноза “малярия” и её специфических осложнений.

III. Уметь оказывать экстренную врачебную помощь при тяжёлом и осложненном течении малярии (парентеральное введение противомаларийных препаратов).

IV. Самостоятельно работать с учебной, справочной и научной литературой.

В результате изучения темы “Малярия” студент должен знать:

- сущность клинических симптомов и синдромов, осложнений, рецидивов малярии с позиций патогенеза болезни;

- формулировку диагноза в соответствии с требованиями МКБ-10;

- принципы диагностики, лечения и профилактики различных форм малярии с учетом особенностей этиологии, патогенеза (тканевая, эритроцитарная шизогония, образование половых форм возбудителя) и иммуногенеза болезни;

- показания к госпитализации и правила выписки больных малярией;

- правила диспансерного наблюдения и контрольного лабораторного обследования.

В настоящее время малярия является одной из серьезнейших проблем здравоохранения для более 100 стран Африки, Азии и Южной Америки, около половины населения Земли живут в условиях риска заражения малярией. Практически во всех странах Европы и Северной Америки

ежегодно регистрируют сотни завозных случаев малярии в год среди людей, прибывших из регионов, где она распространена, отмечен рост случаев, так называемой, “аэропортной” малярии. По данным ВОЗ, ежегодно в мире заболевает малярией 200-250 млн. человек, не менее 90% всех случаев малярии регистрируют в странах Африки, расположенных к югу от Сахары. Каждый год от малярии умирает от 1 до 2 млн. человек, в основном детей в возрасте до 5 лет. Социальные и экономические потери только в Африке оценивают в 2 миллиарда долларов США в год. С 1998 года под эгидой ВОЗ, Всемирного банка, ЮНИСЕФ реализуется научно-практическая программа (Roll Back Malaria Initiative) по контролю за малярией (в основном в развивающихся странах мира). Время действия программы рассчитано до 2010 года. Активно ведутся разработки по созданию эффективной противомаларийной вакцины, однако для этого потребуются как минимум ещё 10-15 лет. Поиск, разработка и совершенствование препаратов для лечения малярии является одной из приоритетных программ ВОЗ, различных фармацевтических компаний, научно-исследовательских институтов во всем мире. В последние годы в России в результате роста миграционных процессов, интенсивного развития международного туризма отмечено увеличение завоза малярии (преимущественно из стран ближнего зарубежья – Таджикистана, Azerbaijan и др.), а также числа случаев “местной” малярии.

Актуальность темы “Малярия” для врачей общего профиля видна из следующего примера.

Больной, 30 лет, поступил в приёмное отделение ЦКБ г. Тулы на 12 день болезни с жалобами на периодически повторяющиеся ознобы, высокую температуру, потливость, головную боль, слабость, сниженный аппетит. Заболел остро, температура с ознобом повысилась до 39,5°C и в течение первых 5 дней болезни имела ремитирующий характер, отмечались ознобы и потливость. В последующие дни приступы с повышением температуры, ознобом, жаром и потливостью повторялись регулярно через день. Принимал жаропонижающие препараты (без эффекта). Из анамнеза известно, что больной за 2 дня до начала болезни возвратился в Россию из служебной поездки в Индонезию, где находился в течение 14 дней. Химиопрофилактику малярии не проводил.

При поступлении температура 39°C, беспокоят головная боль, чувство жара, слабость. Общее состояние средней тяжести. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см, пальпируется увеличенная селезенка. Стул и диурез без патологии.

Анализ крови: Нв 110 г/л; эритроциты $3,1 \times 10^{12}/л$; лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$,

отмечается нейтропения, относительный лимфоцитоз; СОЭ 25 мм/час.

Как врач общего профиля Вы должны решить следующие вопросы:

1. Какое заболевание можно предполагать у больного?
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?
3. Какие лабораторные исследования необходимо назначить больному?
4. Решить вопрос о необходимости госпитализации больного, определить тактику терапевтических мероприятий.

На основании анализа приведенной выше истории болезни с учётом поставленных вопросов можно высказать следующие суждения:

1. Поскольку ведущими в клинической картине заболевания у данного больного являются приступы лихорадки, сопровождающиеся ознобами, жаром, потливостью (при снижении температуры) развитием гепатолиенального синдрома, в первую очередь следует подозревать малярию. Правильное чередование приступов лихорадки и апирексии (через день) с 6-го дня болезни, при относительно удовлетворительном состоянии в дни нормальной температуры (беспокоила только слабость), гепатолиенальный синдром, данные эпиданамнеза (нахождение в регионе, эндемичном по малярии), изменения в анализе крови (лейкопения, умеренная анемия, относительный лимфоцитоз, нейтропения) дают основание считать, что у больного имеет место малярия (скорее всего малярия-*vivax* или малярия-*ovale*, нельзя исключить и малярию-*falciparum*).

2. Дифференциальный диагноз следует проводить между заболеваниями с лихорадкой, ознобами, потливостью, гепатолиенальным синдромом: малярией, висцеральным лейшманиозом, бруцеллёзом, сепсисом и лимфогранулёматозом.

3. Для подтверждения диагноза малярии необходимо исследовать толстую каплю и мазок крови, окрашенные по Романовскому-Гимзе. При обнаружении малярийных плазмодиев определить их концентрацию в 1 мкл крови.

4. Больного необходимо госпитализировать в инфекционное отделение, где следует провести курс противомаларийного лечения и патогенетическую терапию.

Как видно из приведенного примера, подобная ситуация требует знания эпидемиологических аспектов, клинической картины малярии, принципов лабораторной диагностики, методов лечения, профилактики болезни и умения применить эти знания для решения задач, с которыми Вы можете встретиться в практике.

Подготовка к практическому занятию заключается в выполнении представленных в пособии заданий в соответствии с изложенной ниже программой.

Задание №1. Ознакомьтесь со структурой содержания темы “Малярия”. Подготовьтесь к занятию, используя материалы лекции и предложенную учебную литературу.

Структура содержания темы “Малярия”.

Определение.

Этиология. Виды малярийных плазмодий.

Эпидемиология. Механизмы передачи малярии. Источники инфекции. Необходимые условия для распространения малярии. Малярийный сезон. Восприимчивость. Устойчивость к малярии. Иммунитет.

Патогенез. Стадии развития малярийного паразита. Особенности тканевой (печёночной), эритроцитарной шизогонии и гаметоцитогонии при разных формах малярии. Гепатоспленомегалия. Патогенетические механизмы развития тяжёлых и осложнённых форм малярии-*falciparum*, гемолитической анемии при всех формах малярии, нефротического синдрома при малярии-*malariae*. Длительность инфекции, уровень паразитемии при разных формах малярии.

Клиника. Малярийный пароксизм. Особенности клиники разных форм малярии. Осложнения. Рецидивы.

Диагностика. Значение эпидемиологического анамнеза и клинического обследования больного. Микроскопия мазка и толстой капли крови. Гемограмма. Методы лабораторной экспресс-диагностики.

Дифференциальный диагноз. Дифференциально-диагностический поиск при малярии проводят в первую очередь с гриппом (ОРВИ), брюшным тифом, лептоспирозом, бруцеллёзом, висцеральным лейшманиозом, сепсисом, лимфогранулёматозом.

Лечение. Купирующая и радикальная терапия. Лечение тяжёлых форм малярии-*falciparum*.

Профилактика. Раннее выявление и изоляция больных. Профилактика заражения. Профилактика малярийного пароксизма.

Основные источники:

1. Лекция по теме “Малярия” для студентов ПМГМУ им. И.М.Сеченова.
2. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. “Инфекционные болезни и эпидемиология” (учебник для студентов лечебных факультетов медвузов). – М., “ГЭОТАР-медиа”, 1008 стр., 2012.
3. Шувалова Е.П. Учебник по инфекционным болезням. – 2016г.

Дополнительная и справочная литература:

1. Бронштейн А.М, Токмалаев А.К. Паразитарные болезни человека: протозои и гельминтозы. – М., РУДН, 2002.

2. Беляев А.Е., Лысенко А.Я. Малярия (Паразитология, иммунология, эпидемиология). – М., ЦИУ, 1992.

3. Попов А.Ф., Никифоров Н.Д., Мороков В.С., Бронштейн А.М. Лечение и профилактика малярии (методические рекомендации). – М., 2000.

Задание №2. Сверьте ваши представления об основных понятиях и положениях темы с приведенными в данном пособии.

Основные положения темы “Малярия”.

1. Определение.

Малярия – острое протозойное заболевание человека с трансмиссивным механизмом заражения, характеризующаяся выраженными симптомами интоксикации, циклическим течением с чередованием приступов лихорадки и периодов апирексии, увеличением селезенки и печени, развитием гемолитической анемии, рецидивами болезни.

2. Этиология.

Название болезни “малярия” фактически обобщает четыре отдельных протозойных заболевания, обусловленные, соответственно, четырьмя видами возбудителей.

Таксономия возбудителей малярии: подцарство *Protozoa*; тип *Apicomplexa*; род *Plasmodium*; подрод *Laverania* и подрод *Plasmodium*.

Возбудитель	Форма малярии (в соответствии с МКБ-10)
<i>Plasmodium (Laverania) falciparum</i>	Малярия, вызванная <i>Plasmodium falciparum</i> (малярия-falciparum)
<i>Plasmodium (Plasmodium) vivax</i>	Малярия, вызванная <i>Plasmodium vivax</i> (малярия-vivax)
<i>Plasmodium (Plasmodium) ovale</i>	Малярия, вызванная <i>Plasmodium ovale</i> (малярия-ovale)
<i>Plasmodium (Plasmodium) malariae</i>	Малярия, вызванная <i>Plasmodium malariae</i> (малярия-malariae)

В большинстве отечественных изданий (учебники, руководства, справочники) сохраняются прежние названия форм малярии: тропическая малярия (малярия-falciparum), трёхдневная малярия (малярия-vivax), овале-малярия (малярия-ovale) и четырёхдневная малярия (малярия-malariae).

Каждая из четырёх форм малярии отличается своими клиническими и эпидемиологическими особенностями. Важнейшее место занимает

малярия-*falciparum*, возбудитель которой относится к особому подроду (*Laverania*). Только малярия-*falciparum* может протекать злокачественно, приводя к летальному исходу. Это и наиболее распространенный вид заболевания, она составляет до 90% всех случаев малярии в мире.

3. Эпидемиология.

При малярии возможны различные механизмы передачи инфекции:

1. *Трансмиссивный* (при укусе комара). Этот механизм является основным, обеспечивающим существование плазмодиев как биологического вида. Источник инфекции – человек (больной или паразитоноситель), в крови которого имеются зрелые гаметоциты (мужские и женские половые клетки паразита). Переносчики малярии – только женские особи комаров рода *Anopheles*.

В желудке комара, куда вместе с кровью попадают мужские и женские гаметоциты, находящиеся внутри эритроцитов, происходит их дальнейшее созревание (после лизиса эритроцитов), слияние и многократное деление с образованием спорозоитов, которые накапливаются в слюнных железах комара. Бесполое формы паразита (трофозоиты, шизонты) попав в желудок комара погибают. Таким образом, в организме человека происходит бесполой путь развития паразитов (шизогония) с образованием и накоплением гаметоцитов; в организме комара – половой (спорогония), слияние мужских и женских гаметоцитов с дальнейшим образованием спорозоитов.

2. *Вертикальный механизм* передачи (от матери – плоду) или от матери – новорожденному (в процессе родов – парентеральный механизм). При вертикальной передаче плод редко заражается через плаценту. Чаще заражение происходит в родах при попадании в кровоток новорожденного некоторого количества материнской крови, в эритроцитах которой находятся бесполое формы паразита.

3. *Парентеральный механизм* заражения приводит к развитию, так называемой, “шизонтной” малярии. Реализуется при гемотрансфузиях или реже при нарушениях асептики при инъекциях (например, среди наркоманов, использующих один шприц). В случае заражения при переливании крови источником инфекции является донор – паразитоноситель, нередко с субпатентной паразитемией (количество паразитов ниже пяти в одном мкл крови). Поэтому в эндемичных по малярии регионах мира для контроля донорской крови необходимо использовать, наряду с паразитологическими методами (толстая капля и мазок крови), и серологические (иммунологические) методы лабораторной диагностики малярии (РНИФ, ИФА и другие). Учитывая то, что при парентеральном заражении обычно вводится немного паразитов (особенно

при инъекциях), инкубационный период может быть удлинён до 3 месяцев (при массивном заражении инкубационный период, наоборот, может быть и очень коротким – несколько дней), что важно знать при диагностике малярии у больных, перенесших оперативное лечение, наркоманов.

Для распространения малярии в определённом регионе (стране, крае, области) необходимы следующие условия:

1. *Источник инфекции* (больной малярией или паразитоноситель);
2. *Наличие эффективного переносчика* (комары рода *Anopheles*).

Восприимчивость к малярийным паразитам – главное качество конкретного вида комаров из рода *Anopheles*. Численность комаров рода *Anopheles* среди популяций других видов не столь высока, как немалярийных комаров, и они редко серьёзно беспокоят своими укусами. Однако и малочисленные виды при прочих благоприятных обстоятельствах (близость мест выплода комаров к жилищу людей) могут играть достаточно серьёзную роль. Более 60 видов комаров рода *Anopheles* (среди более 100 известных видов) могут служить эффективными переносчиками малярии;

3. *Благоприятные климатические условия* (среднесуточная температура воздуха выше 16°C и наличие мест для выплода комаров: водоёмы, резервуары для воды, ирригационные сооружения и др.). Минимальная среднесуточная температура воздуха необходимая для развития в организме комара *Pl. vivax* – 16°C, *Pl. falciparum* – 18°C, при более низкой температуре спорогония не происходит. Продолжительность спорогонии тем меньше, чем выше температура (до определённого уровня, т.к. среднесуточная температура 30°C и выше неблагоприятна для спорогонии). При оптимальной среднесуточной температуре (25-26°C) спорогония *Pl. vivax* занимает 8-9 дней, *Pl. falciparum* – 10-11 дней.

Весь ареал распространения малярии на Земном шаре (между 45°N и 40°S до 60°N и 45°S в разные годы) занимает малярия-*vivax*. Ареал малярии-*falciparum* и малярии-*malariae* несколько меньше вследствие необходимой более высокой температуры для эффективной спорогонии, ареал малярии-*ovale* располагается в двух не связанных территориально между собой регионах: тропическая Африка и государства западной части Тихого океана (Индонезия, Вьетнам, Филиппины, Новая Гвинея и др.). В горных странах очаги малярии сформировались до высот 1000 м в зоне умеренного климата и до 1500-2500 м в зоне субтропиков и тропиков, причем на больших высотах (1000-1500 м и выше) встречаются очаги только малярии-*vivax*.

Малярия отличается выраженной сезонностью. В условиях умеренного и субтропического климата малярийный сезон делится на периоды: эффективной заражаемости комаров, передачи инфекции и массовых

проявлений заболевания. Начало периода эффективной заражаемости комаров (при наличии источника инфекции – больных, паразитоносителей) совпадает с моментом устойчивого повышения среднесуточной температуры до 16°C. Начало периода передачи связано с завершением спорогонии в организме комара, что зависит от конкретных среднесуточных температур данного года. В Московском регионе период передачи малярии-*vivax* может достигать 1,5-2 месяцев и более, до первых осенних заморозков. Границы периода массовых проявлений менее определены. В очагах, где передается только трехдневная малярия, массовая заболеваемость начинается задолго до начала периода передачи. Возникающие случаи представляют собой первичные проявления малярии-*vivax* с длительной инкубацией (3-10 мес.) за счет заражения в прошлом сезоне и сохранения в печени гипнозоитов (без первичных проявлений с короткой инкубацией), а также отдаленные экзоэритроцитарные рецидивы (после серии приступов малярии с короткой инкубацией в прошлом сезоне, без адекватной противорецидивной терапии).

Восприимчивость к малярии всеобщая. Исход заражения и клиническое течение болезни определяются индивидуальным иммунологическим статусом, в частности активностью факторов неспецифической врожденной резистентности, напряженностью постинфекционного иммунитета, а для новорожденных – уровнем специфических антител класса G, полученных от матери. Исключение составляют коренные жители Западной Африки, Новой Гвинеи в большинстве своем невосприимчивые к заражению *Pl.vivax*, что связано с генетически детерминированным отсутствием у них эритроцитарных изоангигенов группы Даффи, выполняющих функцию рецепторов для мерозоитов *Pl.vivax*. Соответственно в этом регионе значительно реже, чем в других регионах тропической Африки, наблюдаются случаи заражения малярией-*vivax*.

Относительной устойчивостью к заражению всеми формами малярии обладают люди, являющиеся носителями аномального гемоглобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия, носительство гемоглобина E, C и др.) или имеющие дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. При заражении малярией они болеют легко, численность паразитов в крови сохраняется на сравнительно низком уровне, случаи злокачественного течения практически отсутствуют. С другой стороны, у людей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возникает риск развития острого гемолиза при использовании ряда противомаларийных препаратов (примахин, хинин и др.).

Также определённой устойчивостью к заражению всеми формами

малярии обладают новорожденные. Это обусловлено: 1. наличием пассивного иммунитета за счёт антител, получаемых новорожденным от гипериммунной матери (в очагах с высоким уровнем заболеваемости малярией); 2. поддержанием специфического иммунитета после рождения за счет антител, получаемых новорожденным с грудным молоком; 3. наличием у новорожденного фетального гемоглобина, малоприспособленного для питания малярийного паразита.

После первых 3-х месяцев жизни у новорожденных значительно возрастает риск развития тяжёлых, злокачественных форм малярии-*falciparum* (смена эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин на эритроциты, содержащие нормальный гемоглобин; перевод на смешанное питание – поступление в пищу парааминобензойной кислоты, необходимой для развития паразита, которая отсутствует в материнском молоке).

Иммунитет при малярии – нестерильный, видо- и штаммоспецифичный, нестойкий и непродолжительный. Для поддержания защитного уровня антител необходима постоянная антигенная стимуляция в виде повторных заражений малярией. Иммунитет к *Pl.malariae* и *Pl.vivax* устанавливается раньше и поддерживается дольше, чем к *Pl.falciparum*. Противомаларийный иммунитет включает клеточный и гуморальный ответы. Началом иммунных процессов, которые стимулируют синтез антител, является фагоцитирование малярийных паразитов макрофагами. Это проявляется гиперплазией гистиофагоцитарной системы селезенки, печени, костного мозга.

4. Патогенез.

Жизненный цикл всех возбудителей малярии включает двух хозяев: человека (*шизогония* – бесполой цикл развития) и комаров рода *Anopheles* (*спорогония* – половой цикл развития).

Традиционно в цикле шизогонии у всех видов малярийных паразитов выделяют три стадии: **экзоэритроцитарную шизогонию** (ЭЭШ), **эритроцитарную шизогонию** (ЭШ) и **гаметоцитогонию**. Кроме этого, в жизненных циклах *Pl.vivax* и *Pl.ovale* выделяют отдельную стадию – **спячку** вследствие возможного внедрения в организм человека при укусе комара морфологически неоднородной группы спорозоитов – *тахиспорозоитов* и *брадиспорозоитов* или только брадиспорозоитов. В этих случаях брадиспорозоиты (гипнозоиты) длительно сохраняются в гепатоцитах в неактивном состоянии до начала ЭЭШ.

Экзоэритроцитарная шизогония. Внедрённые со слюной комара в организм человека спорозоиты очень быстро (в течение 15-30 минут) с кровотоком попадают в печень, где активно проникают в гепатоциты не повреждая их. Спорозоиты *Pl.falciparum*, *Pl.malariae* и тахиспорозоиты *Pl.vivax* и *Pl.ovale* немедленно начинают ЭЭШ с образованием большого

количества экзоэритроцитарных мерозоитов (до 40000 из одного спорозоита при малярии-*falciparum*). Гепатоциты разрушаются и мерозоиты снова попадают в кровоток с последующим быстрым (в течение 15-30 минут) внедрением в эритроциты. Длительность ЭШ при малярии-*falciparum* обычно – 6 дней, при малярии-*vivax* – 8 дней, при малярии-*ovale* – 9 дней, при малярии-*malariae* – 15 дней.

Стадия спячки. При малярии-*vivax* и малярии-*ovale* брадиспорозоиты, внедрившиеся в гепатоциты превращаются в неактивные формы – *гипнозоиты*, которые могут оставаться без деления в течение нескольких месяцев или даже лет до последующей реактивации (деление и образование мерозоитов). Таким образом, с гипнозоитами связаны характерные только для этих форм малярии длительная инкубации (до 8-12 месяцев и более) и развитие отдаленных экзоэритроцитарных рецидивов.

Эритроцитарная шизогония. После внедрения мерозоитов в эритроциты малярийные паразиты многократно (циклически) последовательно проходят стадии: *трофозоита* (питающаяся, одноядерная клетка), *шизонта* (делящаяся многоядерная клетка) и *морулы* (сформировавшиеся паразиты, находящиеся внутри эритроцита). В последующем, после разрушения эритроцитов, в плазму крови попадают *мерозоиты*. Наибольшее количество дочерних мерозоитов образуется при малярии-*falciparum* – до 40 в одном эритроците. Стадия ЭШ идет строго определенное время: 48 часов – при малярии-*falciparum*, малярии-*vivax* и малярии-*ovale* и 72 часа при малярии-*malariae*.

Особенности цикла ЭШ и основные патогенетические механизмы развития тяжелых и осложненных форм малярии-*falciparum*:

- скопление (секвестрация) инвазированных эритроцитов, содержащих взрослые трофозоиты (со стадии амебовидного трофозоита), шизонты в сосудах внутренних органов, преимущественно головного мозга, а также почек, печени, кишечника, костного мозга, плаценты и др.;
- формирование, так называемых, “розеток”, состоящих из инвазированных и непораженных эритроцитов;
- развитие нарушений микроциркуляции, гипоксии тканей, метаболического ацидоза (значительное накопление молочной кислоты);
- активация МФС (преимущественно Th-1 – иммунный ответ) с повышенным синтезом альфа-фактора некроза опухоли, гамма-интерферона, интерлейкина-1 и других цитокинов, повреждающих эндотелий сосудов и вызывающих адгезию эритроцитов к эндотелию кровеносных сосудов. В последние годы рассматривается особая роль повышенного синтеза оксида азота (NO) клетками эндотелия сосудов головного мозга в развитии церебральной формы малярии-*falciparum*.

Важным патофизиологическим механизмом в развитии тяжёлых форм малярии-*falciparum*, по сравнению с другими формами малярии, является *гипогликемия*, усугубляющая микроциркуляторные и метаболические нарушения у больных, особенно у детей и беременных. Гипогликемия при малярии-*falciparum* развивается вследствие снижения глюконеогенеза в печени, потребления глюкозы паразитами и стимуляции секреции инсулина. Гипогликемия также может быть следствием гиперинсулинемии после назначения хинина.

Как следствие длительной персистенции паразита (без адекватной терапии) при малярии-*malariae* возможно развитие *нефротического синдрома* в результате иммунного механизма (отложение иммунных комплексов, содержащих антигены паразита, на базальной мембране почечных клубочков).

Необходимо отметить, что основные клинические проявления всех форм малярии (интоксикация, увеличение печени и селезенки, анемия) связаны именно со стадией эритроцитарной шизогонии (многократное бесполое размножение паразитов в эритроцитах) и чем более высокое содержание паразитов у больного в одном мкл крови, определяемое при микроскопии толстой капли, тем обычно тяжелее протекает малярия. Поэтому при лабораторной диагностике малярии важно не только установить вид малярийного плазмодия, но и определить уровень паразитемии (в мкл крови). По максимальному уровню паразитемии формы малярии распределяются в порядке убывания: малярия-*falciparum* (до 100 тыс. в мкл и более) → малярия-*vivax* (до 20 тыс. в мкл., редко более) → малярия-*ovale* и малярия-*malariae* (до 10-15 тыс. в мкл.). При малярии-*falciparum*, протекающей с высоким уровнем паразитемии (100 тыс. в мкл и выше) значительно возрастает риск развития тяжёлых, фатальных осложнений, что определяет тактику интенсивной (парентеральной) противомаларийной терапии.

Возникновение лихорадочных пароксизмов при малярии обусловлено гемолизом эритроцитов, выходом мерозоитов в плазму, разрушением части из них (другая часть мерозоитов снова внедряется в эритроциты), активацией МФС и повышенным синтезом интерлейкина-1, 6, альфа-фактора некроза опухоли и других эндогенных пирогенов (провоспалительных цитокинов), оказывающих воздействие на центр терморегуляции гипоталамуса.

При наличии в крови одной генерации плазмодиев, с первых дней болезни возникают правильно чередующиеся пароксизмы. Часто при малярии-*falciparum* и малярии-*vivax* (в гиперэндемичных регионах с интенсивной передачей малярии) у неиммунных лиц наблюдается

инициальная (начальная) лихорадка, связанная с развитием в эритроцитах больных сразу нескольких поколений возбудителей с разным по времени окончанием цикла развития, что приводит к наслаиванию приступов, сглаживанию периода апирексии, искажению типичного пароксизма. В процессе развития болезни, нарастания факторов специфической и неспецифической защиты (к концу 1-й недели – на 2-й недели) часть поколений погибает и остается одна (две) ведущие поколения паразитов с развитием типичных пароксизмов через день (или каждый день).

Увеличение печени и селезенки при всех формах малярии связано с их значительным кровенаполнением, отеком, гиперплазией гистиофагоцитарной системы.

Малярия, как правило, всегда ведет к *гемолитической гипохромной анемии*, в патогенезе которой имеет значение ряд факторов:

- *внутрисосудистый гемолиз* инфицированных эритроцитов;
- *фагоцитоз клетками ретикулоэндотелия селезенки* как инфицированных, так и неинфицированных эритроцитов;
- *секвестрация* (накопление) эритроцитов, содержащих зрелые паразиты, в костном мозге, угнетение кроветворения;
- *иммунный механизм* (разрушение непораженных эритроцитов в результате адсорбции иммунных комплексов, содержащих С-3 фракцию комплемента, на мембране эритроцитов).

Стадия гаметоцитогонии является как бы ответвлением от стадии ЭШ. Часть мерозоитов (генетически детерминированный процесс) вместо того, чтобы после внедрения в эритроцит снова повторить бесполой цикл развития, превращаются в половые формы – гаметоциты (мужские и женские).

Особенности стадии гаметоцитогонии при малярии-*falciparum*:

- гаметоциты появляются в периферической крови не ранее 10-12 дня болезни;
- гаметоциты, накапливаясь в течение болезни, могут длительно циркулировать в кровотоке (до 4-6 недель и более).

При других формах малярии (*vivax*, *ovale*, *malariae*) гаметоциты могут определяться в периферической крови с первых дней болезни и быстро (в течение нескольких часов – дней) погибают.

5. Клиника.

Клиническое течение малярии зависит от состояния иммунитета больного и вида возбудителя. Необходимо отметить, что малярия-*vivax*, малярия-*ovale* и малярия-*malariae* протекают доброкачественно и почти никогда не приводят к летальному исходу, в то время как тропическая малярия при позднем или неадекватном лечении часто ведет к смерти

большого.

Основу клиники любой формы малярии составляет **малярийный пароксизм** (приступ), включающий последовательные фазы разной длительности: “озноб” (1-3 часа и более), “жар” (5-8 часов и более) и “пот”. Общая продолжительность малярийного пароксизма может колебаться от 6-8 часов до 12-14 часов и более.

Малярия-vivax и **малярия-ovale**. Выраженных различий в клинических проявлениях этих форм малярии не отмечается. Заболевание начинается после короткой (12-17 дней) или длительной (до 8-12 мес и более) инкубации. За несколько часов или одного-двух дней до возникновения лихорадки может отмечаться **продромальный период** (познабливание, субфебрилитет, недомогание, головная боль), который чаще наблюдается у неиммунных лиц. Может наблюдается период инициальной лихорадки с постоянно повышенной температурой неправильного типа продолжительностью от 2 до 6 дней и более. Следует подчеркнуть, что отсутствие типичных пароксизмов в этот период может быть причиной неправильного диагноза и поздней диагностики, особенно в сезон массовых вирусных респираторных заболеваний.

При сформировавшихся типичных **малярийных пароксизмах**, обычно приступы начинаются в первой половине дня с **озноба** и быстрого повышения температура тела до 39-40°C, а при последующих пароксизмах – до 41°C. Продолжительность этого периода от 15 мин до 2-3 ч. Озноб сменяется **жаром**. Кожа становится горячей, гиперемированной, некоторые больные в этот период возбуждены, возникает тахикардия, снижение АД, олигурия. Жар может сохраняться до 6 ч. В конце приступа температура начинает снижаться, жар сменяется **потоотделением**, степень которого различны. Продолжительность этой фазы 1-2 ч, после чего, как правило, больной на короткое время засыпает. Следующий пароксизм наступает через день. Через 3-5 дней от начала заболевания отмечаются гепато- и спленомегалия, через 10-14 дней – анемия, которые, как правило, выражены умеренно. Если больной не получает специфическую терапию, то приступы повторяются в течение 2-3 недель (и более), постепенно становясь более лёгкими, и затем самопроизвольно прекращаются.

У больных, не получавших специфическую терапию или при неадекватной терапии через 1-2 месяца после окончания серии малярийных пароксизмов могут развиваться **ранние рецидивы**, обусловленные активизацией эритроцитарной шизогонии, а через 6-8 месяцев (и более) – **отдаленные рецидивы** (экзоэритроцитарные). При рецидивах первые лихорадочные приступы наступают при более высоком

уровне паразитемии вследствие частичного развития иммунитета и повышения пирогенного порога. Серьёзным, но редким осложнением малярии-*vivax* является разрыв селезёнки, требующий немедленного хирургического лечения. Малярия-*ovale* обычно протекает легче, чем малярия-*vivax*, сопровождаясь более низкой паразитемией.

Малярия-*malariae*. Инкубационный период составляет от 3 до 6 нед. Начало болезни острое, сразу устанавливается строгая периодичность приступов – через 2 дня на 3-й. Пароксизмы начинаются обычно в полдень. Они отличаются наиболее длительным ознобом по сравнению с другими формами малярии. Общая длительность пароксизма также значительная и в среднем составляет 13 часов. Анемия, сплено- и гепатомегалия развиваются медленно и выявляются не ранее чем через 1,5-2 недели от начала заболевания. При отсутствии лечения клинические проявления малярии-*malariae* купируются самостоятельно через 8-14 приступов. Обычно бывает 1-3 рецидива, которые возникают после коротких (14 - 53 дня) ремиссий. Однако эритроцитарная шизогония на очень низком уровне может продолжаться в течение многих лет. Вследствие длительного сохранения в крови возбудителей малярии-*malariae* при отсутствии клинических проявлений болезни передача инфекции может произойти при переливании свежей крови, а также при использовании инфицированных паразитами игл и шприцев. Малярия-*malariae* обычно протекает доброкачественно. Однако в эндемичных зонах Африки отмечается прямая корреляция между частотой развития этой формой малярии и нефротического синдрома, преимущественно у детей. Прогноз в таких случаях, как правило, плохой.

Малярия-*falciparum* – наиболее тяжелая форма малярии. Поскольку заболевание уже в первые дни может принять опасное для жизни течение, необходимо максимально раннее выявление и лечение этой формы малярии. Инкубационный период составляет 7-16 дней. Продромальный период отмечается обычно у неиммунных лиц и проявляется головной болью, миалгиями, познабливанием, тошнотой, диареей. Длительность продормального периода – от нескольких часов до нескольких дней. У больных, впервые заразившихся малярией-*falciparum*, обычно наблюдается инициальная лихорадка. Через несколько дней (1-2 недель) после начала лихорадочного периода начинаются пароксизмы. Особенностью пароксизмов при малярии-*falciparum* являются частое отсутствие озноба. Температура быстро достигает 39-41°C и держится 12-24 часов, иногда 36 часов. Часто отмечают полиморфизм температурных кривых: от типичных пароксизмов через день до ежедневных и даже наступающих дважды в день приступов. Возможна постоянная лихорадка.

При длительных ежедневных приступах вместо апиреksии наблюдается субфебрильная температура. Увеличение печени и селезенки отмечается обычно через 3-4 дня. На 1-2 неделе болезни возможно появление желтухи и гиперферментемии (увеличение АСТ и АЛТ). Подобная клиническая картина наблюдается при обычном течении малярии-*falciparum*, однако опасность этой формы заключается в том, что при поздней диагностике и неадекватном лечении она может принять злокачественное (фатальное) течение.

Осложнения малярии: церебральная форма, гемолитическая анемия, инфекционно-токсический шок (алгид), гемоглобинурийная лихорадка (острый гемолиз), нефротический синдром, острая почечная недостаточность, отёк лёгких (респираторный дистресс-синдром).

Церебральная форма – наиболее частое осложнение тяжёлого течения малярии-*falciparum*. В современных условиях церебральная форма развивается в 10% всех случаев малярии-*falciparum* в мире и 80% всех летальных исходов болезни связано именно с данным осложнением. Церебральная форма может развиваться с первых дней, но чаще регистрируется на 2-й неделе заболевания на фоне отсутствия специфической или неадекватно проводимой терапии. Летальный исход может развиваться в течение 1-2 суток. Различают стадии *энцефалопатии* I, II и III (сомноленция, сопор и кома). Длительность и выраженность каждой стадии могут варьировать, поэтому у ряда больных можно не заметить перехода из одной стадии в другую.

Энцефалопатия I характеризуется развитием возбуждения или апатии, спутанностью сознания и сонливостью, дезориентацией в месте и пространстве, значительным снижением всех реакций на болевые, тактильные и звуковые раздражители, возможно повышение сухожильных рефлексов.

Для энцефалопатия II характерно развитие сопора, кожные покровы бледные с землисто-желтоватым оттенком, возможна иктеричность склер, слизистых, наблюдается частое поверхностное дыхание, гипотензия, тахикардия, сухожильные рефлексы значительно повышены, судороги (тонические и клонические), появляются патологические рефлексы.

Энцефалопатия III – сознание отсутствует, больной не реагирует на внешние раздражители, сухожильные и брюшные рефлексы отсутствуют, зрачки чаще расширены, могут наблюдаться патологические рефлексы, менингеальные симптомы (ригидность мышц затылка, симптом Кернига и др.). Температура в период энцефалопатии I интермиттирующая, при энцефалопатии II или энцефалопатии III – неправильного типа или постоянная (40-41°C). В крови помимо большого количества кольцевидных

форм могут быть обнаружены паразиты и на других стадиях развития (взрослые трофозоиты, шизонты), что характерно для синдрома злокачественной малярии-*falciparum*. На высоте комы резко ускорена СОЭ, отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, выраженная гипохромная анемия.

Анемия при всех формах малярии характеризуется как гемолитическая, гипохромная. Степень анемии зависит от вида паразита, а также от интенсивности и длительности инфекции. Тяжесть малярии у коренных жителей тропических стран часто усугубляется дефицитом железа и фолиевой кислоты в пищевом рационе. Уже после первых приступов малярии развивается анемия, которая при тропической малярии более выражена, чем при других формах.

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) с развитием ДВС синдрома – осложнение характерное для малярии-*falciparum*, протекающей с высокой паразитемией. Характерно развитие острой надпочечниковой недостаточности. Течение ИТШ в условиях жаркого климата сопровождается гиповолемией.

Острая почечная недостаточность является самостоятельной формой злокачественной малярии-*falciparum*, но может сопутствовать и другим её осложнениям. Выраженные изменения в почках, иногда с некрозом канальцев, приводят к развитию олигурии и анурии. Моча низкой плотности, в осадке выраженная протеинурия, цилиндрурия, пиурия, микрогематурия. В крови повышается содержание азотистых шлаков.

Нефротический синдром – характерное осложнение малярии-*malariae* отличается медленным, неуклонно прогрессирующим течением, сопровождается отёками, артериальной гипертензией, протеинурией, развитием почечной недостаточности

Гемоглобинурийная лихорадка (острый гемолиз) при малярии-*falciparum* возникает в результате массивного спонтанного разрушения инвазированных и неинвазированных эритроцитов при высокой паразитемии вследствие резкого усиления активности ретикулоэндотелиальной системы и иммунопатологических реакций. Острый гемолиз может быть спровоцирован также назначением медикаментозных средств, прежде всего хинина и примахина. Главные симптомы гемоглобинурии – постоянно высокая лихорадка, сильная головная боль, появление мочи бурого или черного цвета, анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ. При гемоглобинурии возможно развитие почечной недостаточности, что может привести к смерти больного. В благоприятных случаях гемолиз прекращается в течение 2-5 дней.

Отёк лёгких – одно из тяжелейших осложнений малярии-*falciparum*,

часто ведущее к летальному исходу. Отёк лёгких развивается вследствие секвестрации эритроцитов в лёгочных капиллярах и повышения проницаемости последних. Причиной отёка лёгких также может быть введение больному избыточного количества жидкости.

Рецидивы малярии подразделяются:

1. По степени выраженности: клинические и паразитарные;
2. По времени наступления: ранние (до 2 мес.) и поздние (после 2 мес.);
3. По происхождению: эритроцитарные (все формы малярии) и экзоэритроцитарные (только при малярии-*vivax* и *ovale*).

Уровень паразитемии во время рецидива обычно ниже, чем при первичных проявлениях заболевания. В силу возросшего по ходу течения инфекции пирогенного порога, клинические проявления во время рецидива наступают обычно при более высокой паразитемии. Рецидивы обычно протекают доброкачественно с умеренно выраженным токсическим синдромом и правильным чередованием малярийных пароксизмов с начала рецидива, количество пароксизмов значительно меньше, чем при первичных проявлениях заболевания.

Длительность течения малярии с учетом развития рецидивов при однократном заражении и без адекватной этиотропной терапии:

Форма малярии	Продолжительность инфекции	
	Обычная	Максимальная
Малярия-<i>falciparum</i>	до 1 года	до 3 лет
Малярия-<i>malariae</i>	до 2-3 лет	возможно пожизненно
Малярия-<i>vivax</i> и <i>ovale</i>	до 1,5-2 лет	до 4-5 лет

6. Диагностика.

При диагностике малярии учитывают:

- острое начало болезни, выраженные симптомы интоксикации, циклическое течение с чередованием приступов лихорадки и периодов апиреksии, увеличение печени и селезенки, развитие прогрессирующей гемолитической анемии;

- данные эпидемиологического анамнеза (пребывание в местности неблагополучной по малярии, переливание крови, наркомания);

- данные лабораторных исследований:

Гемограмма: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, лимфоцитоз, увеличение СОЭ;

Микроскопия толстой капли крови (просмотр не менее 100 полей зрения

в случаях низкой паразитемии): нахождение плазмодиев и установление уровня паразитемии в одном мкл крови (100 полей зрения 0,2 мкл крови). Это необходимо: 1. Для выбора степени интенсивности проведения специфической противомаларийной терапии (при высоком уровне паразитемии у больных тропической малярией предпочтительно парентеральное введение препаратов); 2. Для контроля эффективности проводимой специфической терапии.

Степени паразитемии при малярии.

Степени паразитемии	Условное обозначение	Количество паразитов в полях зрения	Количество паразитов в 1 мкл крови
IV	+	1-10 в 100 полях	5-50
III	++	10-100 в 100 полях	50-500
II	+++	1-10 в 1 поле	500-5000
I	++++	Более 10 в 1 поле	Более 5000

Уровень паразитемии можно оценивать и при подсчете на 100 лейкоцитов в толстой капле крови (в данном случае для оценки количества паразитов в одном мкл необходимо знать и общее количество лейкоцитов в одном мкл у больного);

Микроскопия мазка крови для определения вида плазмодия. Окраску толстой капли и мазка крови проводят по методу Романовского-Гимзе.

В результате скопления инвазированных эритроцитов, содержащих взрослые трофозоиты, шизонты в сосудах внутренних органов, при исследовании препарата толстой капли при нетяжелой малярии-*falciparum* в эритроцитах определяются только молодые (юные) трофозоиты на стадии кольца. Появление в периферической крови инвазированных эритроцитов, содержащих взрослые стадии развития паразита (взрослые или амебовидные трофозоиты, шизонты) является неблагоприятным лабораторным признаком, указывающим на тяжелое (осложнённое) течение малярии-*falciparum*.

У лиц впервые контактировавших (неиммунных) с данной инфекцией, детей младшего возраста первые приступы могут протекать при очень низкой паразитемии, иногда не выявляемой при микроскопии, с этим связана необходимость проведения повторного исследования крови (толстая капля) через 12 часов, но не позднее чем через 24 часа.

Вспомогательные методы (*экспресс-диагностика*):

Серологические (определение специфических антител) - РНИФ, ИФА, РНГА (используют при отрицательном результате микроскопии крови для обследования доноров или уточнения диагноза);

Биохимические (или иммуноферментные):

- (histidine rich protein-2 – HRP-2); ParaSight F (dipstick test) – производство США или ICT-тест – производство Австралии (для определения *Pl.vivax* и *Pl.falciparum*);

- определение специфической паразитарной лактат дегидрогеназы (*Plasmodium associated lactate dehydrogenase* – pLDH) в ИФА ;

ПЦР- диагностика (определение в крови ДНК малярийных плазмодиев);

Обязательно проведение общего анализа мочи, биохимических анализов крови. При необходимости проводят дополнительные исследования (рентгенография легких, УЗИ брюшной полости и другие).

В эндемичных очагах нередко диагностируют смешанные формы малярии – одновременное заражение двумя-тремя видами паразитов (Малярия-*falciparum* и *vivax*; Малярия-*falciparum*, *vivax* и *malariae* и др.).

7. Дифференциальный диагноз.

Дифференциально-диагностический поиск при малярии проводят в зависимости от остроты клинических проявлений болезни и её длительности. В первую очередь, малярию дифференцируют от заболеваний, протекающих с длительной лихорадкой, увеличением печени, селезенки, анемией.

Грипп.

В первые 5 суток с момента заболевания частым диагнозом при малярии является грипп (или другие ОРВИ).

Критерии: соответствующие данные анамнеза (неблагоприятная эпидемическая обстановка по гриппу), острейшее начало, резко выраженные симптомы интоксикации (сильная головная боль, слабость, разбитость, светобоязнь), умеренная гиперемия лица, боль при движениях глаз, носовые кровотечения и другие геморрагические проявления, гиперемия (зернистость) зева, заложенность носа, першение в горле, сухой болезненный кашель. Печень и селезенка не увеличены.

Отсутствие малярийных паразитов при микроскопии препаратов крови.

Брюшной тиф (паратифы А и В).

Критерии: острое или постепенное начало болезни, выраженные симптомы интоксикации (интенсивная головная боль, нарушение сна, слабость, заторможенность, отсутствие аппетита), появление розеолезной сыпи на 8-10-й день болезни, относительная брадикардия, характерно

обложенный язык, часто метеоризм, вздутие живота, при пальпации урчание в правой подвздошной области, увеличение печени, реже селезёнки. Возможность развития чаще на 2-3-й неделях болезни кишечного кровотечения, перитонита.

Диагноз подтверждается проведением серологических, иммунологических (РПГА, ИФА, реакция коаггутинации) и бактериологических (посев крови, кала, мочи) исследований.

Бруцеллёз.

Критерии: острое или постепенное начало, волнообразная (неправильная) лихорадка, умеренно выражены или отсутствуют симптомы общей интоксикации при высокой лихорадке, ночные профузные поты, увеличение печени, селезёнки, часто генерализованная лимфоаденопатия, комбинированное поражение органов и систем: опорно-двигательного аппарата, урогенительной, нервной систем и других. Данные эпиданамнеза (употребление молочных продуктов – сырое молоко, брынза; профессиональное заболевание – пастухи, ветеринары, животноводы).

При исследовании крови можно наблюдать умеренную гипохромную анемию, лейкопению, относительный лимфо-моноцитоз, нормальную или несколько ускоренную СОЭ.

Диагноз подтверждают при проведении специфических серологических реакций: Райта (в первую очередь) и Хеддльсона, РПГА, РСК, а также пробы Бюрне.

Сепсис.

Критерии: наличие входных ворот инфекции, септического очага (часто пневмония, пиелонефрит и др.), гектическая температура, резкая потливость, чередующаяся с ознобом, часто выражен геморрагический синдром (ДВС-синдром), значительное увеличение селезёнки (не плотной консистенции), менее значительно увеличена печень, наблюдается лимфоаденопатия.

В крови – нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ.

Для подтверждения диагноза необходимо комплексное обследование с обязательным выделением возбудителя из крови.

Лептоспироз.

Критерии: острое начало, выраженные симптомы интоксикации (головная боль, слабость, сниженный аппетит), часто беспокоят боли в мышцах (в первую очередь – икроножных), гиперемия лица, инъекция сосудов склер, энантема на мягком нёбе. С 5-7 дня болезни увеличение печени (более

значительно, чем селезёнки). Характерно поражение почек с тенденцией к развитию острой почечной недостаточности, геморрагический синдром (ДВС-синдром), развитие гепатита. Возможно развитие менингита.

В периферической крови: нейтрофильный лейкоцитоз, значительно увеличена СОЭ.

Данные эпиданамнеза: контакты с животными, купание в природных водоёмах, употребление инфицированных продуктов.

Для подтверждения диагноза необходимо проведение серологических исследований (РАЛ лептоспир, РСК).

Бактериологические методы малоинформативны.

Висцеральный лейшманиоз.

Критерии: постепенное начало, характерно наличие первичного аффекта на месте укуса москита, длительная неправильная лихорадка, увеличение периферических и висцеральных лимфоузлов, истощение, диарея, гемолитическая анемия, значительное увеличение селезёнки, печени.

В периферической крови – резко выраженная лейкопения, агранулоцитоз, увеличение СОЭ.

Данные эпиданамнеза – нахождение в неблагополучном регионе.

Обнаружение лейшманий при микроскопии материала, взятого при пункции костного мозга, лимфатических узлов.

Серологические исследования (РСК, ИФА), биологическая проба.

Лимфогранулёматоз.

Критерии: длительная лихорадка неправильного типа, часто удовлетворительное самочувствие при значительно повышенной температуре, увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов, увеличение селезёнки (печень может быть не увеличена), могут быть ознобы, поты, кожный зуд.

В периферической крови – лимфопения, нейтрофилёз, увеличена СОЭ.

Гистологическое исследование пунктата увеличенных лимфоузлов (обнаружение клеток Березовского-Штернберга, нарушение структуры узла).

В тропических странах Южной Америки, Африки, Юго-Восточной Азии, Индии проводится дифференциальный диагноз малярии с геморрагическими вирусными лихорадками (жёлтая лихорадка, лихорадка денге).

При церебральной форме малярии-*falciparum* необходимо проводить

дифференциальный диагноз с энцефалопатиями (комой), развивающимися при декомпенсированном сахарном диабете, печеночной и почечной недостаточности, а также отёком-набуханием головного мозга при менингите или менингоэнцефалите бактериальной или вирусной этиологии.

8. Лечение.

Больных малярией госпитализируют в инфекционные больницы (отделения). В тропических странах (с высоким уровнем заболеваемости), в основном, госпитализации подлежат больные малярией только по клиническим показаниям (тяжелое, осложнённое течение), беременные и дети.

Лечение больных малярией подразделяется на купирование клинических проявлений (купирующая терапия – назначение гематошизотропных препаратов) и радикальную терапию (при малярии-*vivax* и *ovale* – воздействие на гипнозоиты; при малярии-*falciparum* – на гаметоциты). Все противомаларийные препараты по механизму действия можно разделить на 3 группы: гематошизотропные, гистошизотропные и гамотропные. Препаратов воздействующих непосредственно на спорозоиты, попавшие в кровоток при укусе комара, не существует, поэтому исключить заражение человека малярией при использовании химиотерапии невозможно.

Форма малярии	Препараты по типу действия		
	Купирующая терапия	Радикальная терапия	
	Гематошизотропные	Гистошизотропные	Гамотропные
Малярия- <i>falciparum</i>	+	-	+
Малярия- <i>vivax</i>	+	+	-
Малярия- <i>ovale</i>	+	+	-
Малярия- <i>malariae</i>	+	-	-

I. **Купирующая терапия** неосложнённой (нетяжёлой) малярии:

А. Малярия-*vivax*, малярия-*ovale*, малярия-*malariae*:

Хлорохин (Chloroquine diphosphate): I день – 1,0 г (0,6 г основания) через 6 часов – 0,5 г (0,3 г основания), II-й и III-й день – по 0,5 г (0,3 г основания).

Б. Малярия-*falciparum*: Учитывая высокую резистентность *Pl.falciparum* к

хлорохину, в настоящее время для лечения малярии-*falciparum* используют следующие препараты:

Название препарата	Доза	Курс лечения
Mefloquine (Lariam)	250 mg	По 2 табл. х 3 раза с интервалами в 6 часов – 1 день
Halofantrine (Halfan)	250 mg	По 1 табл. х 3 раза через 6 часов – 1 день
Atovaquone-proguanil (Malarone)	250 mg + 100 mg	4 табл. в день - 3 дня
Artesunate	50 mg	Курс- 7 дней; 1-й день - 200 mg, затем 100 mg в день в 2 приёма; или в свечах Rectocap;
Artesunate и Mefloquine	50 mg 250 mg	100 mg в день – 3 дня 1250-1500 mg – 1 день
Co-artemether (Riamet)	20 mg artemether + 120mg lumefantrine	6 доз по 4 табл. в течение 60 часов (4 табл. х 2 раза в день; 3 дня)
Quinine и doxycycline	300mg quinine и 100 mg doxycycline	Quinine 2 табл. х 3 раза в день (10 дней) и дохусуcline 1 табл. х 1 раз в день (7 дней)
Pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar)	25mg + 500 mg	3 табл. одномоментно – 1 день
Quinine и Fansidar	300 mg quinine и Pyrimethamine-sulfadoxine (25mg + 500 mg)	Quinine 2 табл. х 3 раза в день в течение 10 дней, и однократно – 3 табл. Fansidar

Имеются данные клинических испытаний по эффективному использованию в комбинированной терапии больных с неосложнённой малярии-*falciparum* азитромицина и клиндамицина. В последние годы отмечается растущая устойчивость (особенно в регионах неблагоприятных по малярии-*falciparum*) *Pl.falciparum* к фансидару и другим химиопрепаратам. Имеются отдельные сообщения об устойчивости *Pl.vivax* (регион Индокитая) к хлорохину – в этом случае следует использовать мефлохин или другие препараты по схеме лечения неосложненной малярии. В процессе лечения больного необходимо контролировать уровень паразитемии, при отсутствии его существенного снижения через 2 дня (48 час.) от начала терапии следует заменить противомаларийный на

специфический препарат другой группы.

Эффективность лечения оценивают по трем градациям: ранняя неэффективность (РН), поздняя неэффективность (ПН) и эффективное лечение.

Оценка эффективности лечения малярии (ВОЗ, 1996 год).

Ранняя неэффективность (РН)	Ухудшение состояния или сохранение клинических признаков малярии в присутствии паразитемии в течение первых 3-х дней с начала специфической терапии
Поздняя неэффективность (ПН)	Вновь появление характерных клинических признаков малярии (в том числе и развитие тяжелого состояния) в присутствии паразитемии с 4-го по 14-й день с момента начала специфической терапии
Эффективность лечения	Отсутствие паразитемии после 14 дней с момента начала специфической терапии при отсутствии РН и ПН критериев

После приёма противомаларийного препарата у больного может быть рвота (особенно у детей). Необходимо помнить, что если рвота возникла менее чем через 30 минут после приёма препарата, то следует повторно принять ту же дозу, через 30-60 минут – половину используемой дозы препарата.

II. **Радикальная терапия.** Радикальную терапию проводят одновременно с купирующей или после неё.

1. Для профилактики экзозритроцитарных рецидивов малярии-*vivax* и малярии-*ovale* с целью воздействия на гиптозоиты назначают примахин (Primaquine) по 45 мг (27 мг основания) в день (3 табл.) – курс 14 дней или 6 табл. – 1 раз в неделю – 6-8 недель (при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы). Проходит клиническое испытание препарат тафенохин (Tafenoquine) – аналог примахина, но с более высокой клинической эффективностью и меньшей частотой побочных реакций.

2. Для исключения передачи малярии-*falciparum* (путём воздействия на гаметоциты) используют примахин (Primaquine) по 45 мг (27 мг основания) в день (3 табл.) – 3 дня. Лечение проводится в регионах эндемичных по тропической малярии. При использовании в лечении фансидара, перенесшим малярию-*falciparum* больным примахин не назначают

вследствие эффективного воздействия пириметамин (Pyrimethamine), входящего в состав фансидара, на гаметоциты *Pl. falciparum*.

Лечение тяжёлой и (или) осложнённой малярии-*falciparum* проводят в отделениях интенсивной терапии, реанимации. При невозможности приёма препаратов перорально, назначают парентеральную терапию одним из указанных ниже препаратов:

Хинин дигидрохлорид (quinine dihydrochloride) – 10-20 мг/кг (до 2,0 г в сутки) в/венно в 500 мл 5% раствора глюкозы, медленно, 2-3 раза в сутки до выхода больного из тяжёлого состояния, затем одним из пероральных препаратов по схеме лечения неосложненной малярии-*falciparum*;

В современных условиях для лечения тяжёлых форм малярии-*falciparum* в некоторых странах используют новые препараты растительного происхождения: Artemether (Artemam) – в/мышечно по 160 мг в первый день, затем по 80 мг х 6 дней; Artesunate – в/мышечно (в/венно) по 50 мг х 2 раза в день 7 дней; Artemisinin – в/мышечно по 1200 мг 7 дней (в России данные препараты не сертифицированы);

Объём и длительность проводимой патогенетической терапии зависит от тяжести течения малярии, развития осложнений. Проводят дезинтоксикационную терапию, коррекцию метаболического ацидоза, гипогликемии, назначают мочегонные, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды (по показаниям), витамины, сердечно-сосудистые препараты и другие. При анурии возможно проведение перитонеального диализа. При лечении гемоглобинуричной лихорадки в первую очередь отменяют препараты, вызвавшие гемолиз, проводят переливание эритроцитарной массы.

Реконвалесцентов выписывают после окончания полного курса этиотропного паразитологического лечения (купирующая терапия) при наличии 2-3 отрицательных результатов исследования крови (толстая капля). Больным, перенесшим малярию-*vivax* и малярию-*ovale*, последующий курс лечения примахином можно проводить амбулаторно. За больными, перенесшими малярию проводят диспансерное наблюдение в течение 1-1,5 месяцев с повторными паразитологическими исследованиями толстой капли крови каждые 7-10 дней. Диспансеризация больных, перенесших малярию-*vivax*, малярию-*ovale* и малярию-*malariae* проводят в течение двух лет, с обязательным паразитологическим исследованием толстой капли при любом повышении температуры.

Профилактические мероприятия в очаге направлены на своевременное выявление и лечение больных и паразитоносителей (источники инфекции), а также на борьбу с переносчиками малярии. В настоящее время эффективных вакцин для активной иммунизации против

малярии нет.

Индивидуальная профилактика малярии при пребывании в эндемичном очаге направлена на профилактику заражения и профилактику малярийного приступа. Профилактика заражения заключается в принятии мер по защите от укусов комаров (использование репеллентов, сеток на окнах и дверях, надкроватных пологов, одежды, закрывающей руки и ноги при пребывании на открытом воздухе в вечернее и ночное время). В соответствии с рекомендациями ВОЗ профилактика малярийного приступа состоит в приёме противомаларийных препаратов, её рекомендуется проводить только неиммунным лицам, выезжающим в очаги с высоким риском заражения малярией и отсутствием доступной медицинской помощи (удаленность медицинских учреждений, невозможность быстрого исследования крови на малярию).

Необходимость использования, длительность и кратность приёма препаратов определяется только после консультации с врачом-инфекционистом. Важно выявить противопоказания для приёма химиопрепаратов, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний. Беременные неиммунные женщины, дети раннего возраста не должны посещать регионы, эндемичные по малярии.

Учитывая высокую резистентность *Pl. falciparum* к хлорохину, стандартом для профилактики малярии-*falciparum* в настоящее время является мефлохин (по 250 мг 1 раз в неделю, за 2 недели до выезда в эндемичный регион и в течение 4-х недель после возвращения). Использование других препаратов (доксикалин, хлорохин в сочетании с прогуанилом, атовакин в сочетании с прогуанилом, примахин и другие) определяет врач-инфекционист с учетом эпидемической обстановки в регионе пребывания и других вышеуказанных факторов.

Задание №3. Изучите схему диагностического поиска темы “Малярия”. Воспользуйтесь схемой для построения окончательного развернутого диагноза. Проверьте ваше умение обосновывать диагноз на основе усвоенных теоретических знаний. Приводится схема диагностического поиска малярии.

Схема диагностического поиска (алгоритм).

1-й этап.

Цель выделить диагностически значимую информацию на этапе сбора анамнеза.

Для этого следует:

1. Воспользоваться анализом жалоб больного.

Критерии малярии: типичные лихорадочные пароксизмы с потрясающи-

ми ознобами, быстрым повышением температуры до высоких цифр, выраженные симптомы интоксикации (головная боль, слабость, тошнота, сниженный аппетит) с последующим обильным потом (последовательно развивающиеся фазы: озноб, жар, пот), правильный интермиттирующий характер лихорадки (малярийного пароксизма) с чередованием приступов через одни или двое суток, при вполне удовлетворительном состоянии больного в периоды апиреksии; бледно-жёлтый цвет кожных покровов при значительной длительности течения болезни; возможность диареи при малярии-*falciparum*.

2. Использовать сведения о динамике развития болезни: острое начало, неправильная постоянная лихорадка в первые 5-7 дней с последующим развитием типичных пароксизмов через день при малярии-*vivax* и малярии-*ovale*; при малярии-*malariae* характерные пароксизмы с чередованием через двое суток часто развивающиеся с первых дней болезни; при малярии-*falciparum* лихорадка часто длительно остаётся неправильной; при всех формах малярии характерно увеличение печени и селезёнки, развитие гипохромной гемолитической анемии; при малярии-*falciparum* возможно развитие церебральной формы, острой почечной недостаточности, отёка лёгких.

3. Выяснить данные эпидемиологического анамнеза указывающие на: пребывание больного в местности, неблагополучной по малярии, ранее перенесенную малярию, переливание крови и хирургическое лечение в последние 3 месяца, употребление наркотиков. Необходимо учитывать сезон развития болезни.

4. Выявить по данным анамнеза жизни: наличие хронических заболеваний крови (гемоглобинпатии, дефицит Г-6-ФД, анемии); дефицит питания, хронические вирусные инфекции, гельминтозы, тяжелая органная патология, понижающие естественную резистентность организма к малярии; наличие беременности (уровень паразитемии у беременных значительно выше); детский возраст.

2-й этап.

Цель: решить вопрос о наличии или отсутствии у больного малярии.

Для это следует:

1. Выявить симптомы и синдромы, характерные для малярии при объективном обследовании больного.

Критерии малярии: острое начало болезни, повышение температуры до фебрильного уровня, слабость, головная боль, озноб, сменяющийся жаром, повышенным потоотделением (при снижении температуры), развитие характерных малярийных пароксизмов с чередованием

приступов через один или два дня, увеличение печени и селезёнки (более значительное), развитие гемолитической анемии, возможное развитие церебральной формы (энцефалопатии), острой почечной недостаточности, отёка лёгких.

2. Адекватно оценить результаты микроскопического исследования крови больного с определением вида паразита (по мазку крови) и количества паразитов (по толстой капле крови) в 1 мкл.

3. Воспользоваться анализом результатов лабораторного обследования больного, указывающих на выраженность анемии, характерные изменения в гемограмме, нарушения функции почек и печени, гипогликемию, развитие метаболического ацидоза: клинического анализа крови (гемоглобин, цветной показатель, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ); биохимического анализа крови (билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, глюкоза); клинического анализа мочи (удельный вес, уробилин, билирубин, лейкоциты, эритроциты, цилиндры), анализа мочи по Нечипоренко; кислотно-щелочного состояния крови. По показаниям проводят рентгенографию лёгких, УЗИ брюшной полости, ЭКГ и другие исследования, консультации врачей-специалистов: нефролога, эндокринолога, невролога.

4. Провести дифференциальную диагностику малярии со сходными по клиническому течению заболеваниями.

5. Сформулировать вывод о наличии у больного малярии.

3-й этап.

Цель: сформулировать развернутый клинический диагноз малярии.

Для этого следует:

1. Определить количество паразитов (в 100 полях зрения или на 100 лейкоцитов) по результатам микроскопии толстой капли крови больного.

2. Определить вид возбудителя малярии по результатам микроскопии мазка крови больного (*Pl.falciparum*, *Pl.vivax*, *Pl.ovale*, *Pl.malariae*) и соответственно форму малярии (малярия-*falciparum*, малярия-*vivax*, малярия-*ovale*, малярия-*malariae*);

3. Установить наличие или отсутствие осложнений малярии (церебральная форма, ИТШ, гемолитическая анемия, острая почечная недостаточность и др.), тяжесть клинического течения, рецидив.

Примеры развернутого диагноза:

Малярия, вызванная *Pl.falciparum*, средней тяжести (кольца *Pl.falciparum* 1000 в 100 полях зрения от 26.09.2018);

Малярия, вызванная *Pl.falciparum*, тяжёлое течение. Церебральная форма (энцефалопатия I) (кольца и шизонты *Pl.falciparum* свыше 2000 в 10

полях зрения, единичные гаметоциты от 26.09.2018);

Малярия, вызванная *Pl.vivax*, средней тяжести, рецидив (*Pl.vivax* 50 паразитов на 100 лейкоцитов, 26.09.2018).

4-й этап.

Цель: определить тактику ведения больного малярией.

Для этого следует:

1. Назначить обоснованное этиотропное лечение с учетом формы малярии, установленной при лабораторном исследовании (микроскопия мазка, толстая капля крови).
2. Назначить адекватную патогенетическую терапию с учетом результатов проведенных лабораторных исследований.
3. Определить сроки и условия выписки реконвалесцента (после контрольной микроскопии толстой капли).
4. Осуществить диспансерное наблюдение переболевшего малярией.

Задание №4.

1. Ознакомьтесь с содержанием клинических задач.
2. Решите задачи с помощью схемы диагностического поиска.
3. Произведите самоконтроль и самокоррекцию по эталонам решения задач.

Задача №1.

Больной, 32 лет, поступил в инфекционное отделение на 13 день болезни с жалобами на периодическое (через день) повышение температуры в утренние часы (в течение 30 минут – 1 часа) до 39-40°C с сильным ознобом, на головную боль, сильную слабость. Температура, несмотря на прием жаропонижающих препаратов, снижалась только к вечеру (через 8-10 часов) с обильным потоотделением. На следующий день температура не повышалась, беспокоила только слабость.

За 5 дней до болезни вернулся из туристической поездки в Индонезию, где находился в течение 10 дней.

Заболел остро, температура повысилась до 40,5°C и сохранялась повышенной в течение 6 дней, с колебаниями от 38°C до 40°C, с периодическими ознобами, потливостью, временами чувством жара. Больной самостоятельно принимал аспирин, парацетамол, бисептол, без эффекта. На 7-й день болезни температура была нормальной, но со следующего дня вновь возникли эпизоды её повышения с периодичностью через день.

При поступлении состояние средней тяжести. Самочувствие удовлетворительное, температура нормальная. Кожные покровы бледные, лёгкая желтушность склер. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой

системы патологии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 2 см, пальпируется плотный край увеличенной селезёнки.

Стул нормальный. Моча насыщенно желтого цвета. Ан. крови: Hb 105 г/л; лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л; СОЭ 24 мм/час. При микроскопии толстой капли крови обнаружены малярийные плазмодии (трофозоиты) до 100 при просмотре 10 полей зрения. При микроскопии мазка крови идентифицирован *Pl. vivax*.

1. Сформулируйте диагноз. Укажите уровень паразитемии в мкл крови.
2. Выделите клинические симптомы характерные для данного заболевания.
3. Укажите, какие исследования необходимо провести для диагностики возможного осложнения данного заболевания (какое осложнение?).
4. Назначьте адекватную терапию.

Задача №2.

Больная, 45 лет доставлена “Скорой помощью” в инфекционное отделение на 7 день болезни. Резко заторможена, на вопросы отвечает с трудом, односложно. Температура 39,5°C. Со слов мужа в течение последних суток очень мало мочилась, периодически теряла сознание, была дезориентирована в пространстве и времени. Заболела остро с повышения температуры до 40°C, беспокоила головная боль, тошнота, периодически озноб, сменяющийся чувством жара, умеренная потливость. В течение заболевания несколько раз была рвота, жидкий стул без патологических примесей. Дома самостоятельно принимала парацетамол, ципрофлоксацин, смекту, активированный уголь (считала, что у неё какое-то “кишечное отравление”), к врачу не обращались. Все дни сохранялась высокая лихорадка. Со слов мужа 10 дней назад вернулась из служебной командировки в Нигерию, где находилась в течение 2 недель, выезжала в отдаленные регионы страны, химиопрофилактику малярии проводила делагиллом.

При осмотре состояние тяжёлое. Кожные покровы бледные, сыпи нет. Склеры желтушны. Менингеальных и очаговых симптомов нет. Рефлексы сохранены. Пульс 110 уд. в мин. АД 105/65; Тоны сердца приглушены. В легких дыхание несколько ослаблено, хрипов нет, частота дыханий 26 в минуту. Живот мягкий, чувствительный при пальпации по ходу кишечника, симптомов раздражения брюшины нет. Печень выступает из-под края рёберной дуги на 1,5 см, пальпируется увеличенная селезёнка. Катетером получено 50 мл тёмно-жёлтой мочи.

При микроскопии толстой капли определяются малярийные плазмодии,

предположительно *Pl.falciparum*, до 100 на 10 лейкоцитов. В ан.крови: Hb 95 г/л; лейкоциты 10×10^9 /л; СОЭ 36 мм/час. Сахар крови 3,2 ммоль/л.

1. Какое исследование необходимо выполнить для установления формы малярии?

2. Укажите количество паразитов в одном мкл крови.

3. Сформулируйте диагноз с учетом развившихся осложнений.

4. Назначьте адекватную терапию.

Задача №3.

Больной, 35 лет, поступил в инфекционную больницу на 8 день болезни с жалобами на слабость, ознобы. С первого дня болезни отметил повышение температуры по вечерам до 38-38,5°C, температура держалась в течение 5-6 часов. Приступы повышения температуры наблюдались через день. Принимал аспирин. Со слов больного, полгода назад вернулся из командировки в Индию, где находился в течение 1-го года. За месяц до отъезда в Россию перенёс малярию-*vivax*, лечился хлорохином с хорошим эффектом, примахин не принимал.

При поступлении состояние удовлетворительное. Жалобы на небольшую слабость. Температура нормальная. Кожные покровы нормальной окраски. Печень увеличена на 1 см, пальпируется плотный край увеличенной селезенки.

1. Сформулируйте предварительный диагноз.

2. Какие исследования необходимо провести для подтверждения диагноза.

3. Назначьте адекватную этиотропную терапию.

Задача №4.

Больная, 50 лет, переведена в инфекционную больницу из нефрологического отделения с диагнозом: "Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*". Страдает хроническим гломерулонефритом в течение 2 лет. При поступлении состояние средней тяжести. Анасарка. Протеинурия 2 г/сут. АД 170/100. Температура нормальная. При пальпации печень выступает на 1 см из-под края рёберной дуги, пальпируется край несколько увеличенной плотноватой селезёнки. Из анамнеза известно, что шесть лет назад вернулась из Западной Африки, где в течение 3 лет работала в посольстве, неоднократно болела малярией (форму малярии, названия препаратов, которые использовались для лечения не помнит). После возвращения из Африки неоднократно, в течение 2 лет обследовалась на малярию, паразиты в препаратах крови не выявлены. Приступы малярии больше не повторялись. При очередной госпитализации в нефрологическое

отделение при микроскопии мазка крови, взятого для общего анализа крови был найден один *Pl. malariae*. При микроскопии толстой капли крови обнаружен 1 паразит при просмотре 100 полей зрения.

1. Сформулируйте диагноз.
2. Определите дальнейшую тактику ведения больной.

Эталон ответов к задаче №1.

1. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, средней тяжести. (*Pl. vivax*, 100 в 10 полях зрения от 26.08). Уровень паразитемии в одном мкл в данном случае составляет 5000.

2. Характерны: острое начало болезни, выраженные симптомы интоксикации, инициальная лихорадка в течение первые 6 дней болезни (без характерной периодичности приступов), последующее развитие типичных малярийных пароксизмов с фазами озноба, жара и пота, повторяющихся через день; увеличение печени и селезёнки; нормальное (может наблюдаться сниженное) количество лейкоцитов в общем анализе крови, снижение гемоглобина (при малярии-*vivax* характерно развитие анемии к концу 2-й – на 3-й неделе болезни)

3. Учитывая снижение уровня гемоглобина, увеличение СОЭ, лёгкую желтушность склер следует подозревать развитие гемолитической желтухи. Необходимо провести дифференциальный диагноз с паренхиматозным характером желтухи (в первую очередь с вирусными гепатитами). Для этого нужно провести биохимический анализ крови с определением билирубина (прямого и непрямого), АСТ, АЛТ, ЩФ, железа, креатинина, мочевины, белка и белковых фракций, повторить общий анализ крови с определением количества, формы и размеров (анизоцитоз и пойкилоцитоз) эритроцитов, количества ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи с определением уробилина и желчных пигментов. Необходимо исследование (ИФА) сыворотки крови на наличие маркёров гепатитов. Для гемолитической желтухи характерны увеличение преимущественно непрямого (свободного) билирубина, снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов (с изменением их формы и размеров – анизоцитоз, и пойкилоцитоз), цветного показателя и сывороточного железа. В моче – повышение уровня уробилина, могут определяться и желчные пигменты (прямой билирубин).

4. Показано лечение хлорохином (делагил) по схеме (купирующая терапия) – 1,0 г, через 6 часов – 0,5 г, во 2-й и 3-й дни – по 0,5 г. После курса купирующей терапии (в случае её эффективности) – курс примахина по 45 мг (27 мг основания) в день (3 табл.) в течение 14 дней.

Эталон ответов к задаче №2.

1. Необходимо провести микроскопию мазка крови (окраска по Романовскому-Гимза). Только при микроскопии мазка крови можно точно установить вид плазмодия (окрашена мембрана, цитоплазма эритроцита). Препарат толстой капли крови необходим для нахождения малярийного паразита, но не для определения вида.

2. Уровень паразитемии в данном случае составил 100000 паразитов в одном мкл крови. Уровень паразитемии 100 тыс. и более (пораженность более 5% всех эритроцитов) является прогностически неблагоприятным и предвещает злокачественное (осложнённое) течение малярии-*falciparum*.

3. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, тяжёлое течение. Осложнения: церебральная форма с развитием энцефалопатии I. Гемолитическая желтуха. Острая почечная недостаточность.

На развитие осложнений (церебральная форма, почечная недостаточность гемолитическая желтуха) малярии-*falciparum* указывают характерные клинические симптомы: спутанность сознания, резкая заторможенность, дезориентация, что подтверждается высоким уровнем паразитемии, значительное уменьшение диуреза, желтушность склер, снижение гемоглобина (необходимо провести анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование кислотно-щелочного состояния крови). Развитие острой почечной недостаточности может являться самостоятельным осложнением малярии-*falciparum* или сопровождать церебральную форму.

3. Прием делагила (хлорохина) для профилактики малярии-*falciparum* в настоящее время не эффективен из-за высокой резистентности *Pl.falciparum* к хлорохиу. С целью химиопрофилактики необходимо было принимать мефлохин (учитывая высокий риск заражения – нахождение в районах с высокой эндемичностью малярии-*falciparum* и неиммунное по отношению к малярии состояние).

Больная должна находиться в отделении (палате) интенсивной терапии или реанимационном отделении. Больной показано внутривенное (медленно, не более 20 капель в мин.) введение хинина дигидрохлорида - 10-20 мг/кг (до 2,0 г в сутки) в 500 мл 5% раствора глюкозы, 2-3 раза в сутки (до выхода больной из тяжелого состояния) затем использование одного из пероральных препаратов (для лечения малярии-*falciparum*) по схеме (например: мефлохин по 0,5 x 3 раза в течение одного дня). Необходимо проводить дезинтоксикационную терапию, коррекцию гипогликемии, введение глюкокортикоидов (дексазон или др.), кислородотерапию, назначение мочегонных препаратов (лазикс, осмотические диуретики). При необходимости (сохраняющейся почечной недостаточности) провести

гемодиализ. Проводить инфузионную терапию необходимо осторожно, контролировать КЩС, уровень сахара, учитывая риск развития отёка лёгких при интенсивном внутривенном введении жидкости.

Эталон ответов к задаче №3.

1. Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, средней тяжести. Рецидив. Диагноз основан на характерной клинике рецидива малярии-*vivax*: с первого дня правильное чередование малярийных пароксизмов (через день), умеренные симптомы интоксикации, увеличение печени и селезёнки. Рецидив является экзоэритроцитарным (характерно развитие клиники малярии через 6-8 мес. после первичных проявлений), за счет сохранения в печени гипнозоитов. Лечение первичной малярии 7 месяцев назад – в Индии было проведено хлорохином (купирующая терапия), который является эффективным препаратом при лечении малярии-*vivax*, но не была проведена радикальная терапия примахином с целью воздействия на гипнозоиты, с чем и связано развитие рецидива.

2. Необходимо провести микроскопию толстой капли крои для обнаружения плазмодий и мазка крови для определения их вида.

3. Можно вновь назначить хлорохин (по схеме) и обязательно провести лечение примахином в течение 14 дней (поскольку нельзя исключить сохранение в печени генераций гипнозоитов, которые могут в последующем снова обусловить развитие рецидива малярии).

Эталон ответов к задаче №4.

1. Носительство *Pl.malariae* (*Pl.malariae*, 1 на 100 полей зрения от 26.08). Хронический гломерулонефрит. Нефротический синдром?

Диагноз поставлен на основании отсутствия характерной клинической картины малярии, перенесенной неоднократно 6 лет назад, данных микроскопии мазка и толстой капли крови. У части больных, перенесших малярию-*malariae* без адекватной этиотропной терапии, в течение ряда лет, а возможно и пожизненно, может сохраняться очень низкая, так называемая субпатентная паразитемия ниже порога обнаружения (менее 5 паразитов в одном мкл крови). Такие люди могут быть источником инфекции (шизонтной малярии) при переливании крови. Это особенно важно в эндемичных регионах.

В результате длительного существования эритроцитарных форм *Pl.malariae*, развития аутоиммунных механизмов возможно формирование нефротического синдрома.

2. Необходимо провести лечение хлорохином по схеме с последующей контрольной микроскопией толстой капли крови. Для дальнейшего лечения

и обследования больную необходимо перевести в нефрологическое отделение.

Задание №5.

Для более углубленного усвоения темы решите задачи повышенной трудности (нетиповые), пользуясь дополнительной литературой. Решение задач в письменной форме предъявите преподавателю. Подготовьте вопросы, которые вам нужно выяснить у преподавателя.

Задача №1.

Больная, 30 лет. Неделю тому назад прибыла из страны, эндемичной по малярии, где находилась в течение 1 мес. Заболела остро, утром возник сильный озноб, повысилась температура до 41°C, была однократная рвота, сильная головная боль, слабость. Вызвала врача из поликлиники. При осмотре кожные покровы бледные, сыпи, катаральных проявлений, менингеальных симптомов нет. Печень и селезёнка не увеличены.

Больная направлена на госпитализацию в инфекционную больницу. Диагноз: "Малярия?"

1. Определите круг дифференциально-диагностического поиска.
2. Какие клинико-эпидемиологические данные необходимо выяснить у больной?
3. Назначьте обследование и лечение больной.

Задача №2.

Больной, 35 лет, заболел на следующий день после приезда из Анголы, где находился в командировке. Заболевание началось остро с повышения температуры до 39°C, слабости, головной боли, ломоты во всем теле. В последующие пять дней температура сохранялась повышенной (ежедневно до 40,5°C), дважды была рвота, однократно жидкий стул, пропал аппетит. После осмотра врачом из поликлиники госпитализирован в инфекционную больницу с подозрением на малярию.

При осмотре в приемном отделении (6-й день болезни) состояние тяжёлое, сознание сохранено, вял, адинамичен. Кожные покровы бледные, лёгкая желтушность склер. Пульс 120 уд. в мин., АД 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, пальпируется несколько болезненный увеличенный край печени, селезёнка увеличена.

Больному проведены необходимые исследования для подтверждения диагноза, назначен хлорохин по схеме, проводилась дезинтоксикационная терапия. Однако в последующие три дня состояние больного оставалось

тяжелым с тенденцией к ухудшению, температура была повышенной.

1. Правильно ли было заключение о наличии у больного малярии?
2. Какие лабораторные исследования необходимо было провести для подтверждения диагноза малярии?
3. Если это малярия, почему лечение хлорохином оказалось не эффективным?
4. Какая должна быть дальнейшая терапевтическая тактика у данного больного?

Задача №3.

Больной, 42 лет, геолог. После осмотра врача медицинского пункта международного аэропорта Шереметьево поступил в инфекционную больницу с диагнозом: “Рецидив брюшного тифа”.

Из анамнеза известно, что в течение полугода работал в одной из стран Западной Африки. Химиопрофилактику малярии проводил делагилом. Заболел остро, с высокой температурой, сильной головной болью 10 дней назад, был госпитализирован в госпиталь Красного Креста (в Африке), где диагностирован брюшной тиф (гемокультура), исследование крови на малярию было отрицательным. Проведено лечение ципрофлоксацином с хорошим эффектом. Температура нормализовалась на 4-й день лечения, самочувствие значительно улучшилось, но сохранялась слабость, сниженный аппетит. Больной на 10-й день болезни (6-й день нормальной температуры) отправлен в Россию.

При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на сильную головную боль, озноб, вздутие живота, тошноту, однократно был жидкий стул. Температура 39,5°C. Кожные покровы бледные, сыпи нет, язык умеренно обложен у корня. В легких дыхание везикулярное, несколько ослаблено, хрипов нет. ЧД 24 в мин. Тоны сердца приглушены. Пульс 110 уд. в мин., АД 100/70 мм рт.ст. Живот умеренно вздут, пальпируется край незначительно увеличенной печени. Селезёнка не увеличена, но чувствительна при пальпации.

В соответствии с предполагаемым диагнозом: “Ранний рецидив брюшного тифа”, больному назначен цефтриаксон 1,0 г х 2 раза в день внутримышечно. Несмотря на проведение в течение пяти дней антибактериальной, патогенетической терапии (в том числе внутривенной дезинтоксикационной терапии – гемодез, растворы глюкозы, физ.раствора) состояние больного постепенно ухудшалось, сохранялась высокая, ремитирующая лихорадка с периодическими ознобами, жаром.

Больной заторможен, вял. Отмечено снижение диуреза. В нижних отделах лёгких – единичные влажные хрипы. Отмечено увеличение селезёнки.

1. Почему, если это рецидив брюшного тифа, отсутствует эффект от проводимой этиотропной терапии?

2. Если это не рецидив брюшного тифа, то с какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?

3. Какие лабораторные и инструментальные исследования необходимо назначить больному для постановки диагноза?

4. Какие клинико-эпидемиологические данные необходимо уточнить у больного?

5. С чем, по Вашему мнению, может быть связано ухудшение состояния больного?

6. Оцените адекватность химиопрофилактики малярии, проводимой больным в условиях высокого риска заражения.

Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера.

В результате изучения темы “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера” студент должен уметь:

I. Производить сбор и анализ информации о состоянии здоровья пациента:

- целенаправленно выявлять жалобы, собирать анамнез, эпиданамнез;
- производить осмотр и клиническое обследование больного;
- выявлять симптомы и синдромы заболевания: интоксикационный синдром, энантему (симптом Розенберга-Винокурова-Лендорфа, симптом Киари-Авцина), симптомы “капюшона” и “кроличьих глаз”, экзантему, эндотелиальные симптомы (“жгута”, “щипка”), гепатолиенальный синдром, неврологическую симптоматику и психические нарушения.

- оценивать степень тяжести состояния больного;
- обосновывать план лабораторного обследования больного;
- анализировать результаты лабораторных методов обследования.

II. Владеть алгоритмом постановки клинического диагноза “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера”.

III. Диагностировать осложнения эпидемического сыпного тифа.

IV. Самостоятельно работать с учебной, справочной и научной литературой.

В результате изучения темы “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера” студент должен знать:

- сущность клинических симптомов и синдромов заболевания, осложнений и неотложных состояний с позиции патогенеза;
- принципы диагностики, лечения и профилактики в связи с этиологией, патогенезом и иммуногенезом;
- показания, правила госпитализации и выписки больных эпидемическим сыпным тифом и болезнью Брилла-Цинссера, правила заполнения документации при первичном выявлении больного.

Эпидемический сыпной тиф относится к риккетсиозам – большой группе заболеваний человека, вызываемых различными патогенными риккетсиями. Эти заболевания имеют сходные патогенетические, патоморфологические, эпидемиологические и клинические характеристики.

За все время существования человечества из всех риккетсиозов эпидемический сыпной тиф получил наиболее широкое распространение. Заболеваемость им в различные эпохи нередко приобретала характер эпидемий и пандемий, сопровождалась гибелью миллионов человеческих

жизней. Это обстоятельство во все времена вынуждало медиков всех стран обращать на проблему сыпного тифа особое внимание.

Заболеваемость сыпным тифом и болезнью Брилла-Цинссера в последние годы носит спорадический характер. Отдельные очаги инфекции с эпидемической заболеваемостью сохраняются лишь на Африканском и Южно-Американском континентах. Наличие среди населения РФ значительного количества лиц, перенесших в свое время сыпной тиф, позволяет считать их потенциальным источником инфекции в случае возникновения у них рецидивного сыпного тифа – болезни Брилла-Цинссера. К тому же достаточно высок (200-300 на 100 тыс. населения) уровень поражения населения РФ педикулёзом. Эти обстоятельства могут способствовать значительному ухудшению эпидемиологической обстановки в случае катастрофически резкого снижения социальных условий жизни населения. В настоящее время заболеваемость сыпным тифом и болезнью Брилла-Цинссера носит спорадический характер и ее показатели в последние годы колеблются от 0,00 до 0,01 на 100 тыс. населения.

Актуальность темы “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера” для врача общего профиля видна из следующего примера.

Вы прибыли по вызову к больному 76 лет, предъявляющему жалобы на ощущение жара, повышение температуры тела до 39,2°C, сухость во рту, мышечную ломоту, сильные головные боли “пульсирующего” характера, слабость, ухудшение сна (со слов пациента – из-за “ночных кошмаров”). Заболел 5 дней тому назад, когда почувствовал недомогание, ощущение жара, головную боль. За 3 дня температура тела достигла высоких цифр, головная боль усилилась, стали раздражать яркий свет, звуки, речь окружающих; беспокоили яркие тревожные сновидения, бессонница, нарастала слабость. Заболеванию за неделю предшествовали сильный стресс и переохлаждение (похороны жены).

При объективном осмотре: больной суетлив, эйфоричен, многословен, но быстро истощается. Речь невнятная. Кожа лица, шеи и верхней части груди гиперемирована, лицо одутловато, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив. На переходной складке конъюнктивы имеются мелкие точечные кровоизлияния. На слизистой мягкого неба несколько петехий. На коже туловища и сгибательной поверхности рук необильная розеолезно-петехиальная сыпь. Симптомы щипка и жгута положительные. Температура тела 38,6°C. В лёгких хрипов нет, дыхание жестковатое, ЧДД 24 в минуту. Пульс 110 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, ритм сердечных сокращений правильный. Язык не утолщен, суховат, обложен белым

налётом, высовывается толчкообразными движениями (как будто “спотыкается” о зубы). Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень и селезёнка умеренно увеличены. Слабо выраженные ригидность затылочных мышц и симптом Кернига. Мочеиспускание затруднено.

Как врач общей практики Вы должны решить следующие вопросы

1. О каком заболевании можно думать

2. Какую дополнительную информацию Вы должны получить для решения этого вопроса

3. С какими инфекционными заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз

4. Какие лабораторные исследования необходимо провести?

5. Есть ли показания для госпитализации?

6. Какова тактика врача на догоспитальном этапе?

Анализ приведенной выше клинической ситуации позволяет высказать следующие суждения по этим вопросам.

1. Учитывая острое начало заболевания с повышения температуры тела, жалобы на интенсивную нарастающую головную боль, слабость, бессонницу; обнаружение при объективном обследовании симптома “капюшона”, энантемы на слизистой конъюнктив (симптом Киари-Авцина) и ротоглотки (симптом Розенберга-Винокурова-Лендорфа), розеолезно-петехиальной экзантемы на коже, положительные эндотелиальные симптомы; наличие гепатолиенального синдрома и слабо выраженной менингеальной симптоматики позволяют предположить наличие у больного эпидемического сыпного тифа, скорее всего его рецидивной формы - болезни Брилла-Цинссера.

2. Для постановки диагноза необходимо выяснить у больного или его родственников эпиданамнез (социальные условия жизни пациента, возможный факт недавнего пребывания в тех регионах мира, где еще регистрируются заболевания эпидемическим сыпным тифом и высок уровень поражённости населения педикулезом; указание в анамнезе жизни на ранее перенесенный пациентом сыпной тиф).

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими острыми лихорадочными заболеваниями, протекающими в генерализованной форме с наличием энантемы и экзантемы (тифопаратифозные заболевания, менингококковая инфекция, иные риккетсиозы и др.).

4. Необходимо исследование клинического анализа крови, мочи, серологических реакций с определением антител к антигенам риккетсий Прованса.

5. Независимо от тяжести течения заболевания больной с диагнозом “Сыпной тиф” или “Подозрение на сыпной тиф” подлежит обязательной

госпитализации в инфекционный стационар для проведения обследования, установления клинического диагноза, лечения, осуществления динамического наблюдения за больным ввиду возможности развития осложнений (нарушений гемодинамики, интерстициального миокардита, тромбозов, тромбоэмболий, инфарктов, острого инфекционного психоза и др.). В процессе госпитализации на уровне приёмного отделения больной обязательно обследуется на педикулёз. При выявлении последнего проводят дезинсекционные и дезинфекционные мероприятия.

На каждый случай заболевания или подозрения на сыпной тиф медицинский работник лечебно-профилактического учреждения должен оформить наряд на госпитализацию, информировать отдел регистрации и учёта инфекционных больных (ОРУИБ), оформить и направить в территориальный Центр Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека “Экстренное извещение об инфекционном заболевании” и зарегистрировать его в “Журнале учета инфекционных заболеваний”.

6. Врач должен объяснить членам семьи больного: пути передачи инфекции через платяную и головную вошь и тем самым, необходимость проведение дезинсекции. Учитывая возможность длительного сохранения возбудителя на белье больного обосновать необходимость проведения дезинфекции в очаге. Назначить ежедневную термометрию контактным лицам на срок максимального инкубационного периода (3 недели), обязательность обращения к врачу при появлении первых признаков лихорадочного заболевания. В данном случае экстренная врачебная помощь на догоспитальном этапе не требуется.

Описанная выше клиническая ситуация требует знания источников инфекции, механизмов передачи, клинических проявлений эпидемического сыпного тифа и болезни Брилла-Цинссера, их осложнений, умения применять эти знания на практике.

Подготовка к практическому занятию по теме “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера” заключается в выполнении поставленных в пособии заданий в соответствии с изложенной выше программой.

Задание №1. Ознакомьтесь со структурой содержания темы “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера”. Подготовьтесь к занятию, используя материалы лекции, предложенную учебную литературу.

Структура содержания темы “Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера”.

Определение.

Этиология. Основные сведения о риккетсиях Провацекка – возбудителях

эпидемического сыпного тифа и болезни Брилла-Цинссера. Вегетативные и покоящиеся формы риккетсий. Морфология, антигенное строение, факторы патогенности. Облигатный внутриклеточный паразитизм риккетсий, тропность к клеткам эндотелия человека и кишечного эпителия вши, плеоморфизм в процессе размножения. Особенности внутриклеточного размножения риккетсий (бинарное деление; гетероморфный путь с образованием фильтрующих форм). Способность “покоящихся” форм риккетсий длительно сохраняться во внешней среде.

Эпидемиология. Трансмиссивная инфекция. Источники инфекции. Пути заражения, факторы передачи. Сезонность. Восприимчивость. Иммунитет.

Патогенез и патологическая анатомия. Входные ворота инфекции. Этапы развития острой и рецидивной форм заболевания. Патоморфологические изменения в органах при различных клинических формах заболевания и их осложнениях. Патогенетические основы пожизненной хронизации инфекционного процесса у переболевшего и возможности поздней манифестации его в виде рецидивного сыпного тифа – болезни Брилла-Цинссера (незавершённый фагоцитоз, персистенция риккетсий в эндотелиоцитах).

Клиника. Инкубационный период. Клиническая классификация. Основные симптомы и синдромы при эпидемическом сыпном тифе и болезни Брилла-Цинссера. Критерии тяжести течения заболевания. Осложнения. Прогноз.

Диагностика. Клинико-эпидемиологические критерии, лабораторные методы диагностики.

Дифференциальный диагноз.

Лечение. Этиотропная терапия (препараты, дозы, курсы) в зависимости от клинических форм и вариантов течения заболевания. Патогенетическое и симптоматическое лечение. Терапия осложнений. Реабилитация.

Профилактика. Личная и общественная профилактика.

Основная литература:

1. Лекция “Сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера” для студентов 5-го курса ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
2. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник для студентов лечебных факультетов медицинских ВУЗов. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. Москва, 3-е издание, “ГЭОТАР-медиа”, 1008 стр., 2012 г.

Дополнительная и справочная литература:

1. Инфекционные болезни. Е.П. Шувалова. - 2016г.

2. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Т.М.Зубик, К.С.Иванов, А.П.Казанцев, А.Л.Лесников. - Ленинград, "Медицина". - 1991г. - 336 стр.
3. Лекции по инфекционным болезням. - Н.Д.Ющук, Ю.Я.Венгеров. - 1999. В 2-х томах.
4. Важнейшие риккетсиозы человека. К.М.Лобан. Москва, "Медицина" - 1980г. - 31 стр.
5. Риккетсиозы человека (Руководство для врачей).- К.М.Лобан, Ю.В.Лобзин, Е.П.Лукин.- Москва-Санкт-Петербург, "ЭЛБИ" - 2002г. -69 стр.

Задание №2. Сверьте ваши представления об основных понятиях и положениях темы с приведенными в данном пособии.

Основные положения темы:

1. Определение.

Эпидемический сыпной тиф (син.: вшивый сыпной тиф, военный, голодный тифы, госпитальная лихорадка, тюремная лихорадка, лагерная лихорадка, европейский, исторический, космополитический тифы и др.) - острое антропонозное, трансмиссивное, циклически протекающее инфекционное заболевание, вызываемое риккетсиями Провацекса, передаваемое вшами. Характеризуется развитием острого универсального васкулита, проявляющегося синдромом интоксикации с длительной лихорадкой, энцефалопатией, экзантемой, поражением сердечно-сосудистой и нервной систем.

2. Этиология.

Возбудитель заболевания – *Rickettsia prowazekii* da Rocha Lima, из отряда *Rickettsiales*, семейства *Rickettsiaceae*, трибы *Rickettsiaceae*. По своим размерам это наиболее крупная из ныне известных риккетсий (от 0,2 до 40,0 мкм).

Риккетсии Провацекса грам-отрицательны, имеют двуслойную клеточную оболочку и соответственно два антигена: поверхностный термостабильный эфирорастворимый антиген липидной природы и ниже расположенный видоспецифический, термолабильный белково-полисахаридный антигенный комплекс. ЛПС и другие антигены клеточной стенки риккетсии Провацекса не играют значительной роли в развитии синдрома интоксикации. Риккетсии Провацекса неподвижны, не способны к L-форменной трансформации, располагают фактором патогенности – ферментом фосфолипазой A_2 , позволяющим им внедряться в клетки-мишени хозяина и разрушать их оболочки на конечном этапе своего внутриклеточного размножения.

В 1966 году был установлен факт существования риккетсий Провацекса в

виде внутриклеточных (вегетативных и фильтрующихся) и внеклеточных (покоящихся) форм.

Вегетативные формы риккетсий активно размножаются внутри клеток-мишеней (в цитоплазме клетки эндотелия человека или эпителия кишечника вши). Обнаруживаются в виде кокков, палочек и нитей. Наиболее интенсивный рост риккетсий происходит в клетках со сниженным метаболизмом (*период разгара заболевания*).

Темп размножения медленный: за сутки количество риккетсий в клетке хозяина лишь утраивается. За 5-7 дней инфицированная клетка-мишень превращается в т.н. “музеровскую” клетку – она увеличена в размерах, содержит в цитоплазме к этому времени до 1000 риккетсий, затем разрушается. Высвободившиеся вегетативные формы риккетсий Провацка выходят в просвет кровеносного или лимфатического сосуда.

В процессе размножения происходит образование так же *фильтрующихся форм* риккетсий, которые не имеют общих с вегетативными формами риккетсий поверхностных антигенных структур. Фильтрующиеся формы риккетсий способны проникать через неповрежденные клеточные мембраны в цитоплазму соседних клеток-мишеней с последующей трансформацией в вегетативные формы. Существование фильтрующихся форм риккетсий может способствовать длительной (пожизненной) персистенции возбудителя в организме переболевшего сыпным тифом.

Покоящиеся формы обеспечивают сохранность риккетсий во внешней среде до момента проникновения в клетку-мишень. Внедрение риккетсий в эндотелиоцит происходит путем эндоцитоза.

Покоящиеся формы риккетсий Провацка довольно быстро погибают во внешней среде в условиях повышенной влажности, зато в высушенном состоянии в фекалиях вши могут сохраняться неделями при комнатной температуре и многие годы в диапазоне температур минус 25-77°C (при лабораторной консервации).

Высоко эффективно в целях дезинфекции применение высоких температур, спирта, эфира, хлороформа и других дезинфицирующих средств (0,5% растворов формалина, фенола).

В лабораторных условиях риккетсии Провацка выращивают на культуре тканей, куриных эмбрионах, в лёгочной ткани живых мышей и в желудочно-кишечном тракте вшей.

3. Эпидемиология.

Источником инфекции является человек, больной эпидемическим (вшивым) или рецидивным сыпным тифом. Больной становится заразным для окружающих с последних дней инкубационного периода, на

протяжении всего лихорадочного периода и до 7-9 дня с момента нормализации температуры. Минимальная инфицирующая доза возбудителя = 10 риккетсий.

Передача инфекции от больного человека здоровому реализуется через платяных, реже головных вшей. Вошь является резервуаром инфекции в течение ограниченного промежутка времени: насысывая кровь больного сыпным тифом человека, она инфицируется сама и погибает в 100% случаев на 10-12 день с момента своего заражения (в результате тотальной деструкции, десквамации эпителия желудочно-кишечного тракта). С 5-7 дня с момента заражения в просвете кишечника и в испражнениях инфицированной вши обнаруживаются риккетсии. Это обстоятельство обосновывает необходимость ранней (до 5-го дня лихорадки) клинической диагностики сыпного тифа (правило 5 дней) в целях своевременного проведения дезинсекции в очаге.

Риккетсии выделяются инфицированной вошью во внешнюю среду только с фекалиями в процессе дефекации, осуществляющейся одновременно с актом кровососания. Заражение здорового человека происходит в результате *втирания инфицированных экскрементов вши в эксфолиации кожи* при расчесывании места укуса. В ряде случаев возможно также заражение *воздушно-пылевым путем* – при вдыхании пыли, содержащей высохшие инфицированные риккетсиями фекалии вши, а также при попадании такой пыли на конъюнктиву. Возможно заражение *при переливании крови* от донора, находившегося в конце инкубационного периода сыпного тифа. Описаны редкие случаи “вертикальной” передачи инфекции – *трансплацентарно* – от больной сыпным тифом матери плоду.

Естественная восприимчивость людей к сыпному тифу высокая, не зависит от пола и возраста.

Постинфекционный иммунитет стойкий, длительный и в большинстве случаев – “нестерильный”. Он обусловлен длительной (пожизненной) персистенцией возбудителя в организме переболевшего эпидемическим сыпным тифом человека. Возможна активизация (порой через многие десятилетия) инфекционного процесса с манифестацией в форме острого заболевания – рецидивного сыпного тифа (болезни Брилла-Цинссера).

В настоящее время на территории Российской Федерации сохраняется возможность ухудшения эпидемической обстановки по сыпному тифу. Она связана с интенсивными миграционными процессами, сравнительно высоким уровнем поражённости населения педикулёзом, в том числе платяным, а так же наличием среди населения значительного процента лиц, проживающих в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях или ведущих асоциальный образ жизни, отсутствием иммунной прослойки

среди активного трудоспособного населения.

4. Патогенез. Патологическая анатомия.

Инкубационный период – 10-14 дней (от 1 до 3 недель)

1. Перкутанное заражение через расчесы кожи (инфицирующая доза не менее 10 риккетсий). Размножение риккетсий Провацка в эндотелиоцитах лимфатических и кровеносных капилляров кожи в месте входных ворот инфекции - формирование первичных очагов размножения риккетсий.

2. Десквамация, разрушение образовавшихся к 5-7 дням "музеровских" клеток – первая ("малая") волна риккетсиемии.

3. Образование множественных вторичных (метастатических) очагов инфекции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла с развитием пролиферативно-десквамативного васкулита (бородавчатый эндоваскулит, панваскулит, периваскулит).

4. Фагоцитоз риккетсий макрофагами, сенсibilизация клеток мононуклеарного ряда, начало формирования специфического гуморального иммунитета.

Начальный (дозэкзантематозный) период – первые 4-5 дней болезни (от начального повышения температуры тела до появления сыпи на коже).

5. Массовое повреждение и гибель эндотелиоцитов во вторичных очагах размножения. Повреждение сосудистой стенки, краевое стояние, адгезия тромбоцитов, миграция лейкоцитов, формирование пристеночных коагуляционных тромбов (эндотромбоваскулит). Выброс в сосудистое русло биологически активных продуктов клеточного распада (эйкозаноидов) и медиаторов воспаления вызывает появление и нарастание симптомов интоксикации, артериальную гипотонию, повышение тромбообразования, возникновение микроциркуляторных нарушений в виде паралитической гиперемии, замедления кровотока и стаза в капиллярной сети, повышения проницаемости сосудистой стенки, плазмареи, уменьшения объема циркулирующей крови и как следствие – развития гипоксемии и гипоксии, метаболического ацидоза.

6. Нарастание риккетсиемии с дальнейшей диссеминацией возбудителя и генерализацией инфекции – образование большого количества новых очагов размножения риккетсий, в том числе в сосудах мозга и его оболочек.

Период разгара – 4-8 дней (лихорадочный период с момента появления экзантемы до начала снижения лихорадки).

7. Продолжение риккетсиемии за счет поступления возбудителя в сосудистое русло из вновь сформированных вторичных очагов инфекции.

8. "Пик" интоксикационного синдрома в результате увеличения содержания в крови эйкозаноидов и других биологически активных веществ.

9. Нарастание специфического противориккетсиозного иммунитета. Укрупнение пристеночных тромбов на сосудистой стенке в очагах размножения риккетсий за счёт формирования сложных конгломератов из нитей фибрина, иммунных комплексов и форменных элементов крови. Повышение свертываемости крови. Полная обтурация части кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и их последующая деструкция (деструктивный тромбоваскулит). Образование в окружающих повреждённые сосуды тканях специфических гранулём. Наибольшее количество гранулём формируется в головном мозге, коже, сердечной мышце и надпочечниках, обуславливая соответствующую типичную клиническую симптоматику.

Период реконвалесценции – с момента нормализации температуры до полного исчезновения всех клинических симптомов.

10. Дальнейшее нарастание специфического антиинфекционного иммунитета. Элиминация возбудителя из сосудистого русла. Снижение риккетсиемии. Восстановление нормального кровообращения, нарушенных функций органов и тканей. Полное выздоровление через недели, месяцы после перенесенного сыпного тифа.

11. Возможность длительной (пожизненной) персистенции возбудителя в эндотелиоцитах кровеносной и лимфатической систем, поддерживающей состояние нестерильного иммунитета.

Рецидивы заболевания (болезнь Брилла-Цинссера) - возможны при развитии иммуносупрессии различного генеза.

Патоморфология.

Морфологическим субстратом сыпного тифа является развитие васкулита в местах размножения риккетсий – преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла (артериолы, прекапилляры, капилляры, вены), протекающего в инкубационном и начальном периодах заболевания как:

1. **бородавчатый эндovasкулит** (эксцентрично расположенный сегментарный, а затем и круговой очаг пролиферативно-десквамативных изменений сосудистой стенки в виде бородавчатого разрастания эндотелия);

2. **бородавчатый эндотромбоваскулит** (формирование пристеночных коагуляционных тромбов в местах повреждения эндотелия сосудистой стенки);

3. **панваскулит, периваскулит** (пролиферация клеток эндотелия, интимы, адвентиция, а затем и окружающих повреждённый сосуд тканей в виде “муфты” сферической формы).

4. В разгаре заболевания по мере нарастания специфического

иммунитета преобладает **острый универсальный** (“повсеместный”) **деструктивный тромбоваскулит** с частичной или полной обтурацией сосудов микроциркуляторного русла и их последующей деструкцией.

В результате окклюзии сосуда в окружающих его пролиферированных тканях (периваскулит) образуется сферическая зона ишемии, с последующей инфильтрацией её лимфоцитами, плазмócитами, мононуклеарами, фибробластами, гистиоцитами, единичными полинуклеарами – **сыпнотифозная гранулёма** (узелок Попова-Френкеля-Давыдовского).

Наибольшее количество гранулём обнаруживается с 6-7 дней заболевания в структурах головного мозга – прежде всего в продолговатом мозге в области нижних олив и ядер черепно-мозговых нервов (несколько тысяч элементов на 1 см² гистологического среза), а также в сером веществе коры полушарий, области полосатого тела, мозговых оболочек (глиагранулёматоз).

Глиагранулёматоз лежит в основе развития серозного менингоэнцефалита. Наблюдаются отек и набухание ткани мозга, кровоизлияния. Поражение вегетативной нервной системы обуславливает угнетение симпатико-адреналовой регуляции. Гранулёматозные изменения в шейных симпатических ганглиях приводят к вазодилатации сосудов кожи лица, шеи и верхней части туловища – “симптом капюшона”.

Внешними проявлениями васкулита являются высыпания на коже и слизистых оболочках (соответственно экзантема и энантема), возможным формированием в процессе заболевания пролежней и гангрен. Патологоанатомические изменения в сердце свидетельствуют о наличии острого интерстициального миокардита. В надпочечниках отмечается отёк коркового слоя и капсулы, кровоизлияния в коре, коагуляционный некроз коркового вещества. Следствием этого является уменьшение продукции адреналина и как результат – стойкая артериальная гипотензия на протяжении всего заболевания. В почках – морфологическая картина острого диффузного гломерулонефрита.

5. Клиника.

Клиническая классификация.

Сыпной тиф эпидемический, поздний рецидивный сыпной тиф (болезнь Брилла-Цинссера).

По форме течения: типичное (циклическое) течение, атипичное течение,

По тяжести течения: лёгкая, среднетяжёлая (наиболее часто встречающаяся), тяжёлая, очень тяжёлая (гипертоксические, молниеносные) формы.

По наличию осложнений: осложнённое, неосложнённое течение.

Согласно международной статистической классификации болезней (МКБ-10) выделяют: А75.04.6 Эпидемический сыпной тиф, вызванный *R.prowazeki*, А75.1 Рецидивный тиф (болезнь Брилла).

Клиническая картина эпидемического сыпного тифа.

В 70% случаев сыпной тиф протекает в среднетяжелой форме.

Инкубационный период при этой форме заболевания обычно составляет 10-14 дней.

Начальный (дозэкзантематозный) период. Иногда наблюдаются продромальные явления в виде ощущения недомогания, повышенной утомляемости при физическом и умственном напряжении, мышечной ломоты, ухудшением сна, “тяжести” в голове. Это состояние “продромы” длится несколько часов.

У большинства больных сыпной тиф начинается остро: быстро, за 2-3 дня, с ознобом повышается температура тела, появляются ощущение жара, слабость, гиперестезии (слуховая, тактильная, зрительная), миалгии, упорная головная боль, бессонница, жажда. На протяжении 4 дней начального периода все вышеперечисленные явления бурно нарастают. Особенно быстро усиливаются общемозговые симптомы: становится мучительной головная боль, беспокоят головокружение, бессонница, тошнота, иногда рвота. В начальном периоде заболевшие могут сохранять двигательную активность, беспокойны, раздражительны, не критичны к своему состоянию, часто возбуждены, излишне словоохотливы, иногда эйфоричны, но быстро истощаются.

Одним из наиболее объективных критериев выраженности синдрома интоксикации является длительность (12-14 дней) и высота температурной реакции (38-39°C).

Характерен внешний вид больного – с первых дней лихорадки отмечается гиперемия кожи лица, шеи и верхней части груди (симптом “капюшона”). Лицо одутловато, амимично. Выраженная инъекция сосудов склер, блеск и гиперемия конъюнктив (“кроличьи” глаза). Эти проявления болезни обусловлены типичным для сыпного тифа поражением верхнего и среднего шейных симпатических ганглиев. Пальпация шеи в проекции шейных симпатических ганглиев нередко болезненна (симптом Адесмана). Кожные покровы сухие, горячие на ощупь.

При осмотре ротоглотки, на гиперемизированной слизистой в области дужек, мягкого нёба, основания язычка, начиная со 2-3 дня болезни удаётся обнаружить энантему – мелкие петехии в количестве 5-6 элементов (симптом Розенберга-Винокурова-Лендорфа). В эти же сроки на

переходных складках конъюнктив (особенно нижнего века), на слизистой хряща верхнего века, наблюдается энантема в виде цепочки мелких, плохо различимых на гиперемированном фоне, петехий.

В начальном периоде болезни высыпания на коже ещё отсутствуют, хотя в стенках сосудов уже имеются множественные очаговые изменения. С 3-го дня болезни можно искусственно спровоцировать локальное появление экзантемы в виде петехий, применив так называемую пробу “жгута” (симптом Кончаловского-Румпеля-Леде), симптом “щипка” (Юргенса).

Изредка может наблюдаться симптоматика катара верхних дыхательных путей (ринит, ларингит, трахеобронхит). Наблюдаемая незначительная одышка носит компенсаторный характер (реакция организма на повышение температуры, артериальную и венозную гипоксемию, гипоксию). Типичны тахикардия и один из самых постоянных симптомов болезни – артериальная гипотония, причём больше снижается систолический показатель АД. Язык суховат, обложен, при высывании возможен тремор и девиация. У многих больных наблюдаются метеоризм, запоры, обусловленные поражением вегетативной нервной системы на уровне узлов солнечного сплетения. Перкуторно и пальпаторно может определяться увеличение селезёнки.

Период разгара начинается с 4-5-го дня болезни, когда на фоне усиления синдрома интоксикации на коже больного в течение одних суток появляется характерная сыпнотифозная экзантема, локализующаяся на груди, спине, боковых поверхностях туловища, животе, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей (на коже лица и подошв сыпи бывает редко).

Сыпь розеолезно-петехиальная, (от 1 до 3 мм в диаметре), “яркая”, на гиперемированном фоне, обильная. Одновременно могут появляться и розеола и первичные петехии. Розеола не выступают над поверхностью кожи, имеют фестончатые края, исчезают при надавливании. В центре розеол со временем могут возникать вторичные петехии. Розеола сохраняются 4-5 суток и бесследно исчезают. Петехии исчезают позже – через 10-13 суток с момента появления – они постепенно бледнеют, меняя окраску (“цветение синяка”).

Накануне появления сыпи – обычно на 4 сутки болезни – может наблюдаться кратковременное снижение температуры тела на 1,5-2°C (так называемый температурный “врез”). Одновременно регистрируется снижение артериального давления. С появлением высыпаний на коже лихорадка приобретает постоянный или ремиттирующий характер и держится на протяжении 4-8 дней. Снижение температуры тела до нормальных цифр происходит ускоренным лизисом – за 2-3 дня. Нередко

литическому снижению лихорадки (на 8-9 день) предшествует очередной температурный “врез”.

Одновременно с появлением экзантемы прогрессируют симптомы интоксикации, усиливаются функциональные нарушения деятельности сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервных систем. Постепенно присоединяются симптомы, свидетельствующие о появлении гранулём в головном мозге, мозговых оболочках (острый менинго-энцефалит). Головная боль становится нестерпимой, приобретает распирающий, давящий характер, нередко сопровождается рвотой. Беспокоят головокружение, слабость, бессонница. Резко выражены тактильная гиперестезия, гиперაკузия, фотофобия. Нередко выявляется оболочечная симптоматика, свидетельствующая о наличии менингизма или серозного менингита: умеренно выраженная ригидность затылочных мышц, верхний симптом Брудзинского, симптом Кернига. В ликворе у трети больных выявляется плеоцитоз (обычно не более 100 клеток в мкл – преимущественно лимфоцитов).

К проявлениям двигательных нарушений, связанных с поражением ЦНС следует относить амимию или гипомимию, “маскообразность” лица (поражение ядер стриопалидарной системы), сглаженность одной или обоих носогубных складок (парез лицевых нервов, вызванный развитием гранулематоза в области VII пары черепномозговых нервов и варолиева моста). Выражены тремор языка, его девиация. Важное диагностическое значение имеет наличие у больного симптома Говорова-Годелье (симптом “спотыкания” языка). Суть симптома в невозможности для больного полного свободного высывания языка из ротовой полости: движения языка при этом носят толчкообразный характер и не могут вывести язык далее зубов или губ. В основании симптома Говорова-Годелье лежит поражение ядер *nn. hypoglossi*.

Реже наблюдается нарушение артикуляции (дизартрия) и акта глотания, обусловленные поражением ядер подъязычного и частично блуждающего нервов.

К проявлениям энцефалита относится выраженный общий тремор. Сравнительно редко по сравнению с другими поражениями нервной системы выявляются нарушения чувствительности.

В разгаре болезни и в периоде реконвалесценции выявляется различной степени выраженности снижение слуха, нередко в сочетании с вестибулярными расстройствами (поражение ядер VIII пары – *n. acusticus*, реже его ствола в виде паренхиматозно-интерстициального неврита в кохлеарном и вестибулярном отделах). В дальнейшем возможно неполное восстановление слуха. Изменения со стороны вестибулярного аппарата

проявляются головокружением, тошнотой, рвотой, спонтанным нистагмом.

При значительной интоксикации и поражении центров вегетативной нервной системы в головном мозге могут наблюдаться симптомы острой сердечно-сосудистой недостаточности, нарушения дыхания, секреторные и трофические расстройства.

В разгаре заболевания в психической сфере чётко прослеживается фазовость реакций возбуждения и торможения. Ночью наблюдаются типичные для сыпного тифа маниакальноподобные состояния, проявляющиеся в эйфории с некоторым двигательным и речевым возбуждением без признаков делирия и аменции: больные суетливы, излишне словоохотливы, эйфоричны, раздражительны, обидчивы. Сон беспокойный, прерывистый, может сопровождаться кошмарными снами. Днём они чаще заторможены, сонливы, вялы.

На фоне высокой лихорадки возможно развитие тифозного статуса: больной загружен, заторможен, не способен воспринимать афферентную информацию при отсутствии явных психических нарушений и дезориентации.

Психические нарушения чаще возникают у больных с отягощённым преморбидным фоном (например, у лиц, страдающих алкоголизмом или перенесших когда либо черепномозговую травму и т.п.).

В периоде разгара заболевания усиливается картина сердечно-сосудистых нарушений в виде прогрессирования тахикардии, артериальной гипотензии. Возможно развитие инфекционно-токсического шока. Регистрируется расширение границ сердца, глухость его тонов. На электрокардиограмме выявляется снижение вольтажа, уплощение, двухфазность и изоэлектричность зубца Т (иногда его отрицательный характер), снижение интервала ST, что свидетельствует о дистрофических, а возможно и коронарных нарушениях в миокарде. У большинства больных отмечается компенсаторная одышка (при отсутствии физикальных и рентгенологических изменений со стороны лёгких). Аппетит снижен или отсутствует, больных беспокоит сухость во рту, жажда. Язык сухой, обложен. Характерны метеоризм, запоры. Выражен гепатолиенальный синдром.

У некоторых больных отмечается задержка мочеиспускания при переполненном мочевом пузыре – *ischuria paradoxa*. Это является следствием повышения тонуса *m.sphincter uretrae* и одновременно значительного расслабления детрузоров в результате раздражения симпатической иннервации этих мышц. Наряду с этим существенную роль в парадоксальной задержке мочи играют тормозные процессы в коре головного мозга, вследствие чего как бы выпадает “волевой фактор” в акте

мочеиспускания.

Первым признаком наступления *периода реконвалесценции* является снижение в течение 2-3 дней температуры тела до нормальных цифр по типу укороченного лизиса. За это время уменьшаются и другие симптомы интоксикации, психические и неврологические расстройства, нормализуются размеры печени и селезенки, стабилизируется гемодинамика.

Довольно долго сохраняется астенизация больного: слабость, потливость, эмоциональная неустойчивость, плаксивость, нарушение логики и памяти. Часто отмечается амнезия. Возможно развитие позднего психоза. На 12-14 дни нормальной температуры общее состояние больных улучшается настолько, что они могут быть выписаны из стационара. Следует помнить, что окончательная реабилитация больных наступает примерно через месяц после выписки из стационара.

Лёгкое течение болезни чаще встречается у детей и лиц молодого возраста. Явления интоксикации умеренно выражены. Температура тела не превышает 38°C. “Мозговая” и сосудистая симптоматика проявляются слабо. Тифозный статус, как правило, отсутствует. Сознание сохранено, имеется некоторая заторможенность психики. Всегда значительно выражены головная боль и бессонница. В экзантеме количественно преобладают розеолезные элементы. Гиперемия лица, конъюнктив, симптом Киари-Авцына встречаются у большинства больных. Длительность лихорадочного периода в пределах 7 - 9 дней.

Тяжёлое течение характеризуется бурным, интенсивным развитием симптомов интоксикации, гиперпирексией (41-42°C), выраженными функциональными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Пульс частый – до эмбриокардии (130-140 ударов в минуту), слабого наполнения, АД (систолическое) падает ниже 80 мм рт. ст. Глухость сердечных тонов. Тахипное с возможным развитием патологических ритмов дыхания. Сыпь преимущественно петехиальная, но возможны и более крупные геморрагии. Акроцианоз.

Характерен тифозный статус, на фоне которого развивается психоз. Наиболее характерным видом инфекционного психоза является развитие у больного сноподобного сыпнотифозного делирия – проявляющегося в беспокойном поведении больных, бессвязной речи, бесцельных движениях. Они дезориентированы в окружающем, галлюцинируют. Галлюцинации чаще зрительные, реже слуховые, нередко носят тревожный, устрашающий характер, побуждающие больных активно реагировать на мнимую угрозу. Подвижность больных высока – они могут “спасаться бегством”, активно сопротивляться медицинскому персоналу, выбраться

в окно или в лестничный пролёт. Их психика переполнена бредовыми идеями преследования, виновности, зачастую связанными с ранее пережитыми критическими ситуациями – нередко профессионального характера. Делирий сопровождается выраженными вегетативными нарушениями, болезненностью по ходу нервно-сосудистых пучков, гиперестезией кожи, гиперакузией, фотофобией. Возможны явления деперсонализации, “бред двойника”, нарушение схемы тела и его отчуждение, ощущение полетов, падения с высоты, – т.е. проявления нарушения сенсорного синтеза, характерные для сыпнотифозного энцефалита.

Проявлениями менингоэнцефалита является менингеальный симптомокомплекс и очаговая симптоматика. Двигательные нарушения в виде тремора конечностей, общего тремора, судорожного синдрома, нарушение глотания, дизартрии. Высшим проявлением неврологических расстройств является *coma vigile* - полная обездвиженность больного при сохранённом сознании, исходом которой является, как правило, смерть больного.

Очень тяжёлые формы (молниеносные или гипертоксические) встречаются редко. Болезнь длится не более 5 дней и заканчивается смертью больного от инфекционно-токсического шока с развитием острой надпочечниковой недостаточности (в результате кровоизлияний в кору надпочечников).

Бессимптомное течение сыпного тифа, а также стёртые и атипичные его формы, протекающие с незначительной интоксикацией и лихорадочной реакцией, скудностью или отсутствием сыпи, диагностируются крайне редко во время эпидемических вспышек (менее 0,5% случаев) и только по положительным результатам серологических исследований.

Осложнениями сыпного тифа являются:

1. *Функциональные и морфологические нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы* (острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфекционно-токсический шок, коллапс, тромбозы и тромбоземболии, инфаркты, кровоизлияния в органы и ткани, миокардит, крайне редко кишечные кровотечения).

2. *Поражение ЦНС* (психозы острого периода, реконвалесценции; поздние психозы; разрывы мозговых сосудов с развитием гемипарезов, параличей; полирадикулоневриты, очаговые поражения).

3. *Осложнения, обусловленные присоединением вторичной инфекции* (пневмонии, отиты, паротиты, фурункулез, абсцессы).

4. *Осложнения смешанного генеза:* деструктивный васкулит + дисфункция ЦНС и ВНС + вторичная инфекция (гангрены пальцев, ушных

раковин, наружных половых органов; пролежни; тромбозы, нефриты, нефрозонофриты, хондриты и перихондриты (чаще хрящей гортани).

Исходы заболевания. В доантибиотическую эру летальность при эпидемическом сыпном тифе составляла в среднем 30% (в отдельные времена достигала 60-80%). В настоящее время - при спорадической заболеваемости сыпным тифом и использовании адекватной этиотропной терапии летальность не превышает 1%. Основной причиной летального исхода является инфекционно-токсический шок, тяжёлые поражения нервной системы, миокардит с развитием сердечной недостаточности.

У ряда лиц, перенесших сыпной тиф, через много лет при неблагоприятных условиях возможна активация инфекционного процесса с клинической манифестацией в виде болезни Брилла-Цинссера.

6. Диагностика.

Важное эпидемиологическое значение имеет ранняя клиническая диагностика сыпного тифа – до 5-го дня от начала заболевания (правило 5 дней). Заключительный клинический диагноз эпидемического сыпного тифа – в условиях спорадической заболеваемости – может быть установлен клиницистами и принят эпидемиологическими службами только при наличии лабораторного подтверждения.

Бактериологические методы в практическом здравоохранении не используются ввиду технической сложности культивирования риккетсий в лабораторных условиях.

Серологические реакции:

Реакция агглютинации (РА) с риккетсиями Провацка, строго специфична. Агглютинины выявляются уже с 5-7 дней болезни и достигают диагностического титра (1:200) в разгаре болезни. Не имеет широкого распространения.

РНГА - выявляет специфические антитела только в разгаре заболевания и в периоде реконвалесценции (до 6-7 месяцев после окончания заболевания). Диагностический титр 1:1000 и выше. Исследование проводят в парных сыворотках.

В РСК антитела к антигенам риккетсий Провацка обнаруживаются позже - с 7-8 дня болезни. Диагностический титр 1:160 с нарастанием в динамике заболевания. Специфические антитела IgG-класса (в низких титрах) в сыворотке крови переболевших сыпным тифом определяются в РСК на протяжении 20-50 лет (ретроспективная диагностика).

На современном этапе для диагностики сыпного тифа все чаще используются реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА).

Для выявления генетических маркёров риккетсий может применяться

полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Гемограмма в периоде разгара заболевания сыпным тифом характеризуется чаще всего незначительным снижением количества эритроцитов, тромбоцитопенией, умеренным лейкоцитозом с нейтрофилёзом при наличии палочко-ядерного сдвига, эозинопенией, лимфопенией, появлением плазматических клеток, умеренным увеличением СОЭ.

7. Дифференциальная диагностика.

В начальном (дозкзантематозном) периоде заболевания сыпной тиф следует дифференцировать от гриппа, генерализованных форм менингококковой инфекции, геморрагических лихорадок.

В периоде разгара сыпного тифа дифференциальный диагноз приходится проводить в отношении большого количества заболеваний, из которых на территории РФ в настоящее время чаще других можно встретить брюшной тиф и паратифы, лептоспироз, трихинеллёз, флeботомную лихорадку.

Грипп.

Критерии: в отличие от сыпного тифа при неосложнённом гриппе температура тела больного повышается до 39-40°C в первые же часы заболевания, держится на высоких цифрах не более 2-3 дней, сменяясь в последствие субфебрилитетом. На 2 сутки заболевания присоединяется симптоматика острого трахеобронхита, выраженность которого коррелирует с интоксикационным синдромом. Симптом Киари-Авцына отрицателен. Мелкоточечная петехиальная сыпь на коже возможна с первых дней исключительно при тяжёлом течении заболевания. Язык свободно высовывается по команде врача, без тремора и девиации. Яркая гиперемия слизистой ротоглотки, выраженная зернистость на задней стенке глотки. Печень, селезенка не увеличены. Сознание сохранено, тифозный статус, бред не типичны. Больной вял, слаб, адинамичен, угнетен, сонлив, предпочитает занимать лежачее положение.

В гемограмме – лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз.

Этиологическая диагностика заболевания методом иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках со слизистых оболочек носа.

Менингококковый менингит.

Критерии: острое начало с озноба и высокой лихорадки. Головная боль быстро (за несколько часов) усиливается, принимая нестерпимый, распирающий или давящий характер, нередко сопровождается рвотой. Больные вынуждены лечь в постель уже в самом начале заболевания.

Характерна их поза: на боку, с откинутой назад головой, согнутыми в коленях и приведенными к животу ногами. Резко выражен менингеальный синдром. К началу 2-х суток – возможно появление признаки отёка мозга – нарушение сознания (сопор), судорожный синдром. При менингоэнцефалите появляется очаговая церебральная симптоматика. Печень, селезёнка не увеличены.

В *гемограмме* – гиперлейкоцитоз, нейтрофилёз со сдвигом влево. Высокое давление в спинномозговом канале, гнойный характер ликвора (высокий цитоз с преобладанием нейтрофилов с возможными включениями в них диплококков, клеточно-белковая диссоциация).

Менингококкемия.

Критерии: острое начало с высокой лихорадки и других симптомов интоксикации, появления в 1-2 дни болезни геморрагической сыпи на бледном фоне кожных покровов – поначалу петехиальной, затем с более крупными элементами звездчатого характера, неправильной формы, плотными, с быстро формирующимися некрозами в центре элемента. Элементы сыпи локализуются преимущественно на дистальный отделах конечностей, ягодицах, местах давления. Для тяжёлого течения характерно изначальное появление крупных геморрагий с последующим их слиянием, некротизацией.

В крови – нейтрофильный гиперлейкоцитоз. Угроза развития ИТШ с первых дней (часов) заболевания.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС).

Критерии: характерна выраженная цикличность течения с выделением начального (лихорадочного – 3-4 дня) периода, и последующих олигурического (с 5 дня болезни) и полиурического периодов на фоне нормальной температуры. В конце лихорадочного, в начале олигурического периодов возможно появление петехиальной сыпи и других геморрагических проявлений при нарастании болей в пояснице, уменьшении мочеотделения, высокой протеинурии. Сыпь необильная, гнездно располагающаяся в боковых и подмышечных областях, местах давления одежды. Типичны рвота, жажда, икота.

В крови повышение уровня содержания мочевины, креатинина.

В моче – гематурия, выраженная протеинурия, цилиндрурия (фибринные цилиндры), наличие вакуолизированных клеток канальцевого эпителия. Угроза развития ОПН.

Этиологическая диагностика с первых дней болезни на основе ПЦР, в дальнейшем – по нарастанию титров антител.

Тифо-паратифозные заболевания.

Критерии: характерно начало заболевания с постепенным повышением температуры и нарастанием других симптомов интоксикации. Кожные покровы бледные, сухие. Энантемы нет. Больные вялы, адинамичны. Язык утолщен, с отпечатками зубов, обложен по спинке и у корня (кайма и кончик языка свободны от налета). Относительная брадикардия, дикротия пульса. Выражен метеоризм. Положителен симптом Падалки. Сыпь скудная, розеолезная, появляется с 8-10 дня болезни с преимущественной локализацией по передней поверхности брюшной стенке, феномен “подсыпания”. Менингеальная и очаговая неврологическая симптоматика не характерны.

В гемограмме в разгаре заболевания – лейкопения, нейтропения, анэозинофилия, относительный лимфоцитоз, нормальные цифры СОЭ.

Этиологическая диагностика по результатам бактериологического исследования крови, испражнений, мочи, обнаружению специфических антител к антигенам брюшнотифозных (паратифозных) бактерий в динамике заболевания.

Лептоспирозы.

Критерии: характерно на фоне острого начала заболевания с интоксикационного синдрома появление интенсивных болей в мышцах туловища и конечностей (особенно икроножных) при движении и пальпации. Лихорадка нередко носит двухволновый характер, возможны геморрагический, желтушный и почечный синдромы. У части больных возможно развитие серозного менингита.

В гемограмме нейтрофильный лейкоцитоз, высокая СОЭ.

В ликворе лимфоцитарный и лимфоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз; при микроскопии ликвора в темном поле зрения можно обнаружить лептоспир.

Этиологическая диагностика на основании микроскопии раздавленной капли мочи, крови, ликвора в темном поле зрения, исследования сыворотки крови в РАЛЛ.

Трихинеллёз.

Критерии: для трихинеллёза типичны гиперемия и отёк лица, век, (“одутловатка”), головная боль, мышечные (особенно жевательной мускулатуры) – при движении и пальпации – боли, умеренно выраженный конъюнктивит, болезненность при движении глаз. Возможно появление

аллергической сыпи на коже. Печень, селезёнка не увеличены.

Указание в анамнезе на употребление в пищу плохо термически обработанного мяса (кабанятины, медвежатины, свинины и др.) и групповой характер заболеваемости.

В гемограмме – гиперэозинофилия.

Этиологическая диагностика: трихинеллоскопия зараженных мясных продуктов, иногда биоптатов из дельтовидных и икроножных мышц пациента. Обнаружение специфических антител в сыворотке крови с конца первой недели болезни.

Флеботомная лихорадка.

Критерии: в отличие от сыпного тифа остро развившийся синдром интоксикации сопровождается вялостью, подавленностью настроения, наличием положительных симптомов Пика (веерообразное расширение сосудов склер в виде треугольника с основанием в области наружного угла глаз) и Тауссига (1-й симптом – резкая болезненность при поднимании пальцами верхнего века, и 2-й симптом – сильная боль при надавливании на глазные яблоки). Печень, селезенка не увеличены.

Течение болезни доброкачественное, кратковременное (3-5 дней).

В крови лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз.

8. Лечение.

Заболевшие сыпным тифом и болезнью Брилла-Цинсера подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар по клиническим и эпидемиологическим показаниям. При поступлении они подвергаются обязательной проверке на педикулёз и в случае обнаружения головных и платяных вшей подвергаются дезинсекции. При устранении педикулеза больной становится в эпидемиологическом отношении безопасным для окружающих и может находиться в общем отделении. Ведение сыпнотифозных больных предполагает тщательное наблюдение персонала за психическим статусом пациента (возможность развития делириозного состояния, делающего больного опасным для себя и окружающих).

Препаратами выбора в лечении больных сыпным тифом являются антибиотики тетрациклинового ряда. Тетрациклин, окситетрациклин назначаются по 0,3-0,4 г х 4 раза в день; доксициклин по 0,1 г х 2 раза в день до второго дня с момента нормализации температуры тела включительно. При непереносимости тетрациклинов их можно заменить хлорамфениколом по 0,5 г х 4 раза в день с такой же длительностью курса. Больным, для которых оральный прием антибактериальных препаратов затруднен или невозможен, назначают их парентерально (доксициклин, левомицетин-

сукцинат натрия). В экспериментах *in vitro* было показано, что высокой активностью против риккетсий Провацек из антибиотиков обладает рифампицин, ципрофлоксацин, цефлосацин и спарфлоксацин.

Если на фоне проводимой антибиотикотерапии возникает осложнение, вызванное присоединением вторичной бактериальной инфекции (пневмония, тромбофлебит), целесообразно добавить дополнительно антибактериальные препараты, соответствующие этиологии осложнения.

Патогенетическая терапия включает проведение дезинтоксикационной терапии, использование антиагрегантов, при необходимости антикоагулянтов, анальгетиков, жаропонижающих средств. При явлениях сердечно-сосудистой недостаточности показано введение симпатомиметиков (эфедрин, мезатон, норадреналин, допамин). При развитии инфекционно-токсического шока используются глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) короткими курсами. Обязательным является назначение в достаточной дозе витаминов, обладающих сосудостроительным действием (витамины групп С, В, Р). При возбуждении больных, а также при развитии у них делирия проводится седативная терапия (бромиды, барбитураты, аминазин, галоперидол или оксибутират натрия).

Большое значение для благополучного исхода заболевания имеет правильно организованный режим и уход за больным: регулярное и своевременное полноценное витаминизированное питание, систематический уход за кожей (профилактика образования пролежней). Особое наблюдение за больным требуется с 5-7 дней заболевания, когда внезапно может возникнуть острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс, ослабление сердечной деятельности), а также делириозное состояние. Больные должны соблюдать строгий постельный режим до 7 дня апиреksии, с 9-го дня нормальной температуры им разрешается вставать с постели и ходить. Выписка из стационара возможна не ранее 12-14 дня апиреksии.

Диспансерное наблюдение.

Следует помнить, что клиническое выздоровление значительно опережает морфологическое и функциональное восстановление в поврежденных патологическим процессом органах и тканях. В периоде реконвалесценции практически всегда встречаются астенические состояния – головные боли, головокружения, расстройства сна, ипохондрия, эмоциональная лабильность, снижение памяти.

После выписки больные длительное время наблюдаются участковым терапевтом, при необходимости – кардиологом, невропатологом, психоневрологом до полной нормализации нарушенных функций. На протяжении года нежелательна ответственная напряженная (особенно ночная) работа, требующая постоянного внимания (напр. машинист

электропоезда, водитель автотранспорта и т.п.).

Болезнь Брилла-Цинссера.

Определение. Болезнь Брилла-Цинссера – острое антропонозное, циклически протекающее заболевание, представляющее собой эндогенный рецидив эпидемического сыпного тифа, возникающий через длительный (годы, десятилетия) промежуток времени после перенесенного эпидемического сыпного тифа.

Эпидемиологической особенностью болезни Брилла-Цинссера является ее возникновение в отсутствие источника-резервуара инфекции (больного эпидемическим сыпным тифом) и педикулеза. Заболевание характеризуется относительно более лёгким течением, сохраняя при этом типичный клинический симптомокомплекс. Манифестации хронически протекающего инфекционного процесса в виде заболевания предшествует снижение специфического иммунитета при стрессовых ситуациях, травмах, переохлаждении, эмоциональном стрессе. Болезнь регистрируется преимущественно в старших и пожилых возрастных группах.

Патогенез болезни Брилла-Цинссера идентичен таковому при эпидемическом сыпном тифе, морфологические изменения менее выражены.

Определение в динамике заболевания специфических сывороточных антител проводится с обязательным учетом их принадлежности к различным классам иммуноглобулинов в целях дифференциальной диагностики эпидемического сыпного тифа и болезни Брилла-Цинссера. Так, при эпидемическом сыпном тифе на 5-7 день болезни определяются в диагностическом титре специфические антитела IgM, а IgG-антитела (в высоких титрах) в периоде реконвалесценции.

У больных рецидивным сыпным тифом в первые дни болезни и в высоких титрах изначально выявляются антитела преимущественно IgG.

Задание №3. Изучите схему диагностического поиска. Воспользуйтесь ею для построения окончательного развернутого диагноза. Проверьте ваше умение обосновать диагноз на основе усвоенных теоретических знаний. Приводится схема диагностического поиска эпидемического сыпного тифа.

Схема диагностического поиска (алгоритм).

1-й этап.

Цель: выделить диагностически значимую информацию на этапе сбора

анамнеза.

Для этого следует:

1. Воспользоваться анализом жалоб больного.

Типичными являются жалобы на чувство жара, лихорадку, интенсивные головные боли, усиливающиеся, как правило, к ночи, головокружение, гиперестезии, слабость, боли и ломоту в мышцах и костях, нарушения сна, бессонницу, “кошмарные” сновидения, снижение аппетита. Наряду с этим в периоде разгара болезни возможны жалобы на нарушение мочеиспускания.

2. Использовать сведения о динамике развития заболевания: как правило, эпидемический сыпной тиф начинается остро с повышения температуры до высоких цифр на протяжении 2-3 дней, раннего появления и интенсивного нарастания головной боли, головокружений, миалгий, оссалгий, артралгий. Характерно появление экзантемы на 4-5 дни лихорадки, обнаружение с этого времени у больного в различной степени выраженных гемодинамических, а также двигательных, сенситивных и психических расстройств, связанных с сосудистым поражением всех отделов нервной системы (сыпнотифозный менингоэнцефалит).

3. Выяснить особенности эпиданамнеза. Учитывая инкубационный период (от 1 до 3 недель), установить возможность пребывания в эти сроки заболевшего в регионах, где еще регистрируется эпидемическая заболеваемость сыпным тифом (Африка, Южная Америка). Выяснить образ жизни пациента, социальные условия, профессию, наличие у больного педикулёза и возможность близкого контакта с лицами, некогда перенесшими сыпной тиф.

4. Выяснить преморбидный фон. Наличие у больного сердечно-сосудистых и нервных заболеваний, хронического алкоголизма, способствующих более тяжёлому течению заболевания. К тяжёлому течению риккетсиоза предрасполагают также иммунодефицитные состояния.

2-й этап.

Цель: решить вопрос о наличии у больного эпидемического сыпного тифа или болезни Брилла-Цинссера.

Для этого следует:

1. Выявить наличие ведущих симптомов эпидемического сыпного тифа: выраженная интоксикация (высокая лихорадка, психомоторное возбуждение, быстрая истощаемость, тремор пальцев рук, языка, общий тремор); характерный внешний вид пациента (симптом “2капюшона”, “кроличьи” глаза, экзантема – симптомы Киари-Авцина, Розенберга, яркая

обильная, розеолезно-петехиальная экзантема с 5 дня лихорадки, положительные эндотелиальные симптомы); артериальная гипотензия, тахикардия, гепатолиенальный синдром, в разгаре заболевания менингоэнцефалит, парадоксальная ишурия при тяжелом течении заболевания.

2. Воспользоваться результатами лабораторного обследования:

а) в гемограмме: лейкоцитоз, нейтрофилёз с выраженным палочко-ядерным сдвигом, тромбоцитопения, умеренно увеличенная СОЭ.

б) серологические исследования обязательно проводятся в парных сыворотках крови: выявление специфических антител в РНГА возможно с 5-7 дней лихорадки (диагностический титр 1:1000), в РСК с 7-9 дней (диагностический титр 1:160) с регистрацией последующего нарастания титра специфических антител в динамике заболевания. Целесообразно учитывать специфические антитела IgM, IgG в целях дифференциальной диагностики эпидемического сыпного тифа и болезни Брилла-Цинссера.

в) иммунологические исследования: выявление антигенов риккетсий в РНИФ, ИФА.

3. Провести дифференциальную диагностику: в начальном периоде сыпного тифа с гриппом, менингококковой инфекцией, лептоспирозом. В разгаре заболевания с лихорадочными заболеваниями, протекающими с экзантемой (тифо-паратифозные заболевания, ГЛПС, иерсиниозы и др.).

4. Сделать вывод о наличии у больного эпидемического тифа или болезни Брилла-Цинссера.

3-й этап.

Цель: сформулировать развернутый клинический диагноз.

Для этого следует:

1. Определить по клинко-эпидемиологическим и лабораторным данным вариант течения заболевания: эпидемический сыпной тиф или его рецидивный вариант – болезнь Брилла-Цинссера.

2. Определить степень тяжести течения заболевания (по выраженности инфекционно-токсического и геморрагического синдромов, высоте лихорадки, состоянию сознания, гемодинамики, выраженности менингеальной и другой неврологической симптоматики, наличию осложнений).

Примеры развернутого клинического диагноза.

Эпидемический сыпной тиф, тяжёлое течение, осложнённый ИТШ 1-2 ст. (РНГА с риккетсиозным диагностикумом в парных сыворотках 1:640 и 1:2560).

Болезнь Брилла-Цинссера, среднетяжёлое течение (титр специфичес-

ких антител IgG-типа в парных сыворотка 1:1280 и 1:5120).

4-й этап.

Цель: определить тактику ведения больного.

Для этого следует:

1. Решить вопрос о госпитализации больного.

Госпитализируются в инфекционный стационар в обязательном порядке все больные эпидемическим сыпным тифом и болезнью Брилла-Цинссера вне зависимости от тяжести течения заболевания. В процессе госпитализации при наличии у пациента педикулёза требуется его обязательная санитарная обработка (проведение дезинсекционных и дезинфекционных мероприятий).

2. Назначить обоснованное лечение. Больным показан строгий постельный режим до 5-6 дня нормальной температуры. Они требуют постоянного наблюдения со стороны медицинского персонала (в том числе за поведением пациента).

Лечение должно быть комплексным: этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Этиотропная антибактериальная терапия проводится прежде всего препаратами тетрациклинового ряда. При невозможности их орального приема используется парентеральный путь введения.

Патогенетическая терапия включает внутривенное введение дезинтоксикационных растворов, катехоламинов, оксигенотерапию, при необходимости антикоагулянты, транквилизаторы.

Постельный режим показан до 7 дня нормальной температуры.

3. Определить критерии клинического выздоровления, сроки выписки из стационара. Критерием выздоровления являются нормализация температуры, стабилизация гемодинамики, стойкое исчезновение патологических симптомов.

Выписка из стационара желательна не ранее 12-го дня нормальной температуры.

Задание №4.

1. Ознакомьтесь с содержанием клинических задач.
2. Решите задачи с помощью схемы диагностического поиска и дифференциальной диагностики.
3. Произведите самоконтроль и самокоррекцию по эталонам решения задач.

Задача №1.

Пациентка, 78 лет, 18 дней находилась в отделении кишечных инфекций по поводу, сальмонеллёза (гастроэнтероколитическая форма, тяжёлое течение, высеив из кала *S.typhi murium*), получала регидратационную,

дезинтоксикационную, антибактериальную терапию препаратами фторхинолонового ряда, симптоматическую терапию с положительным эффектом. Результаты контрольных бактериологических исследований на сальмонеллы – отрицательны. На следующий день после выписки температура повысилась до $37,7^{\circ}\text{C}$, появились головные боли пульсирующего характера, бессонница, нарастала слабость, однократная рвота.

Вышеуказанные симптомы прогрессировали, температура достигала $38,7-39,5^{\circ}\text{C}$, диареи не было. На 5-й день лихорадки была госпитализирована в то же инфекционное отделение с подозрением на генерализованную форму сальмонеллёза.

При поступлении: больная возбуждена, суетлива, излишне многословна, речь невнятная. Выражен общий тремор. Кожа лица, шеи гиперемирована. Инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив. На коже боковых поверхностей груди, на животе и спине необильная розеолезно-петехиальная сыпь. Эндотелиальные симптомы положительные. Тоны сердца глухие. Пульс 102 уд/мин., АД 110/90 мм рт. ст. Язык сухой, покрыт налетом коричневого цвета, высовывается не полностью, дрожит, отклоняется в левую сторону. Печень, селезёнка увеличены.

Слабо выраженная ригидность затылочных мышц, симптом Кернига отрицательный.

Гемограмма: Hb 120 г/л, Л.- $12,0 \times 10^9/\text{л}$; п/я - 11%; с/я - 75%; лимф. - 10%; мон. - 4%; СОЭ - 35 мм/час.

1. Сформулируйте предварительный диагноз
2. Очертите круг дифференциально-диагностического поиска.
3. Необходимые лабораторные исследования для уточнения диагноза.
4. Наметьте тактику ведения больной.

Задача №2.

Бригада "03" доставила в приемный покой инфекционного стационара высоко лихорадящего пациента 36 лет, журналиста по профессии, с подозрением на тропическую малярию.

За полторы недели до заболевания он вернулся из Эфиопии, где находился в длительной командировке, жил в полевых условиях в местах ведения военных действий. По возвращению домой был вынужден пройти дезинсекцию по поводу головного и платяного педикулёза.

На момент поступления (3-й день болезни) его состояние расценено как среднетяжёлое. Температура тела $39,9^{\circ}\text{C}$, сознание сохранено, ориентирован, но возбужден, эйфоричен, навязчив, многословен, пытается шутить по любому поводу – чаще всего неудачно (юмор "висельника").

Тремор рук, общий тремор. Жалобы на мучительные головные боли, слабость, плохой сон – мешают спать сновидения устрашающего характера (военные эпизоды с его личным участием), отсутствие аппетита, возникшую непереносимость к яркому свету, звуковым и тактильным раздражителям. Лицо одутловато, гиперемировано. Инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив. Положительный симптом Киари-Авцына. Энантема на слизистой мягкого неба у основания язычка. Кожные покровы обычного цвета, сухие, сыпи нет. Симптом Юргенса положительн. ЧДД до 26 в минуту. Тоны сердца глухие. Пульс 116 ударов в минуту. АД 100/70 мм рт. ст. Тремор языка. Селезёнка, печень не увеличены.

Гемограмма: Hb 140 г/л, лейкоциты $14,2 \times 10^9$ /л; п/я - 14%; с/я - 70%; лимф. - 12%; мон. - 4%; СОЭ - 30 мм/час.

1. Сформулируйте предположительный диагноз.
2. Укажите круг дифференциально-диагностического поиска.
3. Какие лабораторные исследования (в том числе экстренные) следует сделать для уточнения диагноза?
4. Наметьте тактику ведения больного.

Задача №3.

Больная, 72 лет, пенсионерка. Находилась в хирургическом отделении городской больницы по поводу желчнокаменной болезни, механической желтухи. Через 16 дней после операции холецистэктомии у нее повысилась температура тела до фебрильных цифр, появились интенсивная головная боль, слабость, бессонница, анорексия. Лихорадочный период составил 8 дней. На 5 день лихорадки врачи отделения заметили появление скудной розеолезной сыпи на коже туловища. Учитывая перенесенный пациенткой в 1942 году сыпной тиф (тогда же умерли от сыпного тифа её мать и старший брат), больной были сразу назначены исследования сыворотки крови (РНГА с антигеном риккетсий Прованска положительно в титре 1:1280; РСК - отрицательный результат).

Назначен 5-дневный курс лечения доксициклином.

На 5 день апирекии на фоне нормального АД (130/80 мм рт. ст.) появилась правосторонняя гемиплегия, парез правого лицевого нерва, а также моторная афазия.

1. Сформулируйте предположительный диагноз с учетом данных анамнеза и лабораторных данных.
2. Объясните причину появления неврологической симптоматики.
3. Какие дополнительные лабораторно-инструментальные исследования потребуются для подтверждения клинического диагноза?
4. Тактика ведения больной.

5. Прогноз.

Эталон ответов к задаче №1.

1. Пятидневная лихорадка, другие симптомы интоксикации, внешний вид (симптом “капюшона”, инъекция сосудов склер и конъюнктив, характер экзантемы), поведение больной (психомоторное возбуждение, невнятная речь), положительные симптомы Говорова-Годелье, эндотелиальные симптомы, гепатолиенальный синдром, ригидность затылочных мышц позволяют заподозрить сыпной тиф – точнее его рецидивную форму – болезнь Брилла-Цинссера (об этом косвенно свидетельствуют преклонный возраст пациентки, допускающий возможность перенесения ею в молодости эпидемического сыпного тифа, отсутствие педикулёза, недавно перенесенное острое инфекционное заболевание, как возможный разрешающий фактор эндогенной инфекции).

2. Появление у пациентки, перенесшей недавно локализованную форму сальмонеллёза признаков генерализованной инфекции делает правомочным предположительный диагноз участкового врача (генерализованный сальмонеллёз). Однако, учитывая проведенную больной адекватную антибактериальную терапию и отрицательные результаты бактериологического исследования на момент выписки, делает диагноз сальмонеллёза маловероятным.

3. Для лабораторного подтверждения диагноза следует назначить серологическое исследование на наличие антител к риккетсиям Провачека в динамике, с учётом класса иммуноглобулинов. В целях исключения сальмонеллёза провести повторное бактериологическое исследование крови, испражнений и мочи на сальмонеллы.

4. Предполагая риккетсиозную этиологию заболевания, пациентке следует назначить постельный режим, наблюдение медперсонала за поведением больной (возможность развития психоза), антибактериальную терапию препаратами тетрациклинового ряда, антиагрегантную и дезинтоксикационную терапию.

Эталон ответов к задаче №2.

1. Развитие у пациента острого лихорадочного заболевания вскоре по возвращению из региона, эндемичного по эпидемическому сыпному тифу, пребывание его в условиях, допускающих возможность заражения (военные действия, жизнь в полевых условиях, педикулёз), типичная клиническая симптоматика раннего периода заболевания (симптомы “капюшона”, склерит, экзантема, положительные эндотелиальные симптомы, психомоторное возбуждение, ухудшение сна, артериальная гипотензия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз) дают основание заподозрить эпидемический сыпной тиф - начальный период.

2. Вышеуказанные симптомы начального периода заболевания могут встречаться при геморрагических лихорадках, чуме, малярии, тифопаратифозных заболеваниях.

3. Учитывая факт пребывания в Эфиопии, где встречаются вышеперечисленные заболевания, лабораторная диагностика должна включать: исследование мазка и толстой капли крови на плазмодии малярии (получение результата исследования возможно через 1-2 часа); посев крови на питательные среды для выделения возбудителей тифопаратифозных заболеваний и чумы; исследование в ПЦР сыворотки крови на антигены вирусов геморрагических лихорадок; исследование сыворотки крови в РНГА, РСК на наличие антител к антигенам риккетсий Прованса, сальмонелл, чумы в парных сыворотках. Клинические анализы крови и мочи.

4. Больной подлежит обязательной госпитализации в боксированное отделение инфекционного стационара для обследования и лечения. По исключению диагноза малярии, незамедлительно приступить к антибактериальной терапии препаратами тетрациклинового ряда (доксидиклин), дезинтоксикационная терапия. Постельный режим. Обеспечение наблюдения за поведением больного, при необходимости медикаментозная седация и фиксация больного.

Эталон ответов к задаче №3.

1. Учитывая острое начало заболевания через 18 дней после перенесения полостной операции (разрешающий фактор) с лихорадки и других проявлений интоксикации, появление на 5 день болезни розеолезной сыпи, данные эпидемиологического анамнеза (эпидемический сыпной тиф в анамнезе) и лабораторных исследований (диагностические титры антител на 5 день болезни) у больной следует диагностировать болезнь Брилла-Цинссера.

2. Появление правосторонней гемиплегии и пареза правого лицевого нерва, а также моторной афазии можно объяснить нарушением мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии. Осложнение, вероятнее всего, возникло на фоне уже имевшей место предшествующей сосудистой патологии.

3. Для подтверждения диагноза необходимо повторное (с интервалом в 7 дней) исследование сыворотки крови на специфические антитела IgM, IgG в РНГА и РСК.

4. Перевод пациентки в неврологическое отделение для дальнейшего лечения. В плане инструментального обследования целесообразно применение КТ головного мозга.

5. Прогноз неблагоприятный.

Задание №5. Для более углубленного усвоения темы решите задачи повышенной трудности (нетиповые), пользуясь дополнительными источниками информации. Решение задач в письменной форме предъявите преподавателю. Подготовьте вопросы, которые Вам необходимо выяснить у преподавателя.

Задача №1.

Бригадой "03", в феврале, в реанимационное отделение инфекционной больницы с диагнозом "Менингококковая инфекция. Менингит. Отёк мозга" доставлен пациент 45-50 лет.

Из сопроводительных документов известно, что пациент был обнаружен нарядом милиции на территории городской свалки. Со слов других обитателей свалки, врач "03" выяснил, что пациент родом из Молдавии, проживает там около года. В последнее время жил вместе с соотечественником, который умер от "лихорадки" около 3-х недель назад. На протяжении недели – жаловался окружающим на сильную головную боль, слабость, чувство жара. Последние два дня – не вставал.

При поступлении: температура тела 40,1°C. На голове слипшиеся волосы ("колтун"). Кожа лица, шеи и верхней части груди гиперемирована, на коже туловища и конечностей обильная, яркая розеолезно-петехиальная сыпь. Эндотелиальные симптомы положительные. Кожа на пояснице, лопатках, плечах, бедрах грязно-коричневого цвета, грубая, сухая, в расчесах и мелких очажках пигментации (следы укусов насекомых?).

Глаза красные (инъекция сосудов склер и конъюнктив), блестящие. На переходной складке конъюнктив петехии. Лицо одутловато. Носогубные складки сглажены, губы сухие, потрескавшиеся.

Психомоторное возбуждение, препятствует осмотру. Общий тремор.

Тахикардия до 120 ударов в минуту, пульс слабого наполнения, АД 70/ 40 мм рт. столба. ЧДД 32 в минуту.

Язык сухой, покрыт буро-чёрным налетом. На слизистой мягкого неба петехии. Живот активно участвует в акте дыхания. Печень большая, плотная, с острым краем. Селезёнка увеличена, доступна пальпации.

При катетеризации мочевого пузыря получено 2,5 литра концентрированной мочи.

Общий мышечный гипертонус. Ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига с обеих сторон.

При люмбальной пункции ликвор прозрачный, вытекает частыми каплями, цитоз – 12 клеток в 1 мкл, в мазке – 10 лимфоцитов, 2 нейтрофила.

Гемограмма: Hb 120 г/л, лейкоциты $16,2 \times 10^9/\text{л}$; п/я - 10%; с/я - 68%; лимф. - 16%; мон. - 6%; СОЭ - 35 мм/час.

1. Укажите целесообразность госпитализации больного в реанимационное отделение инфекционного стационара.
2. Укажите круг дифференциально-диагностического поиска. В чём трудность проведения дифференциальной диагностики в данном случае?
3. Какие лабораторные исследования следует назначить больному?
4. Наметьте тактику ведения больного

Задача №2.

В боксовое отделение инфекционного стационара по “03” с диагнозом “Лихорадка неясной этиологии. Сыпной тиф? Менингит?” доставлена из аэропорта “Шереметьево” пациентка 30 лет, прибывшая рейсом из Непала, где находилась в составе туристической группы в течение 10 дней.

Заболела остро, в день возвращения на родину, в самолёте, с повышения температуры, появления интенсивной головной боли, однократной рвоты, болей в икроножных мышцах и крестце.

При поступлении: жалуется на головную боли в лобно-височных областях, боли при движении глазных яблок, общую слабость, недомогание, мышечные и суставные боли. Объективно: температура 38,8°С, кожные покровы чистые, “загорелые”, яркая гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища, инъекция сосудов конъюнктивы, особенно выраженная в области наружного угла глаза на треугольном участке, обращённом “вершиной” к роговице. Давление на глазные яблоки и поднятие пальцами верхнего века резко болезненны.

Слизистая ротоглотки гиперемирована в области дужек, язычка, задней стенки глотки.

Лимфоузлы не пальпируются. Пульс 76 уд/мин. АД 100/70 мм рт.ст. ЧД до 18 в минуту. Печень, селезёнка не пальпируются.

Сознание сохранено. Определяется ригидность затылочных мышц.

Гемограмма: Hb 140 г/л, лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л; ю - 3%, п/я - 15%; с/я - 72%; лимф. - 2; мон. - 8%; СОЭ - 20 мм/час.

Ликвор вытекает под давлением, прозрачный, цитоз 30 в 1 мкл, нейтрофилов - 3%, лимфоцитов - 97%.

Дополнительно выяснено, что одновременно заболело еще несколько человек, первые случаи заболеваний начались за 3 дня до вылета в Москву.

1. Объясните причины госпитализации больной в боксированное отделение инфекционной больницы.
2. Определите круг дифференциально-диагностического поиска.
3. Выделите сигнальные диагностические симптомы.
4. Сформулируйте предположительный диагноз.
5. Определите тактику ведения и прогноз заболевания.

Клещевые пятнистые лихорадки.

В результате изучения темы “Клещевые пятнистые лихорадки” (КПЛ) студент должен уметь:

I. Производить сбор и анализ информации о состоянии здоровья пациента:

- целенаправленно выявлять жалобы, собирать анамнез и особенно – эпиданамнез;
- производить клиническое обследование больного по органам и системам;
- выявлять симптомы и синдромы заболевания (интоксикационный, экзантематозный, наличие первичного аффекта и регионарного лимфаденита)

- оценивать степень тяжести состояния больного;
- обосновывать план лабораторного обследования больного;
- анализировать результаты иммунологических методов обследования.

II. Владеть алгоритмом постановки клинического диагноза, знать принципы лечения на дому и в стационаре.

III. Уметь диагностировать осложнения.

IV. Самостоятельно работать с учебной, справочной и научной литературой.

В результате изучения темы КПЛ студент должен знать:

- сущность клинических симптомов и синдромов, их осложнений с позиции патогенеза;
- принципы диагностики, лечения и профилактики в связи с этиологией, патогенезом и иммуногенезом;
- показания, правила госпитализации и выписки больных.

Общие положения.

1. Определение.

Клещевые пятнистые лихорадки (КПЛ) – группа острых трансмиссивных инфекционных заболеваний человека, вызываемых различными патогенными риккетсиями, передающихся клещами и имеющих сходную клиническую картину, в большинстве случаев включающую в себя наличие первичного аффекта, регионарного лимфаденита и обильной полиморфной сыпи на фоне синдрома интоксикации.

В эту группу входят: *пятнистая лихорадка Скалистых гор, марсельская лихорадка, североазиатский клещевой риккетсиоз, австралийский клещевой риккетсиоз, японская пятнистая лихорадка, везикулёзный*

риккетсиоз. Подавляющее большинство клещевых риккетсиозов характеризуется доброкачественностью клинического течения. Исключение составляет пятнистая лихорадка Скалистых гор, имеющая отличия от других клещевых риккетсиозов: тяжёлое течение с выраженными интоксикационным и геморрагическим синдромами, высокая летальность, отсутствие первичного аффекта и регионарного лимфаденита.

На территории РФ существуют природные очаги марсельской (средиземноморской) лихорадки и северо-азиатского клещевого риккетсиоза. Оба эти заболевания представлены в настоящем учебно-методическом пособии.

2. Этиология.

Возбудителями вышеупомянутых заболеваний являются соответственно *Rickettsia conorii* и *Rickettsia sibirica* из рода *Rickettsia*, подрода *Dermacentroxenus*, к которому они были отнесены ввиду способности не только к внутриклеточному, но и к внутриядерному паразитированию. Они являются облигатными внутриклеточными паразитами. Клетками-мишенями для них служат эпителий желудочно-кишечного тракта, слюнных желёз, яичников, семенников клещей и эндотелиоциты кровеносных и лимфатических сосудов млекопитающих и человека. Риккетсии локализуются не только в цитоплазме клетки-мишени, но и в её ядре, где образуют 1-3 плотные колонии. Размножение риккетсий осуществляется преимущественно путем бинарного деления. Темп размножения медленный (за 12 часов их количество удваивается). В цитоплазме клетки-мишени риккетсии располагаются по одиночке или небольшими группами, выделяются через лизированные филоподии. Образования “музеровской” клетки с последующей деструкцией не происходит. Морфологически, тинкториально и иммунологически *R.conorii* и *R.sibirica* сходны между собой, характеризуются выраженным плеоморфизмом с наличием всех форм, установленных у риккетсий Провацекса (см. тему “Сыпной тиф”). Отличаются тем, что их внутриклеточная (вегетативная) форма подвижна. Активная подвижность усиливается после деления риккетсий и обусловлена наличием жгутикоподобных образований. Размер коккобацилл 0,3-0,8 мкм, что позволяет им проходить через некоторые бактериальные фильтры. Факторами патогенности служат: фосфолипаза А₂, обеспечивающая внедрение риккетсий в клетки-мишени и жгутикоподобные образования. ЛПС и другие антигены клеточной стенки *R.conorii* и *R.sibirica* не играют значительной роли в развитии синдрома интоксикации.

Иммунологически *R.conorii* и *R.sibirica* сходны с возбудителями других

клещевых лихорадок: в РСК и РНГА, в РНИФ и РЭМА выявляются антитела к возбудителям всей группы клещевых риккетсиозов (перекрёстная реакция).

3. Эпидемиология.

Клещевые риккетсиозы являются природно-очаговыми зоонозными трансмиссивными заболеваниями. Основным резервуаром и переносчиком риккетсий являются иксодовые клещи.

Возбудители клещевых риккетсиозов постоянно (свыше 18 месяцев) обитают в организме клеща на всех стадиях его жизненного цикла, не влияя существенно на его жизнедеятельность. Передача риккетсий у клещей осуществляется как трансовариально, так и в процессе кровососания инфицированных животных-прокормителей.

Заражение человека в природном очаге инфекции чаще всего осуществляется *во время укуса клеща*. Со слюной клеща возбудитель попадает в ранку от укуса. Описаны так же случаи заражения людей при попадании гемолимфы инфицированного клеща или его высушенных испражнений на поврежденный кожный покров, слизистые оболочки глаз или верхних дыхательных путей. Передача инфекции от человека человеку не происходит. Перенесенное заболевание оставляет после себя прочный иммунитет.

4. Патогенез и патоморфология.

Патогенез марсельской лихорадки и североазиатского клещевого риккетсиоза принципиально идентичен патогенезу эпидемического сыпного тифа (общие закономерности см. тему “Сыпной тиф” – раздел Патогенез). В основе патогенеза КПЛ лежит развитие острого специфического панваскулита с преимущественным поражением венозных и лимфатических сосудов микроциркуляторного русла. Благоприятные в большинстве случаев течение и исходы болезни обусловлены относительно доброкачественным характером поражения сосудов. Этому, в свою очередь, способствуют: низкая скорость размножения и сравнительно малое количественное содержание риккетсий в эндотелиоцитах; длительное сохранение целостности клеток-мишеней (выделение риккетсий из них происходит через лизированные филоподии); ранняя гибель части возбудителя в месте входных ворот при локальном некрозе участка кожи в месте укуса инфицированного клеща (при формировании первичного аффекта).

Появление в инкубационном периоде первичного аффекта, скорее всего, обусловлено местной иммуноопосредованной цитопатической реакцией с участием CD8⁺T-киллеров в месте высокой концентрации зараженных риккетсиями эндотелиоцитов. При заражении аэрогенным

путем (через слизистую оболочку глаз или носоглотки) типичный первичный аффект не формируется: в области входных ворот отмечается лишь отек, гиперемия слизистых и регионарный лимфаденит.

Патогенез марсельской лихорадки и североазиатского клещевого риккетсиоза по периодам заболевания можно представить следующим образом:

Инкубационный период (от 3-7 до 10-12 дней) – с момента заражения человека трансмиссивным или инокуляционным путями до появления лихорадки и других симптомов интоксикации (формирование в это же время первичного аффекта условно принято не считать клинической манифестацией инфекционного процесса). Включает в себя:

1. Проникновение и размножение риккетсий в клетках эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов непосредственно в области входных ворот инфекции (место присасывания клеща) и в регионарных лимфатических узлах.

2. Формирование *первичного аффекта*, развитие регионарного лимфаденита. Сенсибилизация иммунокомпетентных клеток.

3. Возникновение первичной “малой” риккетсиемии с образованием удаленных от входных ворот вторичных очагов размножения риккетсий.

Начальный период (2-5 дней) – первые дни лихорадки и интоксикационного синдрома до появления экзантемы.

4. Развитие пролиферативно-десквамативного васкулита.

5. Интоксикационный синдром с лихорадкой, функциональными сосудистыми нарушениями (прежде всего в микроциркуляторном русле), вызванный действием медиаторов воспаления, иммунитета, биологически активных продуктов распада эндотелиоцитов (эйкозаноидов).

6. Нарастание риккетсиемии за счет выхода риккетсий в кровяное русло из вторичных очагов размножения риккетсий. Гематогенная и лимфогенная диссеминация риккетсий с образованием новых вторичных очагов размножения риккетсий в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла (особенно в сосудах кожи), приводящие к дальнейшему развитию и распространению универсального васкулита.

Период разгара (3-7 дней лихорадки) – с момента появления сыпи и до снижения лихорадки.

7. Развитие острого деструктивного тромбоваскулита. Экзантема как внешнее его проявление в сосудах кожи.

8. Продолжение риккетсиемии за счет поступления возбудителя в сосудистое русло из вновь сформированных вторичных очагов инфекции.

9. Нарастание (“пик”) интоксикационного синдрома. Нарушения деятельности сердечно-сосудистой, центральной и вегетативной нервных

систем. Гипоксемия, гипоксия, метаболический ацидоз, изменение гемостаза.

10. Дальнейшее формирование специфического антиинфекционного иммунитета.

Период реконвалесценции - со времени нормализации температуры тела и угасания всех признаков болезни до полного восстановления гомеостаза.

11. Полная элиминация возбудителя.

12. Развитие специфического постинфекционного иммунитета.

Выздоровление.

Недели, иногда месяцы после перенесенного риккетсиоза. Восстановление нормального кровообращения в органах и тканях.

Патоморфология.

Системный васкулит при марсельской лихорадке и среднеазиатском клещевом риккетсиозе количественно и качественно менее выражен, нежели при сыпном тифе. Поражение мелких сосудов нередко ограничивается набуханием эндотелиальных клеток, их пролиферацией, отёком окружающей периваскулярной ткани и очаговым скоплением клеток лейкоцитарного ряда (лейкоциты, гистиоциты, плазматические клетки) и носит преимущественно функционально-пролиферативный характер без выраженных деструктивных изменений. Первичный аффект представляет собой эпидермальный дефект кожи над клиновидной формы некрозом ткани, в глубине которого обнаруживаются обширные инфильтраты из лимфоидных и эпителиоидных клеток вокруг кровеносных и лимфатических сосудов. Вокруг зоны некроза наблюдаются резко выраженные экссудативные и пролиферативные явления, кровоизлияния и большое количество фибрина.

Общая патоморфологическая картина заболевания включает в себя умеренно выраженные диффузные дистрофические, дегенеративные изменения гипоксического характера практически во всех органах и тканях организма в результате развития универсального панваскулита.

5. Клиника.

Клиническая картина КПЛ в большинстве случаев характеризуется наличием у больных в типичном случае первичного аффекта, регионарного лимфаденита и обильной полиморфной сыпи на фоне синдрома интоксикации.

Выражена цикличность течения заболевания, включающая в себя следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, разгара и реконвалесценции. Марсельская лихорадка и Североазиатский клещевой

риккетсиоз протекают доброкачественно, преобладают среднетяжёлые и лёгкие случаи.

6. Диагностика.

Клинический диагноз КЛ учитывает данные эпиданамнеза (пребывание в природном или антропоургическом очаге в апреле-октябре месяце; явный контакт с клещами любых фаз развития, контакт с заклещевлёнными животными, проведение дезинсекции), наличие типичной клинической картины: острое развитие лихорадки и синдрома интоксикации с появлением характерной триады симптомов (первичного аффекта, регионарного лимфаденита и полиморфной, обильной, распространяющейся по всему телу пятнисто-папулёзной сыпи).

Лабораторное подтверждение диагноза осуществляется с помощью серологических реакций (РСК, РНГА, РНИФ)

7. Дифференциальный диагноз.

Дифференциальный диагноз проводят с риккетсиозами группы сыпного тифа, другими клещевыми пятнистыми лихорадками, с тифо-паратифозными заболеваниями, крымской геморрагической лихорадкой, псевдотуберкулёзом, лептоспирозом, корью, краснухой, менингококкемией, вторичным сифилисом и с кожно-аллергическими проявлениями лекарственной болезни.

8. Лечение.

Больные с лёгкими и среднетяжёлыми формами клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) подлежат амбулаторному лечению. Показателем для стационарного лечения является тяжелое течение заболевания.

Этиотропная терапия. Препаратами выбора в лечении КПЛ являются антибиотики тетрациклиновой группы (доксидиклин, тетрациклин, окситетрациклин и др.). Препараты назначают преимущественно в таблетированных формах, в средне-терапевтических дозах (например, доксициклин по 0,1 x 2 раза в день) до 2-го дня нормальной температуры включительно. Применяются также препараты из группы хинолонов (ципрофлоксацин гидрохлорид по 0,5-0,75 г x 2 раза в сутки, пефлоксацин по 0,4 г x 2 раза в сутки, офлоксацин по 0,2 г x 2 раза в сутки курсом в 4-5 дней.). Используют также рифампицин по 0,15 г x 2 раза в сутки – 4-5 дней; Менее эффективны – левомицетин, бисептол. Не эффективны – пенициллины и цефалоспорины. Детям и беременным назначают эритромицин.

Патогенетическая терапия включает в себя при необходимости проведение дезинтоксикационных мероприятий в виде внутривенных капельных вливаний растворов глюкозы, коллоидных и кристаллоидных растворов. В легко протекающих случаях заболевания – пероральная

детоксикация. Показано назначение витаминов.

Симптоматическая терапия. Устранение болевых ощущений, гиперпирексии ненаркотическими анагетиками и НПВП. При необходимости назначение седативных средств.

Выписка больных из стационара производится через 8-12 суток после нормализации температуры тела.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Марсельская лихорадка.

Актуальность темы “Марсельская лихорадка” связана с её широким распространением в мире, наличием на территории РФ очагов марсельской лихорадки на Черноморском побережье Крыма, Кавказа, Закавказья, Каспийском побережье Кавказа.

Актуальность темы “Марсельская лихорадка” для врача общего профиля видна из следующего примера: 20 июля 2005 года в приемное отделение инфекционного стационара бригадой “03” из дома был доставлен больной, 68 лет, с направительным диагнозом “Лихорадка неясной этиологии. Болезнь Брилла-Цинсера?”. При поступлении пациент предъявляет жалобы на сильную головную боль, повышение температуры тела, слабость, потливость, “ломоту” в мышцах и суставах верхних и особенно нижних конечностей. Заболел 5 дней назад, остро: появились озноб, чувство жара; температура тела повысилась до 37,8°C, беспокоили сильная головная боль, слабость, сонливость. Температура в течение двух дней достигла 39,5°C и держалась на высоких цифрах вплоть до поступления в стационар. На 3 день лихорадки на фоне приёма жаропонижающих средств на коже туловища и конечностей появилась обильная яркая сыпь. В анамнезе: в детстве болел “желтухой”, сыпным тифом, в зрелом возрасте гриппом, пневмонией, страдает ИБС, стенокардией, ГБ II ст.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что в течение месяца до заболевания гостил у родственников в Азербайджане, в сельской местности. Много времени проводил на Каспийском побережье, “на природе”, активно занимаясь рыбной ловлей.

При поступлении: температура тела 38,5°C, жалобы на головную боль, сильные боли в икроножных мышцах, общую слабость,. Сознание ясное, ориентирован, адекватен. Лицо одутловато, гиперемировано. Глаза красные, блестящие (“кроличьи”). На коже туловища, конечностей, ладонях и подошвах обильная розеолезно-папулезная, с геморрагическим компонентом сыпь. В области поясницы обнаружено единичное округлое

пятно бордового цвета с шелушением кожи по краям, расположенное над инфильтратом размером с 50-копеечную монету, с геморрагической корочкой (3 мм в диаметре) в центре. Инфильтрат безболезнен при пальпации. В 7 сантиметрах выше инфильтрата пальпируется умеренно болезненный при пальпации лимфатический узел, размером с фасоль. Тоны сердца глухие, пульс ритмичный, 76 в 1 минуту, АД 120/85 мм рт. ст. (обычное “рабочее давление” 140/90 мм рт. ст.), ЧДД 22 в минуту, в легких дыхание жестковатое, хрипов нет. Язык влажный, слегка обложен белым налетом, высовывается больным свободно, тремора языка нет. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул, мочеиспускание в норме. Менингеальных знаков, очаговой симптоматики нет.

Гемограмма от 20.07.05: Hb 148 г/л; эр. $4,9 \times 10^{12}/л$; Л. $5,4 \times 10^9/л$; п. - 4, с. - 69, л. - 24, м. - 3; СОЭ 8 мм/час.

Как врач общей практики Вы должны решить следующие вопросы

1. О каком заболевании можно думать

2. Какую дополнительную информацию Вы должны получить для решения этого вопроса

3. С какими инфекционными заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз

4. Какие лабораторные исследования необходимо провести?

5. Есть ли показания для госпитализации?

6. Объем медицинской помощи на догоспитальном этапе?

Анализ приведенной выше клинической ситуации позволяет высказать следующие суждения по этим вопросам:

1. Учитывая острое начало заболевания с озноба, повышения температуры, головной и мышечных болей, интоксикации, раннего (уже на 3 день лихорадки) появления обильной яркой розеолезно-папулезной сыпи, наличие на коже поясницы первичного аффекта, а так же гиперемии и одутловатости лица, инъекции сосудов склер и конъюнктив, относительной брадикардии и артериальной гипотонии, увеличение размеров печени позволяет заподозрить у больного клещевой риккетсиоз - в данном случае марсельскую пятнистую лихорадку.

2. Для постановки диагноза необходимо уточнить данные эпиданамнеза. В связи с тем, что в течение месяца до начала заболевания пациент находился в регионе, эндемичном по марсельской лихорадке, следует выяснить: имел ли место факт нападения клеща или контакт с клещевыми домашними животными (в частности, с собаками).

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с болезнью Брилла-Цинссера, боррелиозом, ГЛПС, лептоспирозом, тифо-паратифозными

заболеваниями, вторичным сифилисом. Отличительными особенностями острого лихорадочного заболевания нашего пациента является характерный внешний вид больного (симптом капюшона), наличие первичного аффекта с регионарным лимфаденитом, экзантемы, относительной брадикардии и артериальной гипотензии, гепатолиенального синдрома, отсутствие тифозного статуса.

4. Необходимо проведение специфических серологических тестов на клещевые риккетсиозы, а также риккетсиозы группы сыпного тифа; исследование на тифо-паратифозную группу, лептоспироз. Учитывая относительно позднее выявление специфических антител в сыворотке крови больных, решающее значение в постановке диагноза будут иметь типичное клиническое течение заболевания и эпиданамнез.

5. Больного целесообразно госпитализировать в инфекционный стационар для проведения обследования в целях уточнения диагноза, динамического наблюдения и полноценного лечения, а так же учитывая наличие не вполне благоприятного преморбидного фона.

6. Медицинская помощь на догоспитальном этапе не требуется.

Описанная выше клиническая ситуация требует знания источников инфекции, механизмов передачи, своеобразия клинических проявлений клещевых риккетсиозов (в данном случае марсельской лихорадки), их осложнений, умения применять эти знания на практике.

Подготовка к практическому занятию по теме: “Марсельская лихорадка” заключается в выполнении поставленных в пособии заданий в соответствии с изложенной выше программой.

Задание №1. Ознакомьтесь со структурой содержания темы “Марсельская лихорадка”. Подготовьтесь к занятию, используя материалы лекции, предложенную учебную литературу.

Структура содержания темы “Марсельская лихорадка” (МЛ).

Определение.

Этиология. Основные сведения о *Rickettsia conorii* – возбудителе марсельской лихорадки: цитоморфология, антигенная структура, культуральные свойства. Факторы патогенности. Облигатный внутриклеточный паразитизм. Особенности внутриклеточного размножения *Rickettsia conorii*.

Эпидемиология. Природно-очаговая зоонозная инфекция. Основные источники (резервуары) инфекции. Пути заражения, факторы передачи. Сезонность. Восприимчивость. Иммуитет.

Патогенез и патологическая анатомия. Входные ворота инфекции. Этапы развития заболевания. Патоморфологические изменения в органах при различных клинических формах заболевания и их осложнениях.

Клиника. Инкубационный период. Клиническая классификация. Основные симптомы и синдромы при марсельской лихорадке. Критерии тяжести течения заболевания. Осложнения. Прогноз.

Диагностика. Клинико-эпидемиологические данные, лабораторные методы диагностики.

Дифференциальный диагноз.

Лечение. Этиотропная терапия (препараты, дозы, курсы). Патогенетическое и симптоматическое лечение. Реабилитация.

Профилактика. Личная и общественная профилактика.

Основная литература:

1. Лекции по инфекционным болезням. Н.Д.Ющук, Ю.Я.Венгеров. Том 2, Москва, 1999, 302 стр.

Дополнительная и справочная литература:

1. Инфекционные болезни. Е.П.Шувалова. М., 1996г.
2. Важнейшие риккетсиозы человека. К.М.Лобан. Ленинград, “Медицина”, 1980, 219 стр.
3. Риккетсиозы человека. К.М.Лобан, Ю.В.Лобзин, Е.П.Лукин. Москва-Санкт-Петербург, 2002, 212 стр.
4. Астраханская пятнистая лихорадка. И.В.Тарасевич. Москва, “Медицина”, 2002.

Задание №2. Сверьте ваши представления об основных понятиях и положениях темы с изложенными в данном пособии.

Основные положения темы “Марсельская лихорадка”.

1. Определение.

Марсельская лихорадка (син.: марсельский риккетсиоз, прыщевидная лихорадка, собачья болезнь, инфекционная экзантема Средиземного моря и др.) – эндемичное зоонозное природно-очаговое инфекционное лихорадочное заболевание, вызываемое риккетсиями Конори, передаваемое клещами, характеризующееся цикличностью и относительной доброкачественностью течения, остро возникающими симптомами интоксикации, наличием первичного аффекта (“черное пятно”) с регионарным лимфаденитом и распространенной макуло-папулезной экзантемой, обусловленных развитием у больного острого универсального васкулита.

2. Этиология.

Возбудитель заболевания – *Rickettsia conorii* из рода *Rickettsia*, подрода *Dermacentroxenus*.

3. Эпидемиология.

Марсельская лихорадка является эндемичным природно-очаговым зоонозным риккетсиозом. Основным источником и резервуаром *Rickettsia conorii* в природе является южный собачий клещ *Rhipicephalus sanguineus*. Предполагается, что дополнительным источником *Rickettsia conorii* служат собаки, переносящие бессимптомную или легкую формы инфекции, а также иные дикие и домашние животные (зайцы, кролики, мелкие мышевидные грызуны, ежи, шакалы, овцы и др.).

Основной ареал распространения *Rhipicephalus sanguineus* находится в бассейне Средиземного, Черного и Каспийского морей. Случаи заболевания марсельской лихорадкой постоянно регистрируются в Португалии, Испании, Франции, Италии, Греции, Болгарии, Румынии, в Крыму и на Черноморском побережье Кавказа, в Турции, Ливане, а также в Израиле, Египте, Тунисе, Алжире и других странах Африканского континента.

На территории Индии Марсельская лихорадка диагностируется в Западной Бенгалии. На Американском и Австралийском континентах МЛ не регистрируется. В РФ очаги марсельской лихорадки были обнаружены в нескольких районах Черноморского побережья Крыма, Кавказа, Закавказья, а также на Каспийском побережье Кавказа.

Помимо собачьего клеща в циркуляции *Rickettsia conorii* в различных регионах земного шара принимают участие в качестве резервуара инфекции еще до 10-12 видов иксодовых клещей (особый интерес представляет *Rhipicephalus pumilio* в Астраханском очаге на территории РФ), причём это обстоятельство не влияет существенно на эпидемиологию и клиническую картину заболевания.

Весенне-летне-осенняя заболеваемость марсельской лихорадкой обусловлена биологическими особенностями клещей, проявляющих в это время максимальную активность в нападении на животных и человека.

Поскольку в Средиземноморском, Черноморском и Каспийском ареалах заболевания основным резервуаром и переносчиком инфекции является южный собачий клещ, то до 70% всех зарегистрированных случаев заболеваний марсельской лихорадкой приходится на долю владельцев собак, чаще других встречающихся с собачьими клещами.

Перенесенное заболевание оставляет стойкий иммунитет. Спорадический уровень заболеваемости делает не актуальным проведение вакцинации проживающего в эндемичных по марсельской лихорадке очагах населения. Возможна экстренная профилактика заболевания в эндемичном очаге назначением короткого курса приема доксицилина по факту укуса клеща.

4. Патогенез марсельской лихорадки принципиально идентичен патогенезу североазиатского клещевого риккетсиоза и эпидемического сыпного тифа, отличаясь от последнего лишь более доброкачественным течением (см. общие положения темы “Клещевые пятнистые лихорадки” и “Сыпной тиф” – разделы “Патогенез”). В его основе лежит развитие у больных острого специфического универсального панваскулита с преимущественным поражением венозных и лимфатических сосудов микроциркуляторного русла.

Патоморфология (см. соотв. раздел в общих положениях темы “Клещевые пятнистые лихорадки”).

5. Клиника.

Клиническая классификация включает в себя оценку тяжести течения заболевания. Различают лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы заболевания.

Шифр по МКБ - А 77.1. Пятнистая лихорадка, вызываемая *R. Conorii*.

Клинические проявления наиболее типично протекающей среднетяжелой формы заболевания.

В течении заболевания следует выделить четыре основных периода:

1) инкубационный период (от 1 до 14 суток) – сопровождается формированием первичного аффекта;

2) начальный (дозкзантемный) – первые 2-5 дней лихорадки до появления экзантемы;

3) разгар болезни – 3-7 (реже больше) дней лихорадки с момента появления сыпи до снижения температуры тела;

4) период реконвалесценции – с нормализации температуры до полного исчезновения всех клинических симптомов.

Инкубационный период характеризуется формированием первичного аффекта и регионарного лимфаденита в области входных ворот, которые не вызывают болезненных ощущений у пациента и обнаруживаются ретроспективно при осмотре в начальном периоде заболевания.

Начальный (дозкзантемный) период. Заболевание практически всегда начинается остро – с озноба, повышения температуры тела, выраженной потливости. Лихорадка достигает высоких цифр (до 39-40°C) уже в первые часы болезни. Одновременно с повышением температуры больного начинают беспокоить головные боли различной интенсивности, миалгии, артралгии, нередко – невралгии. Быстро прогрессирует астенизация больных – из-за выраженной слабости они иногда вынуждены лечь в постель уже в первые дни лихорадки. Внешний вид больных весьма характерен: лицо одутловато; кожа лица, шеи, иногда и верхней части

туловища гиперемирована. Умеренная гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер.

При трансмиссивном пути заражения больного в зоне укуса клеща можно обнаружить *первичный аффект* – выступающий над уровнем кожи плотный, безболезненный, воспалительный инфильтрат, в центре которого появляется очаг некроза от 3 до 10 мм в диаметре в виде струпа тёмного цвета (как правило, черного, реже коричневого или серого, иногда бордово-красного), окруженного венчиком гиперемии и шелушения кожи с шириной полосы до 5-7 мм. Струп сохраняется в течение всего лихорадочного периода и отпадает только к 4-5 дню нормальной температуры, образуя небольшую поверхностную язвочку. Язвочка эпителизируется через 8-12 дней, оставляя после себя на коже пигментированное пятно. Чаще всего первичный аффект возникает на покрытых одеждой или густым волосным покровом участках тела. Его следует искать на туловище, животе, ягодичных и паховых областях, на лице, конечностях, волосистой части головы. Малые размеры, безболезненность струпа затрудняют обнаружение первичного аффекта и требуют от клинициста проведения тщательного, прицельного осмотра больного. Обнаружению первичного аффекта может способствовать выявление регионарного лимфаденита: увеличение лимфатических узлов (нередко до размера грецкого ореха) может сопровождаться болезненными ощущениями. Регионарный лимфаденит в сочетании с первичным аффектом следует расценивать как ранний специфический первичный симптомокомплекс марсельской лихорадки.

В случаях аэрогенного заражения первичный аффект не формируется. Его подменяет местная воспалительная реакция со стороны слизистых оболочек (конъюнктивы глаза, слизистой носо- и ротоглотки), проявляющаяся в виде гиперемии, отёка, болезненности в сочетании с наличием регионарного лимфаденита.

Период разгара. Характеризуется лихорадкой и другими симптомами интоксикации. Лихорадка имеет постоянный (реже ремитирующий или неправильный) характер. Общая длительность лихорадки составляет обычно 3-10 дней. Снижение температуры тела происходит укороченным лизисом, реже критически. Головная боль, бессонница появляются рано, с начала лихорадки, усиливаются к разгару заболевания, носят упорный мучительный характер. Сознание, как правило, сохранено у всех больных; тифозный статус возникает редко, лишь при тяжелом течении заболевания. Менингеальный синдром практически не встречается; описаны единичные случаи появления у больных марсельской лихорадкой клинико-лабораторных признаков менингизма и серозного менингита.

Важным клинико-диагностическим симптомом марсельской лихорадки является экзантема: обильная яркая полиморфная (чаще всего макуло-папулёзная) сыпь на коже туловища и конечностей, появляющаяся со 2-4 дня лихорадки. Постоянство и выраженность этого симптома дало основание французским исследователям называть заболевание “прыщевой лихорадкой”. По началу сыпь представлена множеством мелких пятен (розеол) – 2-3 мм в диаметре, не полностью бледнеющих при надавливании на них. Сначала она образуется на коже груди и живота, затем в течение 2-4 суток распространяется на шею, лицо, конечности, захватывая ладони и подошвы. Как правило, сыпь очень обильная (особенно на конечностях), не сливная. Очень часто регистрируется наличие сыпи в межпальцевых промежутках. В дальнейшем наблюдается превращение пятнистых элементов сыпи в довольно крупные (от 3 до 10 мм в диаметре) разновеликие папулы и узелки розового или красного цвета. На конечностях (особенно на нижних) элементы сыпи всегда крупнее, ярче и располагаются гуще, чем на туловище. В центре розеол и папул могут появляться геморрагии. При тяжёлом течении сыпь вообще приобретает геморрагический характер. Описаны отдельные случаи трансформации папул и узелков в везикулы. Все вышеизложенное дает основание судить о плеоморфном характере сыпи при марсельской лихорадке. Сыпь сохраняется 8-10 дней в течение всего лихорадочного периода, после чего начинается её постепенное угасание – “сверху вниз”: раньше всего она исчезает на коже лица, затем на туловище и конечностях. Дольше всего сыпь сохраняется на голенях, стопах, подошвах. На месте папулёзных элементов на длительный промежуток времени сохраняются пигментации. У 10-12% больных в лихорадочном периоде отмечается вторая волна высыпаний, сопровождаемая повышением температуры тела. Как правило, это обстоятельство не отягощает прогноз. Сыпь может быть и не обильной, а у детей даже отсутствовать. Это обстоятельство затрудняет клиническую диагностику заболевания в этих случаях.

Со стороны сердечно-сосудистой системы можно обнаружить умеренное расширение границ сердца, приглушенность сердечных тонов. Пульс “отстаёт” от уровня температуры (относительная брадикардия) или соответствует ему. При тяжёлом течении болезни возможны тахикардия и даже аритмия. У большинства больных прослеживается стойкая артериальная гипотензия.

Специфических изменений со стороны органов дыхания при трансмиссивном пути заражения, как правило, не наблюдается. При аэрогенном пути заражения периодически регистрируемые врачами трахеиты и бронхиты патогенетически обусловлены основным

патологическим процессом – развитием васкулита в области входных ворот.

Язык, как правило, умеренно обложен. Живот мягкий, обычной конфигурации, иногда слегка вздут, безболезненный при пальпации.

Гепатоспленомегалия встречается непостоянно, умеренно выражена. Чаще наблюдают увеличение селезенки.

Уже на первой неделе лихорадки могут появиться функциональные нарушения со стороны почек – снижение суточного диуреза, лихорадочная альбуминурия. Микроскопически в моче иногда обнаруживают повышенное количество лейкоцитов и эритроцитов, единичные гиалиновые и зернистые цилиндры.

В течение первой недели болезни наблюдается снижение уровня гемоглобина, типичны нормоцитоз или лейкопения (лейкоцитоз бывает крайне редко), нейтропения, относительный лимфоцитоз.

Таким образом, для периода разгара марсельской лихорадки типично наличие характерной триады: 1) *первичный аффект* (“черное пятно”); 2) *регионарный лимфаденит*; 3) полиморфная обильная распространённая по всему тела *пятнисто-папулёзная сыпь*. При наличии умеренно выраженного интоксикационного синдрома и лихорадки эта триада дает возможность регистрации диагноза марсельской лихорадки в эндемичных регионах клинически, без лабораторного подтверждения.

Период реконвалесценции. На фоне снижения температуры улучшается самочувствие и общее состояние больного, постепенно угасают основные симптомы заболевания. Стихает головная боль, восстанавливается сон, исчезает гиперемия конъюнктив и кожи лица, очищается язык; сыпь угасает, оставляя после себя длительно сохраняющуюся пигментацию, нормализуется гемодинамика.

Лёгкая форма: субфебрильная лихорадка длительностью не более недели, относительно удовлетворительное общее состояние больного, скудная экзантема носит преимущественно розеолёзный характер, осложнения отсутствуют.

Тяжёлое течение заболевания встречается в 3-5% случаев – преимущественно у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Характеризуется наличием выраженного интоксикационного синдрома, гиперпирексии, геморрагическим характером обильной экзантемы и значительным поражением центральной нервной системы (вплоть до развития тифозного статуса с делирием, общим тремором и протрацией). Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдается глухость сердечных тонов, тахикардия на фоне выраженной артериальной гипотензии. Встречаются вторичные

осложнения в виде бронхо- и плевропневмоний, острой почечной недостаточности. Именно при тяжёлом течении заболевания и наблюдаются летальные исходы (до 5-6% случаев).

В клинической практике нередко встречается **атипичное течение** заболевания в виде лихорадки без сыпи или даже без первичного аффекта и регионарного лимфаденита (чаще всего у детей). Возможно также abortивное или инапарантное течение болезни. Во всех вышеперечисленных случаях заболевание диагностируется с помощью клинко-эпидемиологических данных и, главным образом, по обнаружению в крови специфических, с нарастающих в динамике заболевания титров серовороточных антител.

Осложнения встречаются крайне редко. К специфическим для марсельской лихорадки осложнениям можно отнести описанные единичные случаи эндокардита, перикардита, миокардиальной ишемии. К осложнениям, связанным с активизацией вторичной флоры, относят тромбозы, ларинготрахеиты, бронхиты, бронхо- и плевропневмонии.

Исходы заболевания. При марсельской лихорадке в основном отмечается благоприятный прогноз – выздоровление. Летальные исходы редки и обусловлены чаще всего наличием отягощенного преморбидного фона.

В большинстве случаев **прогноз** благоприятный.

6. Диагностика.

Клинический диагноз марсельской лихорадки на данных эпиданамнеза, типичной клинической картине: острое развитие лихорадки и синдрома интоксикации при наличии характерной триады симптомов (первичного аффекта, регионарного лимфаденита и полиморфной, обильной, распространяющейся по всему телу пятнисто-папулезной сыпи).

Из рутинных лабораторных методов обследования косвенным подтверждением диагноза МЛ может послужить гемограмма, выявляющая тромбоцитопению, лейкопению с относительным лимфоцитозом.

Лабораторное подтверждение диагноза осуществляется с помощью *серологических реакций*.

Реакция связывания комплемента (РСК). Комплементсвязывающие антитела к гомологичным антигенам *R. conorii* у больных обнаруживаются с 5-10 дней болезни в титрах 1:40 – 1:160, реже выше. Эти титры принято считать диагностическими, при условии их дальнейшего нарастания в динамике заболевания. Комплементсвязывающие антитела к антигенам в титрах 1:10 – 1:20 сохраняются после перенесенного заболевания годами. Это используется в целях ретроспективной диагностики перенесенного заболевания.

Реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) позволяет определять специфические антитела в остром периоде заболевания и периоде ранней реконвалесценции. Титры специфических антител в разгаре заболевания колеблются в пределах 1:800 – 1:3200 (диагностическим считается 1:200).

Реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с применением “цельных” антигенов *R.conorii* позволяет выявлять антитела в диагностических титрах (1: 32 – 1:64) начиная с 4-9 дней болезни и до 45-50 дней с момента нормализации температуры.

В последние годы для выявления антител к риккетсиям Конори и специфических фрагментов их ДНК в специализированных риккетсиозных лабораториях стали применять методы ИФА и ПЦР соответственно.

7. Дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз проводят с другими риккетсиозами (из группы сыпного тифа, группы клещевых пятнистых лихорадок), с тифо-паратифозными заболеваниями, крымской геморрагической лихорадкой, псевдотуберкулёзом, лептоспирозом, корью, краснухой, менингококкемией, вторичным сифилисом и с кожно-аллергическими проявлениями лекарственной болезни.

8. Лечение (см. общие положения темы “Клещевые пятнистые лихорадки”).

Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ).

С 1972 года на территории Астраханской области Российской Федерации появились первые случаи заболевания местного населения ранее не встречавшейся там лихорадкой с яркими пятнистыми высыпаниями на коже, с очевидной весенне-летней сезонностью. В результате проведенных соответствующих лабораторных исследований было обнаружено наличие специфических антител к антигенам *R.conorii* и некоторых других возбудителей клещевых риккетсиозов, что позволило отнести АПЛ к заболеваниям риккетсиозной этиологии из группы клещевых пятнистых лихорадок. В качестве основного резервуара и переносчика возбудителя – клещ *Rhipicephalus pumilo*, а также установлены основные его прокормители: зайцы, мышевидные грызуны, ежи. Ушастый ёж (*Hemiechinus auritis*) – признан универсальным прокормителем (на нём были обнаружены все фазы развития *Rhipicephalus pumilo*) и основным распространителем клеща среди домашних животных. Из крови больных людей, из клещей *R.pumilo*, собранных с собак, кошек, ежей был выделен этиологический агент, идентифицированный поначалу как *R.conorii*. В дальнейшем он получил статус подвида и назван *R.conorii subsp. Caspiensis*.

Заболеваемость АПЛ имеет четко выраженный спорадический и сезонный характер: на май-сентябрь приходится до 98% всех случаев заболевания, из них до 60% (пик заболеваемости) регистрируется в июле-августе. На протяжении последних лет число заболевших (АПЛ) стабильно высокое и составляет суммарно за год около 200 случаев. Большинство заболевших контактировало с собаками, многие из них снимали с собак клещей и уничтожали их методом раздавливания. Отмечались случаи присасывания клещей *Rhipicephalus pumilo* на человека. Высокий процент заклещевлённости собак и других домашних животных объясняется изменением экологической обстановки в регионе в результате чего произошла трансформация, по видимому, ранее существовавшего природного очага астраханской пятнистой лихорадки в антропоургический очаг городского и сельского типов, расположенный на протяжении бассейна реки Волга и её притоков.

Клиническая картина АПЛ идентична таковой при марсельской лихорадке.

Главным отличием можно считать относительную редкость обнаружения у больных выраженного первичного аффекта (менее 30% случаев). Это обстоятельство можно объяснить преобладанием аэрогенного пути заражения. В связи с этим у 70% больных находят гиперемию слизистой носо- и ротоглотки, иногда с энантемой в виде мелких петехий на мягком небе, языке. Выражены суставные и мышечные боли (особенно в икроножных мышцах): в результате – “обезьянья походка” (движение на полусогнутых ногах). У 50% больных отмечается умеренное увеличение размеров печени и только в 10% случаев – увеличение селезёнки. Прогноз всегда благоприятный.

Диагностика АПЛ.

Критериями диагностики АПЛ являются:

1. *Эпидемиологические данные* – пребывание в природном или антропоургическом очаге в апреле-октябре месяце; явный контакт с клещами любых фаз развития во время полевых работ, контакт с заклещевленными животными (прежде всего, с собаками), проведение дезинсекции с возможностью попадания гемолимфы и фекалий клещей (особенно при их раздавливании) на слизистые оболочки и поврежденную кожу заболевшего в виде аэрозоли.

2. *Лихорадка, интоксикация* (головная боль, слабость, головокружение, тошнота) без развития тифозного статуса, артралгии, миалгии (особенно в икроножных мышцах).

3. *Обильная полиморфная пятнисто-папулёзная сыпь.*

4. *Первичный аффект* со слабо выраженным регионарным лимф-

аденитом (в 30% случаев).

5. Умеренно выраженные *склерит, конъюнктивит, и катаральные изменения* в зеве с энантемой.

6. Умеренное *увеличение печени* (в 50% случаев) и реже (8-10%) селезёнки.

Дифференциальный диагноз АПЛ следует проводить с брюшным тифом, сыпным тифом и болезнью Брилла-Цинссера, Крымской геморрагической лихорадкой, псевдотуберкулёзом, лихорадкой Ку, лептоспирозом, корью, краснухой, менингококкемией, вторичным сифилисом.

Для **лабораторной диагностики** АПЛ применимы серологические реакции (РСК, РНИФ) с использованием “цельных” антигенов *R. conorii*. В настоящее время разработаны для постановки этих реакций (РСК, РНИФ) корпускулярные антигены из возбудителя АПЛ. Диагностическими считаются титры антител 1:40 и выше; сыворотки крови больных исследуются повторно, в динамике заболевания.

Лечение (см. в разделе “Лечение” в общих положениях темы КПЛ).

Профилактика АПЛ достигается:

- 1) соблюдение правил личного поведения в очаге АПЛ;
- 2) использованием специальных способов ношения одежды с целью защиты от клещей;
- 3) использование репеллентов для индивидуальной защиты от клещей.

Находясь в эндемичной зоне, следует прибегать к самостоятельным и взаимным осмотрам для раннего выявления и удаления присосавшихся клещей. Не следует уничтожать обнаруженных клещей методом раздавливания. Следует запрещать детям и взрослым контактировать с животными-прокормителями клещей.

Из анализа основных понятий и положений темы “Марсельская лихорадка” вытекает ниже приводимая схема диагностического поиска.

Задание №3. Изучите схему диагностического поиска. Воспользуйтесь ею для построения окончательного развернутого диагноза. Проверьте ваше умение обосновать диагноз на основе усвоенных теоретических знаний. Приводится схема диагностического поиска марсельской лихорадки.

Схема диагностического поиска (алгоритм).

1-й этап.

Цель: выделить диагностически значимую информацию на этапе сбора анамнеза.

Для этого следует:

1. Воспользоваться анализом жалоб больного.

Типичными являются жалобы на лихорадку, познабливание, потливость, резкую головную боль, бессонницу, общее недомогание, слабость, боли в мышцах и суставах, снижение аппетита.

2. Использовать сведения о динамике развития заболевания.

Как правило, марсельская лихорадка начинается остро с повышения температуры тела, потливости, появления головной боли, миалгий и артралгий, с формированием на коже первичного аффекта с регионарным лимфаденитом, ранним (на 2-4 дни лихорадки) появлением обильной плеоморфной розеолезно-папулезной сыпи.

3. Выяснить особенности эпиданамнеза. Установить факт пребывания пациента в сельской местности, в регионе, эндемичном по марсельской лихорадке в сроки, укладывающиеся в максимальную продолжительность инкубационного периода (10-12 дней). Наличие в анамнезе факта присасывания клеща, или иного контакта с клещами. Ориентировочно установить единичность случая или групповой характер заболевания, обратить внимание на время года, учитывая преимущественно весенне-летний подъем заболеваемости.

2-й этап.

Цель: решить вопрос о наличии или отсутствии у больного заболевания марсельской лихорадкой.

Для этого следует:

1. Выявить ведущие симптомы марсельской лихорадки: острое начало заболевания, быстро нарастающие проявления синдрома интоксикации (высокая лихорадка, слабость, интенсивные головные боли, миалгии, артралгии, ухудшение аппетита и сна), характерный внешний вид больного: гиперемия и некоторая одутловатость лица, инъекция сосудов конъюнктив и склер, гиперемия слизистой ротоглотки, наличие первичного аффекта с регионарным лимфаденитом, обильная розеолезно-папулезная сыпь со 2-4 дня лихорадки, артериальная гипотония, относительная брадикардия, гепатолиенальный синдром. Отсутствие тифозного статуса.

2. Воспользоваться результатами методов лабораторного и инструментального обследования.

а) в гемограмме для марсельской лихорадки типичны лейкопения или нормоцитоз (лейкоцитоз встречается крайне редко), анэозинофилия в начале заболевания, тромбоцитопения, относительный или абсолютный лимфоцитоз, СОЭ нормальна или слегка ускорена.

б) серологические методы исследования мало пригодны для ранней диагностики марсельской лихорадки. В разгаре болезни проводится выявление специфических антител в РСК, РНГА, РНИФ в парных

сыворотках. Одновременно с целью дифференциальной диагностики указанные реакции ставятся и с диагностикумами, приготовленными из антигенов *R.sibirica*, *R.acari* (возбудитель везикулёзного риккетсиоза) и *R.prowazekii*.

в) для подтверждения диагноза в редких случаях используется биологическая проба с заражением самцов морских свинок кровью больных для выделения гемокультуры.

3. Провести дифференциальную диагностику с гриппом, клещевым энцефалитом, боррелиозом, ГЛПС, тифопаратифозными заболеваниями, сифилисом.

4. Сделать вывод о наличии у больного марсельской лихорадки.

3-й этап.

Цель: сформулировать развернутый клинический диагноз.

Для этого следует:

1. Использовать клинико-эпидемиологические данные в обосновании диагноза.

2. Использовать имеющиеся данные серологических исследований, подтверждающие диагноз

3. Определить тяжесть течения заболевания в конкретном случае (лёгкое, среднетяжёлое, тяжёлое течение).

Примеры развёрнутого клинического диагноза.

Марсельская лихорадка (РСК с антигеном *R.conorii* 1:80; РНГА 1:1280), среднетяжёлое течение.

Астраханская пятнистая лихорадка, лёгкое течение (клинически).

4-й этап.

Цель: определить тактику ведения больного.

Для этого следует:

1. Решить вопрос о госпитализации больного.

Госпитализируются больные с тяжёлым и реже – среднетяжёлым течением заболевания, а также пациенты с отягощённым преморбидным фоном.

2. Назначить обоснованное лечение. Лечение должно быть комплексным: этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Наряду с этиотропной терапией показана дезинтоксикация, включая по необходимости внутривенное введение кристаллоидных растворов. Показано назначение сердечно-сосудистых средств.

3. Определить критерии клинического выздоровления, сроки выписки из стационара. Критерием выздоровления являются стойкое исчезновение

клинической симптоматики. Выписка из стационара на 8-10 дни нормальной температуры.

Задание №4.

1. Ознакомьтесь с содержанием клинических задач.
2. Решите задачи с помощью схемы диагностического поиска и дифференциальной диагностики.
3. Произведите самоконтроль и самокоррекцию по эталонам решения задач.

Задача №1.

Больная, 23 лет, проводница вагона поезда Москва-Баку направлена в инфекционный стационар 25 июля с диагнозом: “Корь”. Заболела остро 23 июля когда почувствовала резкую слабость, недомогание, озноб, головную боль, боль в правом глазу, светобоязнь, слезотечение. Температура повысилась до 39,2°C. 26 июля продолжали беспокоить описанные выше явления. 27 июля появились боли в мышцах, суставах, ухудшился аппетит. Принимала анальгин, парацетамол – без эффекта. При сборе эпиданамнеза удалось выяснить, что пациентка 18 июля по прибытии на конечную остановку поезда в Баку в течение одних суток находилась за городом у родственников, снимала клещей со сторожевой собаки.

При поступлении предъявляла жалобы на недомогание, слабость, головную боль, боли в мышцах, сыпь на коже. Состояние расценено как среднетяжёлое, температура тела 38,1°C, сознание ясное. Лицо гиперемировано, одутловато. Глаза красные (инъекция сосудов склер и конъюнктив – особенно выражена справа), блестящие. Конъюнктивы правого глаза отёчна. Пальпируются два мелких (с горошину) лимфатических узелка в правой височной области. На коже туловища и конечностей обильная пятнисто-папулёзная сыпь (в том числе в межпальцевых промежутках). Периферические лимфатические узлы не увеличены. В зеве умеренная гиперемия дужек. Тоны сердца слегка приглушены, пульс 68 уд/мин, АД 100/60 мм рт. ст., ЧДД 18 в мин. Язык влажный, обложен белым налётом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень на 1,5 см выступает из-под края рёберной дуги, селезёнка не увеличена. Стул и мочеиспускание в норме. Менингеальных знаков нет.

Гемограмма от 25.07: Эр. $4.24 \times 10^{12}/л$; Hb 162 г/л; Л. $7,7 \times 10^9/л$; п. - 5, с. - 73, л. - 19, м. - 3; СОЭ 6 мм/час.

1. Сформулируйте предположительный диагноз.
2. Какие дополнительные эпидемиологические данные следует уточнить у пациентки.

3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Укажите лабораторные исследования, способные подтвердить клинический диагноз.
5. Наметьте тактику ведения больной.

Задача №2.

Больной, 43 лет, геодезист, поступил в инфекционный стационар 12 июня с жалобами на лихорадку (температура тела 38-39,4°C), головную боль, познабливание, слабость, мышечные и суставные боли, сыпь на коже туловища и конечностей. Заболел остро, 3 дня тому назад, по возвращении из экспедиции (в течение месяца работал в полевых условиях в Волго-Астраханской пойме): слабость, интенсивная головная боль, познабливание, интенсивные боли в мышцах (особенно икроножных) и суставах. За 2 дня температура тела достигла 39,2°C. На 3-й день лихорадки появилась обильная сыпь на коже туловища и конечностей.

При осмотре в приемном отделении: температура тела 39,4°C. Лицо гиперемировано, инъекция сосудов конъюнктив и склер. Гиперемия слизистой ротоглотки, на мягком небе – несколько петехий. На коже туловища и конечностей симметричная пятнисто-папулезная сыпь, местами с геморрагическим компонентом. ЧДД 18/мин., пульс 96 в мин., АД 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см, селезенка не увеличена. В области нижней трети левой голени при осмотре выявлен маленький кожный инфильтрат с некрозом в центре (со слов больного – в месте укуса клеща).

Гемограмма: Эр. $4,4 \times 10^{12}/л$; Нб 152 г/л; Л. $6,7 \times 10^9/л$; п. - 5, с. - 73, л. - 19, м. - 3; СОЭ 12 мм/час.

1. Укажите круг диагностического поиска.
2. Сформулируйте предположительный диагноз
3. Укажите типичные клинко-эпидемиологические данные, свидетельствующие в пользу Вашего диагноза.
4. Определите тактику ведения больного.

1. Эталон ответов к задаче №1.

1. Учитывая острое начало заболевания с озноба, повышения температуры, головной и мышечных болей; раннее (уже на 3 день лихорадки) появление обильной яркой розеолезно-папулезной сыпи; наличие гиперемии и одутловатости лица, инъекции сосудов склер и конъюнктив, правостороннего конъюнктивита с регионарным лимфаденитом, относительной брадикардии и артериальной гипотонии, увеличения размеров печени, факт пребывания в эндемичной зоне можно

заподозрить у больной клещевой риккетсиоз – в данном случае марсельскую лихорадку.

2. Ввиду отсутствия у больной первичного аффекта на коже, следует выяснить наличие обстоятельств, способствовавших возможности аэрозольного пути заражения (при раздавливании клеща).

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с эпидемическим сыпным тифом, иксодовыми клещевыми боррелиозами, ГЛПС, лептоспирозом, тифо-паратифозными заболеваниями, малярией.

4. Необходимо проведение специфических серологических тестов на клещевые риккетсиозы, а также риккетсиозы группы сыпного тифа (РСК, РНГА, РНИФ), лептоспироз, бактериологические и серологические исследования на тифо-паратифозную группу. Микроскопия мазка крови и толстой капли для исключения малярии.

5. Больную целесообразно госпитализировать в инфекционный стационар для проведения обследования в целях уточнения диагноза, динамического наблюдения и лечения.

Эталон ответов к задаче №2.

1. Дифференциальный диагноз следует проводить с эпидемическим сыпным тифом, иксодовыми клещевыми боррелиозами, ГЛПС, лептоспирозом, тифо-паратифозными заболеваниями, малярией, исключить вторичный сифилис.

2. Учитывая острое начало заболевания с озноба, повышения температуры, головной и мышечных болей, интоксикации, раннего (уже на 3-й день лихорадки) появления обильной яркой розеолезно-папулезной сыпи, наличие на левой голени первичного аффекта, симптома “капюшона”, инъекции сосудов склер и конъюнктив, относительной брадикардии и артериальной гипотонии, увеличение размеров печени, данные эпидемиологического анамнеза можно заподозрить у больного клещевой риккетсиоз – в данном случае астраханский вариант марсельской пятнистой лихорадки (АПЛ).

3. В постановке диагноза необходимо учитывать данные эпиданамнеза (в течение длительного времени пациент находился в регионе, эндемичном по АПЛ), был факт присасывания клеща.

4. Больного целесообразно госпитализировать в инфекционный стационар для проведения обследования в целях уточнения диагноза, динамического наблюдения и лечения.

Задание №5. Для более углубленного усвоения темы решите задачи повышенной трудности (нетиповые), пользуясь дополнительными источниками информации. Решение задач в письменной форме

предъявите преподавателю. Подготовьте вопросы, которые Вам необходимо выяснить у преподавателя.

Задача №1.

Больной 23 лет, поступил в инфекционный стационар 26 июля с предварительным диагнозом: “Астраханская пятнистая лихорадка” на 2-й день болезни с жалобами на головную боль, слабость, познабливание, лихорадку, ощущение жара, боли в мышцах и суставах, кожные высыпания. За неделю до этого ощущал недомогание, сухой кашель, в связи с чем самостоятельно начал принимать антибиотики пенициллинового ряда, после чего – через сутки от начала лечения – температура тела повысилась до 39,8°C и появились выше указанные жалобы. Высокая лихорадка сохранялась на протяжении одних суток.

Разведён, ведет беспорядочную половую жизнь, злоупотребляет алкоголем. Многократно выезжал отдыхать “на лоне природы” в гиперэндемичный по АПЛ район, подвергался укусам клещей.

При осмотре: температура тела 37,2°C, состояние ближе к удовлетворительному. Кожные покровы физиологической окраски. На коже верхних конечностей, живота, боковых поверхностях туловища обильная, симметрично расположенная розеолезная сыпь. Розеолы округлой формы, бледно-розовые, с цианотичным оттенком, без склонности к слиянию, полностью исчезающие при растягивании кожи. На ладонях и подошвах единичные лентикулярные розового цвета папулы на слегка инфильтрированном основании. Отмечено симметричное увеличение (до размера лесного ореха) паховых лимфоузлов, безболезненных при пальпации, неспаившихся с окружающими тканями. При осмотре полового члена в области уздечки выявлен нежный бледный поверхностный рубец 2 х 3 мм. Патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено.

Гемограмма от 25.07: Эр.4.2 х 10¹²/л; Нб 142 г/л; Л. 6,7 х 10⁹/л; п. - 5, с. - 68, эоз. - 3; л. - 19, м. - 5; СОЭ 6 мм/час.

Задача №2.

Пациент 19 лет доставлен в инфекционный стационар бригадой “03” 12 мая в сопровождении матери с предварительным диагнозом: “Клещевой риккетсиоз”. Заболел остро вечером 10 мая: появилась интенсивная головная боль, головокружение, миалгии, бессонница, температура тела повысилась до 38,8°C, ночью не спал. Утром 11 мая состояние ухудшилось - температура повысилась до 40,1°C, резко усилилась и приобрела распирающий, давящий характер головная боль, была многократная рвота, не принесящая облегчения. Дополнительно установлено, что 3 мая

вернулся из туристического похода (в Тульской области). В этот же день товарищ заметил и снял с пациента присосавшегося в области шеи клеща. При осмотре в отделении: температура тела 40,7°C, больной неадекватен, возбужден. Фотофобия, гиперестезия кожи, гиперакузия. Лицо, шея, верхняя часть груди ярко гиперемированы, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Пульс 84 уд/мин, ритмичный. АД 90/60 мм рт.ст. ЧДД 20 в мин. Мочится мало. Умеренно выраженная ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига, Брудзинского с обеих сторон. Брюшные рефлексы ослаблены.

Гемограмма от 12.05: Эр.4,6 x 10¹²/л; Нб 142 г/л; Л. 12,7 x 10⁹/л; п. - 10, с. - 74; л. - 12, м. - 4; СОЭ - 26 мм/час.

Исследование сыворотки крови больного в РСК, РНГА, РНИФ с антигенами *R.conorii*, *R.sibirica* и *R.prowazekii* da Rocha-Lima дали отрицательный результат.

Североазиатский клещевой риккетсиоз (СКР).

Актуальность североазиатского клещевого риккетсиоза связана с его широким распространением, устойчивыми показателями заболеваемости (по РФ они в последние 5 лет составляли 3-4 на 100 тыс. населения, в отдельных регионах до 100 на 100 тыс. населения). Есть основания полагать, что эти показатели занижены в силу трудностей клинической и лабораторной диагностики.

Актуальность темы “Североазиатский клещевой риккетсиоз” для врача общего профиля видна из следующего примера.

14 июня в приёмное отделение инфекционного стационара бригадой “03” из медицинского пункта Казанского вокзала доставлен транзитный пассажир 23 лет. Направительный диагноз: “Грипп. Токсико-аллергическая реакция на аспирин”. При поступлении пациент предъявляет жалобы на сильную головную боль, слабость, боли в мышцах и суставах верхних и нижних конечностей.

Заболел 3 дня назад, остро: появились озноб, чувство жара, головная боль, слабость, сонливость. Температура в течение двух дней достигла 38,5°C. На внутренней поверхности правого предплечья заметил появление маленького слегка болезненного уплотнения в виде бугорка, окруженного полоской покраснения кожи.

Из эпидемиологического анамнеза: пациент постоянно проживает в Пермской области, работает в лесничестве.

При поступлении: температура тела 38,3°C, лицо гиперемировано, одутловато, сосуды конъюнктив и склер инъектированы. На коже туловища и конечностей обильная папулёзно-розеолёзная, незудящая сыпь

(отдельные элементы сыпи обнаруживаются на ладонях). На коже внутренней поверхности правого предплечья имеется плотный, слегка болезненный при пальпации инфильтрированный участок кожи диаметром до 1,0 см в виде низкого конуса с широким основанием, буровато-коричневого цвета с западающей язвочкой в центре, покрытой тёмно-коричневой корочкой. Вокруг него располагается венчик гиперемии кожи с неровными краями. Подмышечные лимфатические узлы справа увеличены до размера фасоли, подвижны, безболезненны. ЧСС 72 уд/мин, ритм правильный. АД 100/60 мм рт. ст. Язык суховат, слегка обложен белым налётом. Пальпируются умеренно увеличенные печень, селезёнка. Менингеальных знаков и очаговой симптоматики нет. Сознание ясное, ориентирован, адекватен.

Гемограмма: Hb 148 г/л; Эр. $4,0 \times 10^{12}$ /л; Л. $5,8 \times 10^9$ /л; п/я - 11%; с/я - 53%; лимф. - 26%; мон. - 10%; СОЭ 7 мм/час.

Как врач общей практики Вы должны решить следующие вопросы

1. О каком заболевании можно думать
2. Какую дополнительную информацию Вы должны получить для решения этого вопроса
3. С какими инфекционными заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз
4. Какие лабораторные исследования необходимо провести?
5. Есть ли показания для госпитализации?
6. Какова тактика врача на догоспитальном этапе?

Анализ приведенной выше клинической ситуации позволяет высказать следующие суждения по этим вопросам.

1. Учитывая острое начало заболевания с озноба, повышения температуры, головной и мышечных болей (интоксикационный синдром), раннего (уже на 3-й день лихорадки) появления папулезно-розеолёзной сыпи, обнаружение на коже предплечья первичного аффекта с регионарными лимфаденитом, характерный внешний вид больного (гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер и конъюнктив), выявление при осмотре относительной брадикардии и артериальной гипотонии, увеличения размеров печени и селезёнки, можно заподозрить у больного “Североазиатский клещевой риккетсиоз”.

2. Для постановки диагноза необходимо выяснить данные эпиданамнеза. Пациент прибыл из эндемичной зоны, где в мае месяце много времени проводил в лесу. За 4 дня до начала заболевания снял с предплечья правой руки присосавшегося клеща.

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекциями, передаваемыми клещами (туляремия, клещевой энцефалит, иксодовый

клещевой боррелиоз и др.). Отличительными особенностями СКР является острое развитие заболевания с формированием первичного аффекта в месте укуса клеща, интоксикацией и ранними признаками генерализации инфекции (сыпь, гепатолиенальный синдром), характерный внешний вид больного, наличие относительной брадикардии и артериальной гипотензии, отсутствие признаков энцефалопатии.

4. Диагноз может быть подтверждён серологическими методами. Учитывая относительно позднее выявление специфических антител, важное значение в диагностике имеет типичная клиническая симптоматика и данные эпиданамнеза.

5. Больного целесообразно госпитализировать в инфекционный стационар для уточнения диагноза, динамического наблюдения и полноценного лечения.

6. Медицинская помощь на догоспитальном этапе не требуется.

Описанная выше клиническая ситуация требует знания источников инфекции, механизмов передачи, многообразия клинических проявлений клещевых риккетсиозов (в данном случае СКР), их осложнений, умения применять эти знания на практике.

Подготовка к практическому занятию по теме: “Североазиатский клещевой риккетсиоз” заключается в выполнении поставленных в пособии заданий в соответствии с изложенной выше программой.

Задание №1. Ознакомьтесь со структурой содержания темы “Североазиатский клещевой риккетсиоз”. Подготовьтесь к занятию, используя материалы лекции, предложенную учебную литературу.

Структура содержания темы “Североазиатский клещевой риккетсиоз”.

Определение.

Этиология. Основные сведения о *Rickettsia sibirica* – возбудителе Североазиатского клещевого риккетсиоза: цитоморфология, антигенная структура, культуральные свойства. Факторы патогенности. Облигатный внутриклеточный паразитизм. Особенности внутриклеточного размножения *Rickettsia sibirica*.

Эпидемиология. Природно-очаговая зоонозная инфекция. Основные источники (резервуары) инфекции. Пути заражения, факторы передачи. Сезонность. Восприимчивость. Иммуитет.

Патогенез и патологическая анатомия. Входные ворота инфекции. Этапы развития заболевания. Патоморфологические изменения в органах при различных клинических формах заболевания и их осложнениях.

Клиника. Клиническая классификация. Периоды заболевания. Основные симптомы и синдромы при североазиатском клещевом риккетсиозе. Критерии тяжести течения заболевания. Осложнения. Прогноз.

Диагностика. Клинико-эпидемиологические данные, лабораторные методы диагностики.

Дифференциальный диагноз.

Лечение. Этиотропная терапия (препараты, дозы, курсы). Патогенетическое и симптоматическое лечение. Реабилитация.

Профилактика. Личная и общественная профилактика.

Основная литература:

1. Лекции по инфекционным болезням. Н.Д.Ющук, Ю.Я.Венгеров. Том 2, Москва, 1999, 302 стр.

Дополнительная и справочная литература:

1. Клещевой риккетсиоз. М.М.Лысковцев. Москва. Государственное издательство медицинской литературы, 1963г.

2. Важнейшие риккетсиозы человека. К.М.Лобан. Ленинград, “Медицина”, 1980. 239 стр.

3. Риккетсиозы человека. К.М.Лобан, Ю.В.Лобзин, Е.П.Лукин. Москва-Санкт-Петербург, 2002г.

Задание №2. Сверьте ваши представления об основных понятиях и положениях темы с приведенными в данном пособии.

Основные положения темы “Североазиатский клещевой риккетсиоз”.

1. Определение.

Североазиатский клещевой риккетсиоз (син.: клещевой сыпной тиф Северной Азии, клещевой риккетсиоз Сибири, клещевая лихорадка Северной Азии, восточный сыпной тиф и др.) – острое зоонозное инфекционное заболевание, вызываемое *R.sibirica*, передаваемое клещами, характеризующееся цикличностью и доброкачественностью клинического течения, наличием остро возникающих симптомов интоксикации, первичного аффекта с регионарным лимфаденитом и обильной полиморфной сыпи, обусловленных развитием у больного острого универсального васкулита.

2. Этиология.

Возбудитель североазиатского клещевого риккетсиоза (СКР) – *Rickettsia sibirica* Zdrodovski et Golinevich (1948) – из семейства *Rickettsiaceae*, род *Rickettsia*. *Rickettsia sibirica* по своей цитоморфологии, антигенной структуре и культуральным свойствам имеет сходство с *R.prowazekii*, *R.rickettsii*, *R.conorii* и другими риккетсиями, отличаясь от них более низкой вирулентностью.

3. Эпидемиология.

Североазиатский клещевой риккетсиоз является типичным природно-

очаговым зоонозом. Природные очаги СКР зарегистрированы в Красноярском крае, Иркутской и Читинской областях, в Хакасии, Тувинской республике, Монголии, Хабаровском и Приморском краях, Кемеровской, Новосибирской и Тюменской областях, в Северном Казахстане, Монголии. Высокая заболеваемость клещевым риккетсиозом отмечается в Красноярском крае и в Иркутской области, достигая 4-17,5 случаев на 100 тыс. населения. Резервуаром *R. sibirica* в очагах являются иксодовые клещи и их прокормители млекопитающие – не менее 30 видов мелких диких грызунов (полевая, лесная, домашняя мыши, суслики, хомяки, бурундуки, серые крысы, пеструшки и др.). Теплокровные животные (грызуны) не являются основным резервуаром инфекции. Ведущую роль в сохранении и передаче инфекции в природном очаге играют клещи рода *Dermacentor* (в особенности *D. nuttalli*) – на всех фазах их развития. Длительное (до 5 лет) сохранение *Rickettsia sibirica* в организме клеща сочетается со способностью трансвариальной передачи инфекции (вплоть до четвёртого поколения). Заражённость клещей риккетсиями в очаге может достигать 20 и более процентов.

Передача клещами инфекции теплокровным животным и человеку реализуется через слюнные железы в процессе кровососания.

Сезонность заболеваемости чётко выражена – март-сентябрь с первым основным пиком в апреле-мае.

Заражение человека в природном очаге инфекции в основном осуществляется *трансмиссивно* – в основном во время укуса клеща. В тоже время описаны случаи заражения людей *при попадании гемолимфы* инфицированного клеща или его высушенных испражнений на поврежденный кожный покров, слизистые оболочки глаз. Нельзя исключить возможность *аэрозольного* пути заражения СКР через слизистые верхних дыхательных путей.

Перенесенное заболевание оставляет после себя прочный иммунитет, что объясняет сравнительно низкую восприимчивость к *R. sibirica* местного населения, проживающего в эндемичной зоне и имеющего высокий процент переболевших, в том числе лёгкими и а манифестными формами СКР.

Заболеваемость в природном очаге носит, как правило, спорадический характер и регистрируется в основном среди сельского населения. В последнее время участились случаи заболеваний среди горожан, связанные с пребыванием их на отдыхе в сельской местности, работой на дачных участках, огородах и т.д.

Специфическая вакцинация против клещевого риккетсиоза Северной Азии не проводится.

4. Патогенез (см. общие положения темы “Клещевые пятнистые лихорадки” раздел “Патогенез”).

Патоморфология (см. соотв. раздел общих положений темы “Клещевые пятнистые лихорадки”).

5. Клиника.

Клиническая классификация СКР включает в себя оценку тяжести течения заболевания. Различают лёгкую (23,8% случаев), среднетяжёлую (70,2%) и тяжёлую (6%) формы заболевания.

Шифр по МКБ – А 77.2. Пятнистая лихорадка, вызываемая *R.sibirica*.

Наиболее часто (в 70% случаев), североазиатский клещевой риккетсиоз протекает в среднетяжёлой форме, клиническая картина которой приводится нами как наиболее типичная. Для клещевых риккетсиозов характерна цикличность течения. В клинической картине СКР выделяют четыре основных периода: 1) *инкубационный* (от 1 до 14 суток, чаще всего 3-7 дней); 2) *начальный* (дозкзантемный - 2-5 дней); 3) *разгара* болезни (3-7 дней); 4) *реконвалесценции* с нормализации температуры до полного исчезновения всех клинических симптомов.

Начальный период. Заболевание в большинстве случаев начинается остро, без продромальных явлений, с озноба, повышения температуры тела, общей слабости, головной боли, миалгий, артралгий. Нарастающая слабость вынуждает больного уже к концу первых суток лечь в постель. Нарушается сон, ухудшается аппетит. Температура тела уже на исходе 2-х суток болезни может достигать 38-40°C, в дальнейшем лихорадка чаще имеет постоянный характер и длится 7-10 дней. Снижение температуры тела, как правило, литическое (чаще всего – укороченным лизисом). Кожные покровы туловища, конечностей сохраняют физиологическую окраску, обычную влажность. Лицо одутловато, гиперемировано. Инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, слизистой мягкого неба, язычка, миндалин. У основания язычка нередко наблюдают энантему. Возможно появление *herpes labialis*.

Наиболее типичным кожным проявлением заболевания в конце инкубационного и в начальном периодах является *первичный аффект*, который никогда не возникает после укуса незаражённых клещей. Формирование первичного аффекта в месте укуса клеща и регионарного лимфаденита в силу отсутствия болезненных ощущений не замечаются самими больными и обнаруживаются медицинским персоналом при осмотре лихорадящего больного. **Первичный аффект** представляет собой плотный безболезненный инфильтрированный участок кожи в виде низкого конуса с широким основанием, буровато-коричневого цвета с некротическим участком или сформировавшейся язвочкой в центре,

покрытой тёмно-коричневой корочкой. Вокруг инфильтрата располагается венчик гиперемизированной кожи с неровными краями. Размеры первичного аффекта варьируют от 2-3 мм до 2-3 см в диаметре (встречаются и более мелкие, еле заметные элементы). Первичный аффект следует тщательно искать в области волосистой части головы, задней поверхности шеи, туловища, конечностей. Рассасывается первичный аффект к 9-20 дню от начала заболевания, оставляя после себя длительно сохраняющуюся пигментацию кожи. В 85% случаев одновременно с первичным аффектом развивается регионарный лимфаденит. Размер лимфатических узлов может достигать максимально 2,5-3 см, они имеют эластическую консистенцию, подвижны, не спаяны между собой и с окружающими тканями, поначалу умеренно болезненны. Кожа над ними не изменена. Обратное развитие ("рассасывание") их происходит на 15-18 день с момента появления. Помимо регионарных лимфоузлов очаги репликации риккетсий в результате гематогенной и лимфогенной диссеминации могут возникать и в других частях лимфатической системы (например, в бронхопульмональных и мезентериальных лимфатических узлах, что проявляется их гиперплазией). У ряда больных к моменту появления сыпи наблюдается нерезкое увеличение всех групп периферических лимфатических узлов.

Появление экзантемы свидетельствует о наступлении **периода разгара** заболевания. У большинства больных сыпь обнаруживается на 2-4 дни болезни. Первые элементы сыпи появляются на конечностях (преимущественно на разгибательных поверхностях), в течение суток экзантема распространяется на туловище, лицо, шею, ягодицы. Стопы, ладони, подошвы чаще всего свободны от сыпи. Сыпь не зудящая, полиморфная, представлена розеолами и папулами ярко розового цвета на фоне неизменённой кожи. В первые дни заболевания преобладают розеолезные элементы, которые в дальнейшем трансформируются в папулы. И розеола и папула четко контурированы, имеют фестончатые края, слегка выступают над поверхностью кожи. Размеры розеол 1-3 мм, папул 4-10 мм. На 3-5 дни от начала высыпания элементы сыпи приобретают пурпурно-красный, с цианотичным оттенком цвет. Петехиальные элементы сыпи появляются исключительно редко – лишь при очень тяжелом течении заболевания. Инволюция сыпи происходит через стадию легкой пигментации, возникающей на 5-7 дни с момента появления сыпи.

На фоне высокой лихорадки у больных уже с первых дней заболевания выявляется относительная брадикардия, что может быть объяснено нарушением (снижением) функциональной активности вегетативной нервной системы с относительным преобладанием тонуса её парасимпа-

тического отдела. Характерным и ранним признаком нарушения функционального состояния сосудов при СКР является стойкая артериальная гипотензия у подавляющего большинства больных, сохраняющаяся до конца заболевания. Именно её ранним появлением можно объяснить наличие дикротии пульса у больных в начальном периоде заболевания. В то же самое время коллапсы при СКР – в отличие от сыпного тифа – практически не встречаются. Это объясняется меньшей степенью поражённости ЦНС, симпатического отдела вегетативной нервной системы и надпочечников.

Возникающие в результате развития универсального панваскулита изменения со стороны других органов и систем слабо выражены.

Приблизительно у 10% больных СКР находят симптоматику острого ларинготрахеобронхита. Клиническое обследование больных практически никогда не выявляет изменений воспалительного характера со стороны легких, зато при рентгенографии часто обнаруживается расширение и уплотнение рисунка корня лёгкого. Это является результатом вовлечения в патологический процесс пригиблусных лимфатических узлов.

Часть больных может предъявлять жалобы на снижение аппетита, тошноту, иногда рвоту, несильные боли в правой подвздошной области в результате увеличения мезентериальных лимфатических узлов. Стул чаще всего задержан. Более чем у половины больных определяется увеличение размеров печени. Умеренное увеличение селезёнки наблюдается у 20-40% больных.

Изменения со стороны почек практически не встречаются.

Функциональные нарушения деятельности центральной нервной системы носят обратимый характер, проявляются постоянными, интенсивными, чаще диффузного характера головными болями, бессонницей и/или ухудшением сна. Отмечаются угнетение психики, вялость, адинамия, “заторможенность” больных. Сознание может нарушаться только при очень тяжелом течении заболевания. Менингеальный синдром, очаговая симптоматика при среднетяжелом течении СКР практически не встречаются.

Период реконвалесценции с начала снижения температуры тела и угасания всех признаков болезни до полного восстановления гомеостаза.

Лёгкая форма проявляется субфебрильной лихорадкой длительностью не более недели, удовлетворительным общим состоянием больного, наличием скудной розеолезной сыпи. Осложнения отсутствуют.

Тяжёлая форма болезни характеризуется высокой (39-41°C и выше), длительной (более 10 дней) лихорадкой, выраженными интоксикацией, гемодинамическими расстройствами, значительными нарушениями со

стороны ЦНС (интенсивные головные боли, бессонница, бредовые состояния, менингизм, серозный менингит, реже признаки менингоэнцефалита – общий тремор, тремор языка, симптом Говорова-Годелье и др.), обильной, повсеместно распространенной, преимущественно папулёзного характера сыпью с геморрагической трансформацией её элементов, нередким развитием осложнений (миокардиодистрофии). Клинически это может также проявляться усугублением артериальной гипотонии, развитием абсолютной брадикардии, или выраженной тахикардии, аритмией, расширением границ сердца, приглушенностью его тонов. Электрокардиографические данные в этом случае свидетельствуют о диффузном характере изменений в миокарде. Тяжёлое течение заболевания сопровождается выраженной астенизацией в периоде выздоровления.

Осложнения. Случаи развития ИТШ казуистически редки. Не наблюдается формирования пролежней, гангренов, тромбозов и тромбоземболий, развития острых инфекционных психозов, коллапсов. Редко встречаются и осложнения, обусловленные активацией и присоединением вторичной бактериальной микрофлоры. К их числу относятся риниты, синуситы, ларингиты, трахеобронхиты, пневмонии (чаще всего мелкоочаговые). Развитие артралгий и артритов у некоторых больных объясняются проявлениями риккетсиозного васкулита в синовиальных оболочках суставов.

Прогноз. При североазиатском клещевом риккетсиозе прогноз обычно благоприятный даже при тяжелых формах болезни. Летальные исходы встречаются исключительно у престарелых пациентов или лиц с отягощенным преморбидным фоном. Полное выздоровление наступает в течение месяца. Рецидивы заболевания не наблюдаются.

6. Диагностика.

Клинико-эпидемиологическая диагностика основана на выявлении в природных очагах североазиатского клещевого риккетсиоза в весенне-осеннем периоде случаев острых, циклически протекающих, лихорадочных заболеваний. Клиническими сигнальными признаками СКР являются: типичный первичный аффе́кт с регионарным лимфаденитом (возможен и лимфангит) в области входных ворот, выраженный интоксикационный синдром без признаков энцефалопатии, розеолезно-папулезная сыпь со 2-4 дня болезни, гиперемия и одутловатость лица, гиперемия конъюнктив, гепатолиенальный синдром.

Гемограмма: у большинства больных наблюдается с 4-5 дней болезни нормоцитоз или нейтропения, с анэозинофилией, относительным или абсолютным лимфоцитозом. В начале периода реконвалесценции может

развиться эозинофилия. СОЭ - не изменена или умеренно ускорена.

Серологическая диагностика. Реакция связывания комплемента (РСК) с “цельными” антигенами яичных культур *R.sibirica*. Выявление комплементсвязывающих антител возможно с 5-7 дней лихорадки. За диагностический титр принимают 1:40. В сыворотках крови переболевших СКР комплементсвязывающие антитела в низких цифрах (1:10 – 1:20) определяются на протяжении 1-3 лет, что ценно в анамнестическом отношении.

В РНГА выявляют специфические антитела к антигенам *R.sibirica* только во время заболевания и в периоде ранней реконвалесценции. Диагностический титр – 1:200.

В серологических реакциях возможны перекрёстные ложноположительные результаты (в более низких титрах) в сыворотках больных Марсельской и Астраханской лихорадками, эпидемическим сыпным тифом и другими риккетсиозами. В связи с этим рекомендуется проводить параллельно серологические реакции с диагностикумами, полученными из риккетсий Провацка, *R.conorii* и *R.acari*. Титры реакции с гомологичными антигенами выше, чем с гетерологичными.

ПЦР для диагностики СКР не имеет повсеместного применения.

Биологическая проба на морских свинках (самцах) ставится с целью выделения возбудителя из крови больного в трудно диагностируемых, клинически нетипичных случаях.

7. Дифференциальная диагностика СКР проводится с такими заболеваниями как грипп, пневмония, тифопаратифозные заболевания, сыпной тиф и болезнь Брилла-Цинссера, ГЛПС, клещевой энцефалит, вторичный сифилис, корь (см. учебно-методические пособия по соответствующим темам).

8. Лечение СКР (см. общие положения темы “КПЛ” раздел “Лечение”)

Из анализа основных понятий и положений темы “Североазиатский клещевой риккетсиоз” вытекает ниже приводимая схема диагностического поиска.

Задание №3. Изучите схему диагностического поиска. Воспользуйтесь ею для построения окончательного развернутого диагноза. Проверьте ваше умение обосновать диагноз на основе усвоенных теоретических знаний.

Схема диагностического поиска (алгоритм).

1-й этап.

Цель: выделить диагностически значимую информацию на этапе сбора анамнеза.

Для этого следует:

1. Воспользоваться анализом жалоб больного.

Типичными являются жалобы на лихорадку, познабливание, резкую головную боль, бессонницу, общее недомогание, слабость, боли в мышцах и суставах, снижение аппетита.

2. Использовать сведения о динамике развития заболевания.

Как правило, СКР начинается остро с повышения температуры тела, познабливания, головной боли, миалгий и артралгий, с формированием на коже первичного аффекта с регионарным лимфангитом и лимфаденитом, ранним (на 2-4 дни лихорадки) появлением розеолезно-папулезной сыпи.

3. Выяснить особенности эпиданамнеза. Установить факт пребывания пациента в сельской местности, эндемичной по клещевым риккетсиозам, возможность контакта с клещами в сроки, укладывающиеся в продолжительность инкубационного периода (10-12 дней). Ориентировочно установить единичность случая или групповой характер заболевания, обратить внимание на время года, учитывая весенне-осенний подъем заболеваемости СКР.

2-й этап.

Цель: решить вопрос о наличии или отсутствии у больного заболевания Североазиатским клещевым риккетсиозом.

Для этого следует:

1. Выявить ведущие симптомы североазиатского клещевого риккетсиоза. Острое начало заболевания, быстро нарастающие проявления интоксикации (высокая лихорадка, слабость, интенсивные головные боли, миалгии, артралгии, ухудшение аппетита и сна). Характерный внешний вид больного: гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов конъюнктив и склер, гиперемия слизистой ротоглотки, обнаружение первичного аффекта с регионарным лимфангитом и лимфаденитом, наличие обильной розеолезно-папулезной сыпи на 2-4 дни лихорадки, артериальной гипотонии, относительной брадикардии, гепатолиенального синдрома.

2. Воспользоваться результатами методов лабораторного и инструментального обследования.

- а) В гемограмме – лейкопения или нормоцитоз (лейкоцитоз встречается крайне редко), анэозинофилия в начале заболевания, относительный или абсолютный лимфоцитоз, тромбоцитопения. СОЭ нормальна или слегка ускорена.

- б) В разгаре болезни выявление специфических антител в РСК, РНГА, в парных сыворотках.

- в) для подтверждения диагноза в редких случаях используется биологическая проба с заражением самцов морских свинок кровью

больных для выделения гемокультуры.

3. Провести дифференциальную диагностику с гриппом, клещевым энцефалитом, боррелиозом, ГЛПС, тифопаратифозными заболеваниями, вторичным сифилисом.

4. Сделать вывод о наличии у больного СКР.

3-й этап.

Цель: сформулировать развернутый клинический диагноз.

Для этого следует:

1. Использовать клинико-эпидемиологические данные в обосновании диагноза.

2. Использовать имеющиеся данные серологических исследований, подтверждающие диагноз

3. Определить тяжесть течения заболевания в конкретном случае (лёгкое, среднетяжёлое, тяжёлое течение).

Примеры развернутого клинического диагноза.

Североазиатский клещевой риккетсиоз (РСК 1:80;1:320; РНГА 1:1280; 1:2560), среднетяжёлое течение.

4-й этап.

Цель: определить тактику ведения больного.

Для этого следует:

1. Решить вопрос о госпитализации больного.

Госпитализируются больные с тяжёлым и среднетяжёлым течением заболевания, а так же лица с отягощённым преморбидным фоном.

2. Назначить обоснованное лечение. Лечение должно быть комплексным – этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Наряду с этиотропной показана дезинтоксикация терапия.

3. Определить критерии клинического выздоровления, сроки выписки из стационара. Критерием выздоровления являются стойкое исчезновение клинической симптоматики. Выписка из стационара на 8-10 дни нормальной температуры.

Задание №4.

1. Ознакомьтесь с содержанием клинических задач.

2. Решите задачи используя схему диагностического поиска.

3. Произведите самоконтроль и самокоррекцию по эталонам решения задач.

Задача №1.

Пациент, 44 лет, работал в тайге на прокладывании ЛЭП. 28 мая с него

сняли клеща, который присосался к коже в области затылка. Заболел остро, 1 июня, появился озноб, жар, интенсивная головная боль, мышечные и суставные боли. Одновременно в области затылка и шеи появились плотные, умеренно болезненные “узелки”. Температура в последующие дни держалась в пределах 38-39°C. На 4-й день болезни заметил на теле яркую сыпь.

При поступлении на 5-й день болезни температура тела 38,3°C, жалобы на слабость, головную боль, бессонницу, тошноту. Больной несколько заторможен. Лицо гиперемировано, небольшая инъекция сосудов склер и конъюнктив. На коже туловища редкая, а на конечностях – более обильная папулёзно-розеолёзная сыпь. Единичные розеола на ладонях и подошвах. В области затылка – за правой ушной раковиной, на волосистой части головы – инфильтрат величиной с горошину, в центре которого небольшая сухая корочка, окруженная венчиком гиперемии. Шейные лимфоузлы справа увеличены до размера лесного ореха, плотные, слегка болезненные. Язык влажный, обложен, живот мягкий, печень выступает из подреберья на 2 см. Селезёнка не увеличена. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены. Пульс 72 уд/мин., АД 100/75 мм рт.ст.

Гемограмма от 5.07: эр. $4,2 \times 10^{12}/л$; Hb - 138 г/л; Л. $6,0 \times 10^9/л$; п. 4, с 69, л. 24, м. 3; СОЭ 8 мм/час.

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.
2. Очертите круг диагностического поиска.
3. Составьте план обследования больного.
4. Лечебные мероприятия.

Задача №2.

Больная 15 лет направлена в инфекционный стационар 18 мая с предварительным диагнозом: “Клещевой энцефалит?”. Сельская жительница. Приехала в Москву 12 мая из Красноярского края. Заболела остро 16 мая – озноб, ощущение жара, головная боль, двукратная рвота. 17 мая температура тела 39,2°C, сильная головная боль, однократная рвота, слабость, боли в мышцах спины, ног.

При осмотре в приемном покое: положение активное, сознание ясное, ориентирована. Температура тела 39,7°C, лицо гиперемировано, одутловато. Инъекция сосудов склер и конъюнктив. На коже туловища и конечностей обильная яркая, розеолёзно-папулёзная сыпь. В области правой лопатки инфильтрат 3 x 3 см с небольшим изъязвлением в центре, покрытом тёмной сухой коркой. В 5 см выше инфильтрата визуализируется одиночный, размером с крупную фасоль, безболезненный при пальпации, лимфатический узел. Губы сухие, яркие, язык обложен белым налетом,

гиперемия дужек и язычка. ЧСС 80 ударов в мин., АД 90/60 мм рт. ст. Мочится достаточно. Сознание сохранено, ориентирована, адекватна. Менингеальных знаков нет.

При целенаправленном сборе анамнеза установлено: за неделю до заболевания имел место укус клеща в области правой лопатки. В семье и в школе подобных случаев заболевания в последнее время до отъезда не было.

1. Правомочен ли с Вашей точки зрения направительный диагноз?
2. Сформулируйте предположительный диагноз.
3. Очертите круг диагностического поиска.
4. Наметьте тактику ведения больного.

Эталон ответов к задаче №1.

1. Учитывая острое начало заболевания с интоксикационного синдрома, наличие первичного аффекта и регионарного лимфаденита в месте укуса клеща, появление пятнисто-папулезной сыпи на 4-й день болезни, характерный внешний вид больного, гепатолиенальный синдром, показатели гемограммы дают основание с учетом эпиданамнеза (пребывание в тайге, укус клеща, весенний сезон) диагностировать СКР.

2. Дифференциальный диагноз следует проводить с тулярецией, иксодовым клещевым боррелиозом, клещевым энцефалитом, тифопаратифозными заболеваниями.

3. Этиология заболевания может быть подтверждена серологическими методами по нарастанию титров специфических антител в РСК, РНГА в парных сыворотках.

4. Следует назначить терапию препаратами тетрациклинового ряда, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Эталон ответов к задаче №2.

1. Учитывая факт пребывания пациентки в эндемичной по клещевому энцефалиту зоне в период сезонного подъема заболеваемости, указание на укус клеща, острое начало заболевания, высокая лихорадка, интенсивные головная, мышечные и суставные боли, рвота; яркая гиперемия лица и верхней половины туловища, инъекция сосудов склер и конъюнктив нельзя однозначно исключить начальный период клещевого энцефалита.

2. Наличие у лихорадящей больной типичного первичного аффекта с регионарным лимфаденитом в месте укуса клеща, обильной розеолезно-папулезной сыпи, внешний вид больной, эпидемиологический анамнез дают основание диагностировать заболевание из группы клещевых

риккетсиозов и, в частности, СКР.

3. Дифференциальный диагноз должен проводится между двумя вышеперечисленными нозологическими формами, а также с ulceroglandулярной формой туляремии.

4. Следует провести исследование в динамике крови больной на наличие антител к антигенам вируса клещевого энцефалита, антигенам *R.conorii*, *R.sibirica* и *R.prowazekii da Rocha-Lima*, *F.tularensis*. Уточнить прививочный анамнез: имела ли прививку от клещевого энцефалита как житель эндемичной зоны. Начать антибиотикотерапию больной препаратами тетрациклинового ряда. Осуществлять дезинтоксикационную и симптоматическую терапию, динамическое наблюдение за состоянием больной.

Задание №5. Для более углубленного усвоения темы решите задачи повышенной трудности (нетиповые), пользуясь дополнительными источниками информации. Решение задач в письменной форме предъявите преподавателю. Подготовьте вопросы, которые Вам необходимо выяснить у преподавателя.

Задача №1.

У пациента 34 лет, работника лесхоза, в конце апреля фельдшером медпункта вскрыт “Фурункул правого бедра”. Гной не обнаружен. Назначена антибактериальная терапия пенициллином в/м. На 2-й день лечения сохранялась высокая лихорадка, появилась обильная, незудящая сыпь на коже туловища и конечностей. Направлен в хирургическое отделения районной больницы с диагнозом “Фурункул правого бедра, токсико-аллергическая реакция на пенициллин”.

В приёмном отделении больницы температура 38,9°C, больной предъявляет жалобы на интенсивную головная боль, мышечные и суставные боли, слабость, болезненность при ходьбе в правой пахово-бедренной области. Лицо одутловато, гиперемировано. Глаза красные. На слизистой мягкого неба несколько мелких петехий. На коже туловища и конечностей обильная мелкая пятнисто-папулёзная сыпь на неизменном цвете кожи.

На внутренней поверхности правого бедра в верхней его трети имеется хирургический разрез кожи, длиной 30 мм, проходящий через плотный, инфильтрированный участок кожи до 3 см в диаметре. Кожа вокруг инфильтрата ярко гиперемирована, болезненна при пальпации. Бедренные лимфатические узлы справа увеличены до размера грецкого ореха, не спаяны с окружающими тканями, умеренно болезненны при пальпации. Кожа над ними не изменена. Печень, селезёнка умеренно увеличены.

Гемограмма при поступлении: Нб 138 г/л; Л. $6,0 \times 10^9$ /л; СОЭ 14 мм/час.

1. Какие клинико-эпидемиологические данные следует уточнить ?
2. Определите круг дифференциально-диагностического поиска.
3. Обоснуйте план обследования и дальнейшего лечения.

Задача №2.

Пациент 32 лет, обратился к участковому терапевту в начале августа с жалобами: на слабость, недомогание, головные боли, мышечные и суставные боли, повышение температуры тела до $37,4-38,2^\circ\text{C}$. Болеет 12 дней. Заболевание связывает с имевшим место за 10 дней до заболевания укусом клеща. В месте укуса заметил небольшое изъязвление кожи. Спустя несколько дней повысилась температура.

При осмотре: температура тела до $37,8^\circ\text{C}$, лицо гиперемировано, одутловато. Сосуды склер и конъюнктив инъецированы. Кожные покровы сухие, теплые, физиологической окраски. Сыпи нет.

В левой подколенной ямке покрытая корочкой язва диаметром до 5 мм, с приподнятыми, инфильтрированными, безболезненными краями, на дне язвы скудное серозно-геморрагическое отделяемое. На задней поверхности левого бедра в 15 см выше от язвы располагаются два увеличенных до размера лесного ореха лимфатических узла, хорошо контурирующиеся, слабо болезненные при пальпации. Кожа над ними не изменена.

Пульс 72 уд/мин, ритмичный, АД 100/70 мм рт. ст. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезёнка не увеличены.

Гемограмма: эр. $4,4 \times 10^{12}$ /л; Нб 140 г/л; Л. $5,4 \times 10^9$ /л; п. 4, с 49, л. 39, м. 8; СОЭ 8 мм/час. Исследование сыворотки крови больного в РСК, РНГА с антигенами *R.conorii*, *R.sibirica* и *R.prowazekii* da Rocha-Lima дали отрицательный результат.

1. Сформулируйте предварительный диагноз с учётом клинико-эпидемиологических данных и лабораторных данных.
2. Определите круг дифференциально-диагностического поиска.
3. Обоснуйте тактику ведения больного.

Задача №3.

Пациент, 32 лет, в середине сентября обратился к участковому терапевту с жалобами на покраснение кожи по задней поверхности левого бедра.

При осмотре: температура тела $36,8^\circ\text{C}$, на задней поверхности левого бедра овальной формы, размером 20×12 см, не зудящая, безболезненная, неяркая эритема с чёткими ровными контурами. Местная температура не

изменена. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

При целенаправленном расспросе установлено, что пациент является сотрудником “Гринпис”, в августе находился в служебной командировке в лесах Рязанской области. Покраснение кожи на бедре было замечено случайно (в бане) накануне обращения ко врачу.

1. Сформулируйте предварительный диагноз с учетом клинико-эпидемиологических данных и лабораторных данных.

2. Определите круг дифференциально-диагностического поиска.

3. Обоснуйте тактику ведения больного.

Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз).

В результате изучения темы “Иксодовые клещевые боррелиозы” студент должен уметь:

I. Производить сбор и анализ информации о состоянии здоровья пациента:

- целенаправленно выявлять жалобы, собирать анамнез, эпиданамнез;
- производить осмотр и физикальное обследование больного;
- выявлять ведущие симптомы заболевания (мигрирующая эритема, интоксикационный синдром, признаки и характер поражения кожи, нервной, опорно-двигательной, сердечно-сосудистой систем);
- оценивать степень тяжести состояния больного;
- обосновывать план лабораторного и инструментального обследования больного;
- анализировать результаты иммунологических методов обследования.

II. Владеть алгоритмом постановки клинического диагноза “Иксодовый клещевой боррелиоз”, знать принципы лечения на дому и в стационаре неосложнённых форм болезни.

III. Самостоятельно работать с учебной, справочной и научной литературой.

В результате изучения темы “Иксодовые клещевые боррелиозы” студент должен знать:

- сущность клинических симптомов и синдромов с позиций патогенеза;
- принципы диагностики, лечения и профилактики в соответствии с этиопатогенезом заболевания;
- показания и правила госпитализации, диспансерного наблюдения больных иксодовыми клещевыми боррелиозами, правила заполнения документации при первичном выявлении больных.

Ежегодно в Российской Федерации только официально регистрируется порядка 8 тысяч больных иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ), хотя даже по предварительной оценке их действительное количество должно быть существенно большим. В европейских странах ежегодно документируется не менее 50 тысяч, а в США около 20-25 тысяч случаев ИКБ. ИКБ относят к категории “новых” инфекций, в РФ они официально внесены в реестр инфекционных заболеваний с 1991 года и диагностируются сегодня на территории более чем 70 административных образований.

Актуальность темы “ИКБ” для врача общего профиля видна из следующего примера.

Пациент обратился к участковому врачу 27 января с жалобами на утомляемость, повышение температуры до 38,0-38,3°C, слабость и чувство онемения в верхних конечностях, перебои в работе сердца.

Точно указать дату своего заболевания не может, однако, со слов больного, первые признаки недомогания появились в конце ноября. Практически одновременно отметил познабливание, периодические подъёмы температуры до 37,7-38,0°C, неопределённые боли в суставах. Указанные жалобы существенно не изменяли состояние больного. Нерегулярный приём жаропонижающих улучшал самочувствие. Ухудшение состояния отметил в течение последнего месяца, когда усилились и приобрели более постоянный характер боли в суставах, появились слабость и онемение в кистях рук, ощущения перебоев в сердце.

При объективном осмотре: температура 38,0°C, кожные покровы чистые, отмечается небольшая припухлость без гиперемии в области правого локтевого сустава с ограничением движения из-за болезненности. Отмечается снижение тактильной и болевой чувствительности пальцев кистей рук со снижением мышечной силы. При аускультации тоны сердца приглушены, единичные экстрасистолы, пульс 90 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Пальпируются увеличенные безболезненные аксиллярные, заднешейные, субклавикулярные лимфоузлы до размеров мелкой фасоли.

Дополнительно из анамнеза установлено, что в августе в течение 2-х недель находился в турпоходе в Карелии. Во время похода отмечал присасывание клеща в области правого плеча, которого самостоятельно удалил. В конце сентября на коже правого плеча появилось покраснение кожи овальной формы, постепенно в течение 3-х недель достигшее размеров до 15-20 см в диаметре, впоследствии самостоятельно исчезнувшее. Появление покраснения не сопровождалось существенным изменением самочувствия.

Как врач общей практики Вы должны решить следующие вопросы

1. О каком заболевании можно думать у данного больного
2. Какую дополнительную информацию Вы должны получить для решения этого вопроса
3. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз
4. Какое обследование необходимо провести?
5. Какие данные являются показаниями для госпитализации в данном случае?

6. Какова тактика врача на догоспитальном этапе?

Анализ приведенной выше клинической ситуации позволяет высказать следующие суждения по этим вопросам.

1. Учитывая постепенное начало заболевания с признаками интоксикации, поражения нервной, сердечно-сосудистой систем, лимфаденопатии, появлению которых предшествовали укус клеща с развитием эритемы в зоне укуса, можно думать о вероятном наличии иксодового клещевого боррелиоза.

2. Для уточнения диагноза необходимо выяснить данные эпиданамнеза (факт укус клеща, наличие подобных симптомов у других членов турпохода), уточнить местную и общую клиническую симптоматику при наличии мигрирующей эритемы.

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекциями, передающимися клещами (риккетсиозы, клещевой энцефалит, туляремия, эрлихиоз и др.), а также заболеваниями, сопровождающимися поражением периферической нервной системы, суставной и сердечно-сосудистой систем.

4. Необходимо провести общий анализ крови, общий анализ мочи, иммунологическое исследование сыворотки крови (н-РИФ, ИФА с боррелиозным диагностикумом), ЭКГ, назначить консультацию невропатолога.

5. Данный больной должен быть госпитализирован в специализированное инфекционное отделение для уточнения диагноза и определения степени поражения сердечно-сосудистой и нервной систем.

6. Медицинская помощь на догоспитальном этапе не требуется.

Описанная выше клиническая ситуация требует знания источников инфекции, механизмов передачи, клинической картины, умения применять эти знания для решения задач, с которыми Вы встретитесь в своей практике.

Подготовка к практическому занятию по теме “Иксодовые клещевые боррелиозы” заключается в выполнении поставленных в пособии заданий в соответствии с изложенной выше программой.

Задание №1. Ознакомьтесь со структурой содержания темы “Иксодовые клещевые боррелиозы”. Подготовьтесь к занятию, используя материалы лекции, предложенную учебную литературу.

Структура содержания темы “Иксодовые клещевые боррелиозы”.

Определение.

Этиология. Основные геновиды боррелий, их характеристика, свойства и патогенность для человека. Таксономия. Антигенная характеристика боррелий.

Эпидемиология. Природная очаговость. Естественный резервуар возбудителя. Иксодовые клещи – переносчики инфекции. Биология иксодовых клещей. Механизм заражения. Сезонность. Иммуитет.

Патогенез. Патологическая анатомия. Входные ворота. Фазы развития инфекционного процесса (локализованная, диссеминированная, персистирующая). Особенности взаимодействия боррелий с клетками-мишенями. Механизмы, обеспечивающие персистенцию возбудителя. Особенности формирования иммунитета. Значение аутоиммунных и иммунопатологических реакций в развитии поздней стадии боррелиоза. Патоморфологические изменения в органах и тканях при боррелиозах.

Клиника. Инкубационный период. Клиническая классификация. Характеристика вариантов течения в разные периоды болезни. Особенности течения заболевания. Прогноз.

Диагностика. Значение эпидемиологических и клинических данных. Значение формирования мигрирующей эритемы в распознавании заболевания. Лабораторная диагностика. Место бактериологического метода исследования. Серологическая диагностика. Значение молекулярно-генетических методов исследования (ПЦР).

Дифференциальная диагностика.

Лечение. Особенности этиотропной терапии на различных стадиях и вариантах болезни. Препараты, дозы, схемы. Патогенетическая и симптоматическая терапия.

Профилактика. Специфическая и неспецифическая профилактика.

Основная литература:

1. Лекция “Иксодовые клещевые боррелиозы” для студентов 5-го курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.
2. Учебник по инфекционным болезням и эпидемиологии. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин, Москва, “ГЭОТАР-медиа”, 1008 стр., 2012 г.

Дополнительная и справочная литература:

1. Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов. “Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). Спб.: “Издательство Фолиант”, 2000. – 160 стр.
2. Н.Н. Воробьева. “Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов”. Пермь: Урал-Пресс, 1998. – 132 стр.
3. Л.П.Ананьева. “Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы”. 1-я и 2-я части. // Инфекции и антимикробная терапия.–2002.–Т.4, №2, №3.
4. Lyme Disease. A.C.Steer.– *New England Journal of Medicine*. – Vol. 345.– No.2.– July 12, 2001.

Задание №2. Сверьте ваши представления об основных понятиях и положениях темы с приведенными в данном пособии.

Основные положения темы “Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз)”.

1. Определение.

Иксодовые клещевые боррелиозы (синонимы: лайм-боррелиоз, клещевой системный боррелиоз, клещевая эритема, болезнь Лайма) – группа природно-очаговых полиэтиологических заболеваний с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующихся полисистемным характером поражения с преимущественным вовлечением кожи, нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, а также склонностью к хроническому течению.

Как нозологическая форма “Лайм-боррелиоз” впервые была выделена в США, по названию города Лайм (штат Коннектикут) в 1975 г.

2. Этиология.

Возбудители ИКБ относятся к семейству *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*, комплексу геновидов *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Патогенными для человека геновидами являются *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами. По Граму не окрашиваются. Боррелии состоят из плазматического цилиндра, окруженного клеточной мембраной, имеют спиралевидную форму, размером 0,2-0,3 x 20-30 мкм, подвижны. Культивируются на при температуре 30-34°C на селективной питательной среде Barbur-Stoenner-Kelly (BSK-II). Культивация боррелий затруднена вследствие их медленного роста.

Антигенная структура боррелий представлена термостабильным липополисахаридоподобным антигеном, жгутиковым антигеном, протеинами наружной мембраны (*outer surface lipoproteins – Osp*), среди которых наиболее изучены *Osp A* и *Osp C*, порины, декорин-связывающие белки. Для *Osp*-антигенов боррелий характерны вариабельность в пределах различных геновидов и изменчивость в процессе длительной персистенции. Различия в структуре поверхностных мембранных белков лежат в основе серотипирования боррелий.

Гетерогенность штаммов по морфологии, плазмидному составу и другим характеристикам, вероятно, обуславливает различия в клинических проявлениях боррелиозов. В одном клеще может паразитировать одновременно два и более геновидов боррелий.

3. Эпидемиология.

ИКБ – это группа природно-очаговых инфекций с трансмиссивным механизмом передачи инфекции. Природные очаги ИКБ широко

распространены на территории стран Северной Америки, Европы и Азии, и совпадают с ареалом распространения клещей рода *Ixodes* и эндемичными очагами клещевого энцефалита.

Резервуаром возбудителя и прокормителями клещей служат многие виды мелких и крупных млекопитающих и птиц. Возможно инфицирование боррелиями сельскохозяйственных и домашних животных. Основным естественным резервуаром боррелий в природе являются мелкие мышевидные грызуны и птицы.

Основные переносчики боррелий – это иксодовые клещи: *I. scapularis* (*I. dammini*) – в США, *I. ricinus*, *I. persulcatus* – в Европе и Азии.

Механизм передачи инфекции *трансмиссивный*, реализация которого осуществляется при укусе инфицированного боррелиями клеща. Клещи не являются естественным резервуаром боррелий. Потенциально опасны для человека две фазы развития клещей – нимфа и имаго, но только в том случае, если инфицирование клеща произошло на личиночной стадии (трансфазовая передача).

В высоко эндемичных районах боррелиями могут быть инфицировано до 90% клещей.

Поскольку укус клеща безболезненный, у 30-50% больных ИКБ факт присасывания клеща остается незамеченным.

Восприимчивость к ИКБ высокая. Заболевания ИКБ отмечены у лиц всех возрастных групп.

Сезонность ИКБ в России весенне-летняя, определяется сезонной активностью клещей. Наибольшая заболеваемость в России отмечается в Восточной и Западной Сибири, на Урале, на Дальнем Востоке, Северо-Западном регионе.

Иммунитет при ИКБ нестерильный, видоспецифический. Возможны повторные случаи заражения.

4. Патогенез.

Основными звеньями патогенеза ИКБ являются:

Инкубационный период.

1. Проникновение боррелий в организм. Важное значение на начальных этапах инфицирования играет слюна клещей, которая ингибирует фагоцитоз, оказывает иммуносупрессивное действие и способствует проникновению боррелий в восприимчивые клетки.

Первичное взаимодействие с клетками-мишенями (тканевые макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки и др.), в которые боррелии активно внедряются, вследствие чего фагоцитоз носит незавершённый характер.

Накопление боррелий в месте входных ворот.

Локализованная стадия ИКБ.

2. Дальнейшее размножение боррелий в месте инокуляции сопровождается развитием местного воспалительного процесса (стадия локализованной инфекции). Несмотря на локальный характер процесса, в 50% случаев регистрируется поступление возбудителя в системный кровоток. Адекватность клеточных реакций иммунитета в раннюю фазу инфекции определяет вероятность дальнейшего развития инфекционного процесса из-за медленных темпов развития адаптивного иммунного ответа (антитела класса IgM максимально накапливаются только к 3-6 неделе болезни, а антитела класса IgG достигают максимума к 1,5-3 месяцу от начала болезни).

Генерализованная стадия ИКБ.

3. Диссеминация возбудителя, сопровождающаяся последующим поступлением и внедрением боррелий в клетки-мишени различных органов и систем. Боррелии экспрессируют декорин-связывающий белок, с помощью которого они прикрепляются к декоринам хозяина – протеогликанам, входящим в состав коллагеновых волокон. Не имеющие собственных протеаз, спирохеты утилизируют плазминоген-активаторную систему хозяина для деградации богатого фибриногеном экстрацеллюлярного матрикса. Это и даёт возможность микроорганизму проникать через эндотелий сосудов и распространяться в тканях.

Распространение спирохет происходит преимущественно *гематогенно*, *лимфогенно* и, возможно, *периневрально*. Боррелии способны преодолевать гемато-энцефалический барьер с последующим поражением нервной системы.

Хроническая стадия ИКБ.

4. *Персистенция* боррелий в поражённых органах и тканях. Длительной персистенции способствуют недостаточность формирующегося протективного иммунитета (клеточного звена), внутриклеточная локализация возбудителя и его антигенная изменчивость (прежде всего, по Osp-протеинам). Органно-патологические изменения в фазу персистенции болезни ассоциируются с присутствием живых спирохет в тканях. Формирование аутоиммунных реакций.

Согласно современным представлениям, инфекционный процесс может спонтанно завершиться санацией организма на любой стадии развития заболевания.

Гистологически в биоптатах из эритемы в эпидермисе выявляется гидропическая дистрофия эпителиоцитов преимущественно базального слоя, а в сосочковом слое дермы – отёк соединительной ткани, наличие фибрина, периваскулитов, клеточных инфильтратов (лимфоидные клетки, гистиоциты, плазматические клетки, эозинофилы, изредка – нейтрофилы).

В капиллярах зоны поражения выявляется стаз, десквамация эндотелия, набухание базальной мембраны.

5. Клиника.

Инкубационный период при ИКБ минимальный – 5 дней, максимальный – до 1-1,5 месяца, в среднем 2-3 недели.

Вследствие полиморфизма клинических проявлений ИКБ, общепринятой клинической классификации не существует. Возможно клинически манифестное и латентное течение заболевания. Наиболее часто выделяют следующие формы и варианты заболевания (таблица №1).

По МКБ-10 выделяют А69.2 – болезнь Лайма.

Таблица №1. Клиническая классификация иксодовых клещевых боррелиозов.

Периоды	Ранний период		Поздний период	
Формы	Локализованная (от неск. дней до 4 недель)	Генерализованная * (1-6 месяцев)	Хроническая (свыше 6 месяцев)	Резидуальная (пост-лаймский синдром)
Варианты течения	-кожный (мигрирующая эритема)	-кожный; -суставной; -неврологический; -кардиальный; -офтальмологический -смешанный	-кожный; -суставной; -неврологический; -кардиальный; -офтальмологический -смешанный	—
Тяжесть течения	- лёгкое - среднетяжёлое	- лёгкое - среднетяжёлое - тяжёлое	- лёгкое - среднетяжёлое - тяжёлое	—

* – возможно формирование первично-генерализованной (безэритемной) формы ИКБ.

Для типичного течения ИКБ характерно последовательное развитие всех форм заболевания (70% случаев).

Кожный вариант **локализованной формы** ИКБ характеризуется развитием *мигрирующей эритемы* (МЭ) *только в месте укуса клеща и инокуляции возбудителя*. Первоначально на коже появляется небольшое пятно, не сопровождающееся чувством зуда и жжения, которое в течение нескольких дней увеличивается в размерах за

счёт центробежного роста, достигая 15-20 см и более в диаметре. МЭ имеет четкие контуры, обычно овальной или округлой формы. Интенсивность окраски МЭ варьирует от бледно-розового до насыщенно-красных тонов. По мере периферического роста центральная часть МЭ бледнеет, формируя характерную кольцевидную форму эритемы. Краевая часть МЭ несколько возвышается над непоражённой кожей. Для МЭ не типично наличие геморрагических элементов сыпи. В ряде случаев МЭ имеет гомогенное красное окрашивание. Изредка в центре МЭ формируются папулы или везикулы, которые могут трансформироваться в язвочки. В 10-30% случаев у больных может выявляться регионарный лимфаденит. На фоне развития МЭ общее состояние изменяется незначительно. В 50% может наблюдаться повышение температуры, которая обычно не превышает субфебрильных значений. Больные могут предъявлять жалобы на слабость, головную боль, недомогание, миалгии и некоторые другие субъективные проявления.

МЭ сохраняется у больного без проведения этиотропного лечения в течение 3-4 недель, после чего наблюдается её обратное развитие с возможным формированием на месте эритемы небольшой пигментации и шелушения. Спонтанное купирование МЭ не является свидетельством выздоровления больного, и может отражать переход в следующую стадию развития ИКБ (см. раздел "Патогенез").

Учитывая минимальную выраженность общих проявлений заболевания при локализованной форме ИКБ, тяжёлого течения не регистрируется.

На фоне этиотропного лечения, МЭ быстро уменьшается в размерах и исчезает через 3-5 дней.

Безэритемный дебют ИКБ (первично-генерализованная форма) отмечается у 20-30% больных. В этих случаях, лихорадка отмечается в 90% случаев, и, в отличие от локализованной формы, бывает более выраженной (фебрильной) и длительной, а клинические проявления соответствуют генерализованной форме болезни.

Для **генерализованной формы** ИКБ характерен полиморфизм клинических проявлений, с преимущественным поражением кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем (см. таблицу №2). В то же самое время, частота вовлечённости различных органов и систем в патологический процесс варьирует в широких пределах, что некоторыми исследователями объясняется различными свойствами генов боррелий.

В типичных случаях, начало генерализованной формы проявляется развитием лихорадки неправильного типа, выраженной слабости и утомляемости, мышечных и суставных болей. Кроме того, могут выявляться

регионарная или полиаденопатия, гепатит, спленомегалия, гематурия, протеинурия, орхит и признаки поражения других органов и систем.

Следует помнить, что полисистемность поражения в раннюю фазу заболевания может быть обусловлено микст-инфицированием (анаплазмами, эрлихиями и др.).

Таблица №2. Клинические проявления генерализованной формы ИКБ.

Варианты течения	Клинические проявления
Кожный	МЭ, вторичные элементы сыпи (эритемы, крапивница, и др.), доброкачественная лимфоцитома
Неврологический	Радикулонейропатии (с поражением моторных или чувствительных нервных волокон), менингоорадикулиты (синдром Боннварта), невриты черепно-мозговых нервов, менингит
Суставной	Кратковременный суставной синдром (артриты)
Кардиальный	Сердечные блокады, миокардит, миоперикардит (редко)
Офтальмологический	Конъюнктивит, эписклерит, увеит, хорриоретинит, ирит, хориоидит, паноптальмит
Смешанный	Клинические симптомы 2-х и более вариантов течения

Тяжесть течения болезни определяется, прежде всего, характером и выраженностью органопатологии.

Поражения кожи характеризуются появлением *вторичных элементов сыпи*, не связанных с входными воротами. Они появляются на других участках кожи, удалённых от места присасывания клеща, имеют меньшие размеры, чем МЭ.

Достаточно редким кожным проявлением ИКБ является доброкачественная лимфоцитома кожи, которая характеризуется появлением единичного инфильтрата, узелка или диссеминированных опухолевидных образований тёмно-вишневого цвета, внешне напоминающих начальные стадии саркомы Капоши. Окраска данных элементов может варьировать от синюшно-красной до буровато-коричневой. Наиболее часто поражаются мочки ушных раковин, крылья носа, ареолы сосков, которые отёчны, слегка болезненны при пальпации.

Поражения нервной системы характеризуются широким диапазоном

клинических проявлений, среди которых преобладают моно- и полинейропатии (радикулоневриты) с поражением моторных или чувствительных нервных волокон. Клинически поражения периферической нервной системы проявляются парестезиями, снижением мышечной силы и кожной чувствительности, чувством онемения и др. Возможны поражения черепно-мозговых нервов, среди которых наиболее часто регистрируется неврит лицевого нерва. Среди возможных поражений ЦНС описаны лимфоцитарный менингит, подострый энцефалит.

Суставной вариант генерализованной формы ИКБ клинически может протекать по артралгическому и артритическому типам с преимущественным вовлечением крупных и средних суставов. Артралгический тип характеризуется летучими болями в суставах без объективных признаков поражения суставов. При артритическом типе выявляются болезненность при движении в суставах с ограничением объёма движений, достаточно часто отмечается поражение периартикулярных структур (тендиниты, тендовагиниты, миозиты, фасцииты, периферическая энтезопатия).

Сердечно-сосудистая система поражается достаточно редко (5-8% больных). Для него характерны атриовентрикулярные блокады (наиболее типично), желудочковая тахикардия, имеющие преходящий характер, миокардит. Крайне редко регистрируются перикардит и панкардит.

Офтальмологический вариант как самостоятельный встречается крайне редко и может проявляться конъюнктивитом, эписклеритом, иритом, хориоидитом, панофтальмитом.

В нелеченных случаях, генерализованная форма может иметь перемежающийся характер с последующим переходом в хроническую стадию ИКБ.

Хроническая форма относится к позднему периоду ИКБ, для неё характерны стойкие полиорганные поражения (см. таблицу №3), определяющие тяжесть заболевания.

Общие проявления у больных с хронической формой ИКБ выражены, как правило, слабо и не доминируют в клинической картине.

При внешней схожести спектра органопатологии с генерализованной формой ИКБ, клинические проявления носят иной характер, что обусловлено длительной персистенцией боррелий в поражённых тканях (см. раздел "Патогенез").

Наиболее типичным проявлением *кожного варианта* хронической формы ИКБ является хронический атрофический акродерматит (ХААД) с преимущественной локализацией на разгибательных поверхностях кистей и стоп. Поражения носят как, правило, симметричный характер. ХААД развивается медленно, от 6 месяцев до 3-х и даже 5-8 лет, чаще у женщин и людей старшей возрастной группы.

Таблица №3. Клинические проявления хронической формы ИКБ.

Варианты течения	Клинические проявления
Кожный	Хронический атрофический акродерматит, локализованные склеродермоподобные изменения кожи
Неврологический	Хронический энцефаломиелит, демиелинизирующе-подобные симптомы, аксональная полинейропатия, когнитивные и поведенческие расстройства
Суставной	Хронические артриты
Кардиальный	Дилатационная кардиомиопатия
Офтальмологический	Кератит
Смешанный	Клинические симптомы 2-х и более вариантов течения

В развитии ХААД наблюдаются следующие стадии: эритематозная, эритематозно-отёчная, инфильтративная, атрофическая. По мере прогрессирования процесса, нарастает атрофия кожи и подкожной клетчатки, в результате чего эпидермис истончается и приобретает вид “папиросной бумаги”. В участках поражённой кожи происходит разрастание соединительной ткани с формированием узелков цвета слоновой кости. В ряде случаев ХААД сочетается с другими вариантами течения ИКБ.

Другим проявлением кожного варианта течения хронической формы ИКБ являются локализованные склеродермоподобные изменения кожи, которые имеют различные клинические проявления (диссеминированная поверхностная бляшечная форма склеродермии, трофодермия Пазини-Пьерини, анетодермия или пятнистая атрофия кожи).

Суставной вариант характеризуется формированием хронического артрита, достаточно резистентного к проводимому лечению. Нередко заболевание протекает по типу моно- или олигоартрита.

Поражения нервной системы проявляются хроническим подострым энцефалитом, прогрессирующим энцефаломиелитом, периферическими нейропатиями, когнитивными и поведенческими расстройствами, нарушениями сна, атаксией.

Среди прочих клинических проявлений хронической формы ИКБ описаны дилатационная кардиомиопатия, кератит.

Резидуальная форма ИКБ (“постлаймский” синдром) может быть исходом хронической формы болезни. Эта форма характеризуется медленной санацией организма от боррелий, однако сохраняющаяся у больных органопатология обусловлена необратимостью сформировавшихся патоморфологических изменений, которые, в конечном итоге, и будут определять спектр клинических проявлений.

6. Диагностика.

Ввиду полиморфизма клинических проявлений, склонности к затяжному и хроническому течению, диагностика ИКБ представляет определённые трудности.

Клинически (без лабораторного подтверждения!) диагноз ИКБ *локализованной формы* может быть установлен только при условии обнаружения типичной МЭ размером не менее 5 см в диаметре, развившейся в месте укуса иксодового клеща в сроки от 5 дней до 4 недель от момента его присасывания. Диагностика локализованной формы ИКБ возможна только в период сезонной активности иксодовых клещей (см. раздел “Эпидемиология”).

Все остальные формы ИКБ требуют обязательной лабораторной верификации, включающей проведение *серологического исследования*. В качестве серологических методов в РФ применяются реакция непрямой иммунофлуоресценции (н-РИФ), ИФА. Материалом для исследования может служить сыворотка крови, ликвор, синовиальная жидкость, что будет определяться вариантом течения заболевания. Диагностически значимым является нарастание титра антител в динамике заболевания.

Несмотря на то, что боррелии могут культивироваться на селективных питательных средах, *бактериологический метод* в широкой клинической практике не используется из-за значительных методологических трудностей.

Рутинные методы лабораторной диагностики не информативны.

Косвенным указанием на возможность инфицирования человека боррелиями может служить *детекция боррелий* (темнопольная бактериоскопия, ПЦР) *в клещах*, снятых с пациента.

Следует помнить, что из-за схожести антигенной структуры спирохет различных родов, у больных с ИКБ могут регистрироваться ложноположительные серологические реакции на сифилис, возвратный тиф и другие спирохетозы. Описаны ложноположительные результаты серологических реакций у больных с ревматическими заболеваниями и инфекционным мононуклеозом.

7. Дифференциальная диагностика.

Дифференциально-диагностический поиск проводит с заболеваниями

инфекционной и неинфекционной этиологии, клинически протекающими с признаками поражения кожных покровов, нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, схожими с ИКБ.

Локализованную форму ИКБ необходимо дифференцировать с рожей, аллергической реакцией на укус клеща.

Рожа.

Критерии: острое начало заболевания с озноба, лихорадки, появление местного очага на 1-2 сутки от начала болезни, эритема с чёткими границами неровными краями, горячая на ощупь, с преимущественной локализацией на нижних конечностях, лице. В очаге возможно развитие геморрагий и булл с серозным или серозно-геморрагическим содержанием. В покое боли в очаге отсутствуют. Предрасполагающими факторами являются заболевания сосудов (лимфовенозная недостаточность, варикозная болезнь, флебиты и тромбозы), сахарный диабет, возраст, генетическая предрасположенность, связь заболевания с наличием очагов хронической стрептококковой инфекции. Учитывая склонность рожи к рецидивирующему течению, важное значение имеют сведения о наличии рожи в анамнезе.

Лабораторные данные: возможен нейтрофильный лейкоцитоз с палочко-ядерным сдвигом, ускорение СОЭ.

Аллергическая реакция на укус насекомых.

Критерии: быстрое развитие эритемы (в первые минуты или часы) после присасывания насекомых (клещей), разнообразные размеры эритемы; наличие выраженных признаков аллергического воспаления (боль, отёк, зуд); быстрое купирование после снятия клеща и приёма десенсибилизирующих препаратов.

Лабораторная диагностика отсутствует.

Наряду с указанными состояниями, локализованную форму ИКБ необходимо дифференцировать с дерматитом, экземой, эритразмой (см. руководства по соответствующим дисциплинам).

Генерализованную форму ИКБ необходимо дифференцировать с клещевым энцефалитом, острым и хроническим бруцеллёзом, иерсиниозами, серозными менингитами различной этиологии, сифилисом, реактивными артритами, полинейропатиями, синдромом Гийена-Барре, болезнью Бехчета, миокардитами различной этиологии.

Клещевой энцефалит.

Критерии: острое начало заболевания с высокой температуры,

развитием слабости, разбитости, головной боли. Через 3-10 дней от начала заболевания могут развиваться парезы и параличи. Связь заболевания с укусом иксодового клеща.

Лабораторные данные: в ликворе – признаки серозного менингита.

В сыворотке крови и ликворе определяется нарастание титра специфических антител класса IgM.

Острый бруцеллёз.

Критерии: наличие характерных данных эпиданамнеза (контакт с больными животными, употребление сырого молока и др. молочных продуктов). Больные предъявляют жалобы на общую слабость, снижение работоспособности, головную боль и летучие боли в суставах при отсутствии выраженных симптомов интоксикации.

Объективно: высокая температура неправильного типа, ознобы, поты, гепатолиенальный синдром. Реже – полиаденопатия, кожные высыпания.

Лабораторные данные: в общем анализе крови лейкопения, лимфоцитоз, нормальная или слегка ускоренная СОЭ.

Бактериологические исследования крови, пунктата костного мозга, мочи.

Серологические исследования: РА Райта, Хеддлсона-Кайтмазовой, РСК, РНГА, проба Кумбса, РИФ.

Иммунологические исследования: обнаружение антигена бруцелл с помощью РКА, РЛА, антительной РНГА, ИФА, РИА. Кожно-аллергическая проба Бюрне.

Хронический бруцеллёз.

Критерии: развивается после ранее перенесенных острого и подострого бруцеллёза, но не ранее 4-х месяцев от начала болезни. Характеризуется вариабельностью клинических проявлений, рецидивирующим течением с длительными ремиссиями, слабо выраженной интоксикацией и преобладанием признаков поражения различных органов и систем.

Наиболее типично является поражение опорно-двигательного аппарата (артриты, бурситы, тендовагиниты, перихондриты, сакроилеиты, остео-периоститы).

Вариантами поражения нервной системы могут быть невротические и реактивные состояния ("трудный характер" больных).

Лабораторные данные: см. острый бруцеллёз.

Иерсиниозы (вторично-очаговые формы).

Критерии: данные эпиданамнеза (употребление в пищу немытых, термически необработанных овощей и фруктов, длительно хранившихся в

условиях пониженных температур – холодильники, погреба; контакт с грызунами). Клинической картине вторично-очаговых форм иерсиниозов предшествуют интоксикационный и гастроинтестинальный синдромы, симптомы сенсибилизации организма (сыпи, артралгии). Энтеритический синдром преимущественно характеризуется правосторонней локализацией болей.

Лабораторные данные: бактериологическая диагностика с идентификацией возбудителя через 21 день при подрачивании бактерий на фосфатно-буферном растворе в условиях пониженных температур. Возможно использование серологических (РПГА) и иммунологических (ИФА, РКА) методов диагностики.

Острый саркоидоз.

Критерии: лихорадка, узловатая эритема, двустороннее увеличение медиастинальных лимфоузлов, наличие инфильтратов в лёгочной ткани, артриты (преимущественно коленных и голеностопных суставов) и возможное поражение других органов и систем. Болезнь регистрируется в молодом возрасте (20-40 лет), чаще у женщин.

Лабораторные данные: в общем анализе крови анемия, лейкопения, эозинофилия, увеличение СОЭ.

Верификация диагноза осуществляется прижизненной биопсией кожных узлов, лимфоузлов, лёгочной ткани и др.

Синдром Гийена-Барре.

Критерии: острое начало, чаще через 2-3 недели после перенесенного, как правило, инфекционного заболевания, восходящая мышечная слабость в дистальных отделах нижних конечностей, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов. Парезы чаще доминируют над расстройствами чувствительности. Характерна симметричность поражений. Через несколько дней от начала ГБС развиваются дистальные вялые параличи верхних конечностей. В тяжёлых случаях возможно поражение лицевых и ротоглоточных мышц, а в некоторых случаях – дыхательная недостаточность.

Лабораторная диагностика отсутствует.

Идиопатический парез лицевого нерва (синдром Белла).

Критерии: острое начало после перенесенных инфекционных заболеваний вирусной или бактериальной этиологии, развитие одностороннего пареза лицевого нерва. Могут нарушаться слюно-, слезоотделение, вкуса, на стороне поражения, гиперакузия. Клинические проявления зависят от степени поражения нерва. Сенсорные расстройства

не типичны, однако больные могут отмечать чувство онемения или “тяжести”.

Лабораторная диагностика отсутствует.

Кроме указанных выше заболеваний, дифференциальный диагноз проводят в отношении *сифилиса, реактивных артритов, полинейропатий* различной этиологии, *болезни Бехчета, миокардитов* различной этиологии (см. руководства по соответствующим дисциплинам).

Хроническую форму ИКБ прежде всего необходимо дифференцировать с заболеваниями, сопровождающимися хроническим поражением кожи (*трофические расстройства различного генеза*), нервной системы и опорно-двигательного аппарата (*хронические артриты различной этиологии*). В данных случаях, дифференциальная диагностика проводится на основании комплексного клинико-лабораторного исключения соответствующих заболеваний и проведения тестирования на ИКБ.

8. Лечение.

Госпитализация больных ИКБ проводится по клиническим показаниям и, как правило, при развитии генерализованной и хронической форм болезни.

Лечение предусматривает проведение комплексной терапии, с обязательным назначением этиотропных и патогенетических средств.

Режим больных ИКБ определяется вариантом и тяжестью течения заболевания. Например, больным с поражением ЦНС необходимо строгое соблюдение постельного режима, тогда как при поражении других органов и систем возможно расширение режима.

Этиотропная терапия больным ИКБ проводится в независимости от формы, варианта и тяжести течения заболевания. Проведение этиотропного лечения хронической стадии болезни целесообразно только в периоде обострения.

Курсы и длительность антибактериальной терапии зависят от стадии и варианта заболевания. На сегодняшний день не существует единых общепринятых рекомендаций по проведению этиотропной терапии. Ни одна из ныне существующих схем антибактериальной терапии не гарантирует полной элиминации возбудителя. Способ введения антибиотиков (пероральный или парентеральный) определяется формой и вариантом течения ИКБ. Необходимым условием проведением этиотропной терапии является её длительность (не менее 14-21 дней при пероральном применении, и не менее 14-28 дней при парентеральном).

Препаратом первого выбора стартовой терапии ИКБ является доксициклин, назначаемый по 200 мг per os в сутки (2 р/д). Препараты резервных групп указаны в таблице №4.

Таблица №4. Этиотропные средства, применяемые для лечения ИКБ.

Группы препаратов	Антимикробные средства
Тетрациклины	Доксициклин, миноциклин
Пенициллины	Бензилпенициллин
Полусинтетические пенициллины	Амоксициллин, ампициллин
Цефалоспорины II и III поколений	Цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим
Макролиды	Азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, эритромицин

Возбудители ИКБ полностью устойчивы к аминогликозидам, рифампицину, гликопептидам, фторхинолонам и сульфаниламидам.

Парентеральное введение антибиотиков целесообразно при поражении ЦНС, блокадах проводящей системы сердца высокой степени. В этих случаях, препаратами выбора являются цефалоспорины II-го и III-го поколений и бензилпенициллин.

Примерно в 10% случаев даже своевременное и адекватное этиотропное лечение может быть неэффективным, и заболевание принимает затяжное и хроническое течение.

Патогенетическое лечение проводится по показаниям и предусматривает применение дезинтоксикационной терапии (5% р-р глюкозы, кристаллоидные и коллоидные растворы), нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, индометацин, ортофен), витаминных препаратов (группы В и С) и др.

Эффективность проведенного лечения оценивается по клинико-лабораторным данным.

После перенесенного заболевания больной должен находиться на диспансерном наблюдении не менее 2-х лет с проведением клинико-лабораторного обследования.

Специфическая **профилактика** ИКБ в России не разработана. Существующие вакцины зарубежного производства широко не применяются, обладают низкой иммуногенностью, поствакцинальный иммунитет нестойкий и непродолжительный, поэтому выборочная вакцинация может проводиться только в отдельных случаях по эпидемиологическим показаниям.

Неспецифические меры предусматривают профилактику укусов клещей.

Из анализа основных понятий и положений темы “Иксодовые клещевые боррелиозы” вытекают приводимые ниже схемы диагностического поиска и алгоритм дифференциального диагноза.

Задание №3. Изучите схему диагностического поиска и алгоритм дифференциального диагноза темы “Иксодовые клещевые боррелиозы”. Воспользуйтесь ими для построения окончательного развёрнутого диагноза. Проверьте Ваше умение обосновать диагноз на основе усвоенных теоретических знаний. Приводится схема диагностического поиска при локализованной форме ИКБ.

Схема диагностического поиска (алгоритм).

1-й этап.

Цель: выделить диагностически значимую информацию на этапе сбора анамнеза.

Для этого следует:

1. Воспользоваться анализом жалоб больного.

Критерии ИКБ (локализованная форма): появление в месте укуса клеща эритемы, увеличивающейся в размерах за счёт периферического роста и в типичных случаях приобретающей кольцевидную форму, не сопровождающейся чувством зуда или жжения.

На фоне развития МЭ общее состояние существенно не изменяется, может наблюдаться повышение температуры, которая обычно не превышает субфебрильных значений. Больные могут предъявлять жалобы на слабость, головную боль, недомогание, миалгии и некоторые другие субъективные проявления.

2. Использовать сведения о динамике развития заболевания: сравнительно медленный рост размеров МЭ, длительность её сохранения на коже (1-1,5 месяца), возможность спонтанного купирования.

3. Выяснить по данным эпиданамнеза.

Нужно помнить о различной продолжительности инкубационного периода (от 5 дней до 1-1,5 месяца, в среднем 2-3 недели), которому предшествует присасывание иксодового клеща. Следует помнить, что у 50% больных ИКБ факт присасывания клеща остается незамеченным.

4. Выявить по данным анамнеза жизни наличие перенесенных ранее острых и хронических заболеваний (“преморбидный фон”). Вместе с тем, на сегодняшний день отсутствуют сведения о влиянии сопутствующих заболеваний на формирование вариантов ИКБ.

2-й этап.

Цель: решить вопрос о наличии или отсутствии у больного

локализованной формы ИКБ.

Для этого следует:

1. Выявить симптомы ИКБ при объективном обследовании больного.

Критерии ИКБ: появление в месте укуса клеща эритемы не менее 5 см в диаметре, относительно медленно увеличивающейся в размерах за счёт периферического роста и в типичных случаях приобретающей кольцевидную форму. Окраска МЭ от бледно-розовой до насыщенно-красной, края несколько возвышаются над непоражённой кожей. В некоторых случаях у больных может выявляться регионарный лимфаденит. На фоне развития МЭ общее состояние существенно не изменяется, может наблюдаться повышение температуры, которая обычно не превышает субфебрильных значений.

2. Воспользоваться анализом результатов лабораторного обследования больного:

- а) серологические исследования: положительные результаты н-РИФ, ИФА по выявлению антител боррелий в сыворотке крови с последующим нарастанием их титров.

3. Провести дифференциальную диагностику ИКБ со сходными по клиническому течению заболеваниями (см. раздел “Дифференциальная диагностика”).

4. Сформулируйте вывод о наличии у больного ИКБ.

3-й этап.

Цель: сформулировать развёрнутый клинический диагноз локализованной формы ИКБ.

Для этого следует:

1. Определить клинический вариант ИКБ (при локализованной форме встречается единственный вариант – кожный).

2. Определить степень тяжести течения ИКБ.

Критерии тяжести течения: выраженность лихорадки и общетоксических проявлений.

3. Определить геновид боррелий – возбудителей (по данным серологических исследований).

Примеры развёрнутого клинического диагноза ИКБ:

Иксодовый клещевой боррелиоз, локализованная форма, кожный вариант, лёгкое течение (клинически).

Иксодовый клещевой боррелиоз, генерализованная форма, суставной вариант, среднетяжёлое течение (титры антител 1:80 к *B.burgdorferi* s.s. в анализе ИФА №145 от 01.06.2018).

4-й этап.

Цель: определить тактику ведения больного ИКБ.

Для этого следует:

1. Назначить обоснованное лечение больного ИКБ (см. раздел “Лечение”). Вопрос о проведении терапии локализованной формы ИКБ может быть решен на основании клинико-эпидемиологических данных до получения результатов серологического исследования.
2. Определить критерии клинического выздоровления, сроки и условия выписки реконвалесцента.

Задание №4.

1. Ознакомьтесь с содержанием клинических задач.
2. Решите задачи с помощью схемы диагностического поиска и алгоритма дифференциального диагноза.
3. Произведите самоконтроль и самокоррекцию по эталонам решения задач.

Задача №1.

Больной, 65 лет, житель подмосковного города, 8 мая (4 дня спустя после отдыха в лесопарковой зоне) обнаружил и снял клеща в области пупка. Через 5 дней после снятия клеща заметил появление покраснения кожи в области присасывания клеща, которое медленно (в течение последующих 1,5 месяцев) увеличивалось в диаметре. В области покраснения отмечалось небольшое чувство жжения.

Ввиду длительного сохранения покраснения, через неделю от начала заболевания обратился в поликлинику по месту жительства к дерматологу, который расценил указанное состояние как аллергическую реакцию и назначил местно мазь “Синафлан”. В течение 1,5 месяцев безуспешно применял местное лечение. 25 июня обратил внимание на появление новых участков покраснения на других участках кожи (левое предплечье, область спины, левое бедро). Вновь появившиеся участки покраснения были округлой формы, но меньших размеров.

Объективно: температура не повышена, самочувствие и работоспособность больного не нарушены. Область первичного поражения на передней брюшной стенке неяркая, с застойным оттенком, гомогенная, 30-40 см в диаметре. На коже передней поверхности и боковых отделах грудной клетки, надключичной зоне справа, коже спины, области левого предплечья, левого бедра определяются эритемы округлой формы, с чёткими границами, размерами от 7 до 15 см в диаметре, располагающиеся несимметрично – всего до 7 элементов сыпи. Геморрагий, булл, инфильтрации кожи в зоне поражений нет. Определяются увеличенные до размеров мелкого гороха подмышечные, подключичные, кубитальные

лимфоузлы, безболезненные при пальпации. Печень – по краю рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется.

1. Сформулируйте предположительный диагноз.
2. Решите вопрос о необходимости госпитализации больного, наметьте тактику обследования и лечения больного.

Задача №2.

Больной, 40 лет, поступил 26 августа в приёмное отделение многопрофильной больницы с жалобами на лихорадку, постоянную головную боль, слабость, боли и рези в глазных яблоках, повторную рвоту. Считает себя больным в течение недели, когда отметил повышение температуры до 38°C, познабливание, мышечные и суставные боли. В последующие дни больной отметил нарастающую головную боль, отсутствие аппетита, нарастающие слабость и адинамию. Накануне госпитализации на фоне усиливающихся головных болей отмечалась 3-х кратная рвота, не приносящая облегчение.

Объективно: температура тела 38,6°C, кожные покровы бледные, сыпи нет. Пульс 100 уд/мин, АД 110/60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧД 22 в минуту, хрипы в лёгких не выслушиваются. Печень по краю ребёрной дуги селезёнка не пальпируется. Больной заторможен, на вопросы отвечает правильно. Зрачки D=S, двигательных нарушений и рефлекторных расстройств не выявляется. Умеренно выражены ригидность мышц затылка, симптом Кернига.

Дополнительно из эпиданамнеза выяснено, что в конце мая был в турпоходе на Урале, где отмечал присасывание клеща, которого самостоятельно снял. Со слов больного через 2 недели в зоне присасывания клеща наблюдалось покраснение кожи, которому не придавал значения. До момента настоящего заболевания самочувствие больного оставалось удовлетворительным.

Общий анализ крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$; Hb 130 г/л; лейкоциты $8 \times 10^9/л$; э-0; п-4; с-65; л-21; м-10, СОЭ 15 мм/час.

Результаты люмбальной пункции: ликвор прозрачный, вытекает частыми каплями, цитоз 100 клеток в 1 мм^3 , среди которых 85% лимфоцитов, белок 0,15‰.

1. Сформулируйте предварительный диагноз
2. Наметьте круг дифференциально-диагностического поиска.
3. Составьте план лечебных и диагностических мероприятий.

Задача №3.

Больной, 23 лет, студент, 10 октября обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры до 38,3°C, боли в правом коленном и голеностопном суставах, ощущение перебоев в работе сердца.

Считает себя больным в течение 2-х недель, когда отметил повышение температуры до субфебрильных и фебрильных значений, появление мышечных и летучих суставных болей, чувство слабости и утомляемости. Самостоятельно ничем не лечился.

Из эпиданамнеза установлено, что в июле-августе сего года больной в составе стройотряда находился в Восточной Сибири, жил в полевых условиях, среди членов стройотряда отмечались случаи укусов клещей, хотя сам (по отношению к себе) факты присасывания клещей отрицает.

Объективно: температура тела 38,8°C, кожные покровы бледные, сыпи нет. Суставы визуально не изменены, движения в полном объеме. Пульс 68 уд/мин, АД 100/60 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, мягкий систолический шум на верхушке и в т.Боткина, единичные экстрасистолы. Границы сердца расширены. ЧД 20 в минуту, в лёгких хрипов нет. Печень, селезёнка не увеличены.

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Обоснуйте необходимость госпитализации больного.
3. Определите план обследования и лечения больного.

Эталон ответов к задаче №1.

1. Учитывая начало заболевания с появления покраснения в месте присасывания клеща (через 9 дней), отсутствие лихорадки и других проявлений интоксикации, медленные темпы развития и длительный срок сохранения эритемы, появление вторичных эритем, полилимфаденопатии можно думать о ИКБ, генерализованной форме, кожном варианте, лёгкого течения.

2. Учитывая отсутствие клинических показаний к госпитализации (лёгкое течение болезни), необходимо амбулаторное обследование больного с целью уточнения клинического диагноза и проведения лечения.

Для подтверждения диагноза, выяснения вида возбудителя необходимо проведение серологического исследования сыворотки крови (ИФА, н-РИФ с боррелиозными антигенами) в динамике заболевания (повторные исследования через 10-14 дней).

Учитывая лёгкое течение болезни, вариант и форму ИКБ у больного, следует назначить антибактериальную терапию (доксикалин 0,1 x 2 раза в день в течение 2-3-х недель).

Эталон ответов к задаче №2.

1. Учитывая данные эпиданамнеза (пребывание в эндемичном по ИКБ районе, факт укуса клеща), развитие через 2 недели эритемы в месте укуса клеща на фоне удовлетворительного самочувствия, ухудшение состояния больного через 3 месяца от момента присасывания клеща, наличие у

больного интоксикации, признаков серозного менингита, можно думать о наличии ИКБ, генерализованной формы, неврологического варианта, среднетяжёлого течения.

2. У данного больного необходимо исключить заболевания другой этиологии, сопровождающиеся развитием серозного менингита (туберкулёз, осложнённые формы ОРВИ, листериоз и др.).

3. Необходимо проведение серологического исследования сыворотки крови, ликвора (ИФА, н-РИФ с боррелиозными диагностикумами) в динамике заболевания (повторные исследования через 10-14 дней).

Учитывая клинический диагноз ИКБ, форму и вариант его течения (менингит) больному необходимо проведение этиотропной (цефтриаксон 2 г х 1 раз в день в/м в течение 14-28 дней) и патогенетической (дезинтоксикационной) терапии в стационарных условиях.

Эталон ответов к задаче №3.

1. Учитывая данные эпиданамнеза (пребывание в эндемичном по ИКБ районе), развитие у больного признаков полисистемного поражения с вовлечением сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем на фоне интоксикационного синдрома, в первую очередь, можно думать о наличии у больного ИКБ, первично-генерализованной формы, смешанного (кардиального и суставного) варианта, среднетяжёлого течения.

2. Учитывая полисистемность поражений, больному показана госпитализация в инфекционный стационар.

3. Для подтверждения предварительного диагноза необходимо проведение комплексного клинико-лабораторного исследования, включающего серологическое исследование сыворотки крови, синовиальной жидкости (ИФА, н-РИФ с боррелиозными диагностикумами) в динамике заболевания (повторные исследования через 10-14 дней), ЭКГ, ФКГ, УЗИ сердца.

Учитывая предварительный клинический диагноз ИКБ, больному необходимо проведение этиотропной (доксциклин 0,1 х 2 раза в день в течение 3-4-х недель) и патогенетической (дезинтоксикационной) терапии в стационарных условиях.

Задание №5.

Для более углубленного усвоения темы решите задачи повышенной трудности (нетиповые), пользуясь дополнительной литературой. Решение задач в письменной форме предъявите преподавателю. Подготовьте вопросы, которые Вам нужно выяснить у преподавателя.

Задача №1.

Больной, 35 лет, заболел 05 июля остро с озноба, повышения температуры до 38,4°C, появления слабости, разбитости, повышенной

утомляемости. Самостоятельно принимал аспирин, однако выраженного улучшения не наступило. Через 5 дней от начала заболевания состояние больного ухудшилось, температура повысилась до 39,3°C, усилились слабость, утомляемость, появились головные боли постоянного характера, однократная рвота.

Объективно: температура тела 39,5°C, кожные покровы бледные, чистые. Пульс 110 уд/мин, АД 115/65 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧД 22 в минуту, хрипов в лёгких нет. Печень, селезёнка не увеличены. Больной вял, доступен продуктивному контакту. Парезов и параличей нет. Определяется ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига и Брудзинского.

Из эпиданамнеза выяснено, что больной за 2 недели до настоящего заболевания вернулся из научной экспедиции из Пермской области, где в течение 1,5 месяцев проживал в полевых условиях, среди членов экспедиции отмечались случаи укусов клещей.

Общий анализ крови: эритроциты $4,9 \times 10^{12}/л$; Нв 135 г/л; лейкоциты $11 \times 10^9/л$; э-0; п-8; с-63; л-19; м-10, СОЭ 5 мм/час.

Результаты люмбальной пункции: ликвор слегка опалесцирующий, вытекает частыми каплями, цитоз 400 клеток в 1 мм^3 , среди которых 95% лимфоцитов, белок 1 г/л.

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Проведите дифференциально-диагностический поиск.
3. Составьте план обследования и лечения.

Задача №2.

Больной, 40 лет, обратился в травматологический пункт г.Москвы по поводу укуса клеща с жалобами на познабливание, покраснение и жжение кожи в месте присасывания клеща.

Объективно: температура тела 37,2°C кожные покровы обычной окраски. На боковой поверхности туловища слева отмечается эритема 4 см в диаметре, с ровными границами, овальной формы. В центре эритемы находится присосавшийся клещ. Регионарные лимфоузлы не увеличены. По органам и системам без изменений.

Эпиданамнез: выезжал в Подмоскowie на дачу, собирал грибы в лесу. По возвращении из леса в тот же день обнаружил присосавшегося клеща. По расчётам пациента клещ находился на теле не более 12 часов.

1. Выполните дифференциально-диагностический поиск, придерживаясь данного Вам алгоритма.
2. О каком заболевании следует думать?
3. Определите тактику ведения пациента.

Клещевой энцефалит.

В результате изучения темы “Клещевой энцефалит” студент должен уметь:

I. Производить сбор и анализ информации о состоянии здоровья пациента:

- целенаправленно выявлять жалобы, собирать анамнез, эпиданамнез;
- производить осмотр и физикальное обследование больного;
- выявлять ведущие симптомы заболевания (интоксикационный, менингеальный, энцефалитический синдромы, признаки очагового поражения нервной системы);
- оценивать степень тяжести состояния больного;
- обосновывать план лабораторного и инструментального обследования больного;
- анализировать результаты иммунологических методов обследования.

II. Владеть алгоритмом постановки клинического диагноза “Клещевой энцефалит”, знать принципы лечения.

III. Самостоятельно работать с учебной, справочной и научной литературой.

В результате изучения темы “Клещевой энцефалит” студент должен знать:

- сущность клинических симптомов и синдромов с позиции патогенеза;
- принципы диагностики, лечения и профилактики в соответствии с этиопатогенезом заболевания;
- показания и правила госпитализации, диспансерного наблюдения больных клещевым энцефалитом, правила заполнения документации при первичном выявлении больных.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется от 4 до 10 тысяч случаев заболевания клещевым энцефалитом (КЭ), в то время как количество не диагностируемых более лёгких или стёртых форм болезни значительно превышает официальные данные. Особое внимание к этой патологии обусловлено высокими показателями летальности, осложнений и стойких неврологических нарушений (последствий) после перенесенного КЭ.

Актуальность темы “КЭ” для врача общей практики видна из следующего примера.

Пациент 35 лет обратился 20 мая к участковому врачу с жалобами на интенсивные головные боли, общую слабость, головокружение, озноб,

повышение температуры тела до 38,7°C.

Считает себя больным в течение двух дней, когда появились общая слабость, утомляемость, в первый день болезни повысилась температура тела до 37,8–38,4°C. Лихорадка сохранялась и в последующие дни несмотря на приём жаропонижающих средств. На 2-й день болезни состояние больного ухудшилось: присоединились интенсивные головные боли, головокружение, тошнота.

Объективно: температура тела 38,9°C. Кожные покровы лица и шеи гиперемированы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс 110 в 1 мин., АД 120/80 мм рт. ст. Сознание ясное, на вопросы отвечает по существу, с небольшим опозданием, несколько заторможен. Наблюдаются светобоязнь, болезненность при движении глазных яблок. Глазные щели симметричные. Сила и мышечный тонус в верхних и нижних конечностях нормальные. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричны (D=S), патологических знаков нет. Определяются ригидность затылочных мышц, симптом Кернига.

Из анамнеза установлено, что в начале мая выезжал на дачу, расположенную в лесном массиве в Ярославской области, рыбачил. Самостоятельно снимал клеща, прикрепившегося в области шеи.

Как врач общей практики Вы должны решить следующие вопросы

1. О каком заболевании можно думать у данного больного?
2. Какую дополнительную информацию Вы должны получить для решения этого вопроса?
3. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз?
4. Какое обследование необходимо провести для установления диагноза?
5. Какие данные являются показаниями для госпитализации в данном случае?
6. Какова тактика врача на догоспитальном этапе?

Анализ приведенной выше клинической ситуации позволяет высказать следующие суждения по этим вопросам.

1. Учитывая острое начало заболевания, наличие выраженных симптомов интоксикации, менингеального синдрома, предшествующий укус клеща на эндемичной по КЭ территории, следует думать о менингеальной форме клещевого энцефалита.

2. Для уточнения диагноза необходимо дополнительно выяснить у пациента данные эпиданамнеза: болел ли ранее клещевым энцефалитом, привит ли от клещевого энцефалита, проводилась ли экстренная профилактика против клещевого энцефалита; есть ли домашние животные

(случаи удаления с них клещей); употреблял ли не кипячёное козье или коровье молоко; состояние здоровья других членов семьи, бывших вместе с пациентом на даче. Требуется уточнить в анамнезе наличие острых и хронических заболеваний, травм.

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекциями, передающимися клещами (иксодовый клещевой боррелиоз, эрлихиоз); лептоспирозом; менингитами иной этиологии.

4. Для подтверждения этиологии заболевания необходимо провести иммунологическое исследование сыворотки крови (ИФА на наличие IgM-антител к вирусу КЭ, ИФА на наличие антигенов вируса КЭ), ПЦР, анализ ликвора (включая иммунологическое, серологическое его исследование, проведение ПЦР), назначить консультацию невропатолога.

5. Больной должен быть госпитализирован в инфекционное или неврологическое отделение для уточнения диагноза и проведения лечения.

6. На догоспитальном этапе требуется осуществить бережную транспортировку пациента в стационар на носилках.

Описанная выше клиническая ситуация требует знания источников инфекции, механизмов передачи, клинической картины, умения применять эти знания для решения задач, с которыми Вы встретитесь в своей практике.

Подготовка к практическому занятию по теме “Клещевой энцефалит” заключается в выполнении поставленных в пособии заданий в соответствии с изложенной выше программой.

Задание №1. Ознакомьтесь со структурой содержания темы “Клещевой энцефалит”. Подготовьтесь к занятию, используя материалы лекции, предложенную учебную литературу.

Структура содержания темы “Клещевой энцефалит”.

Определение. Два нозогеографических варианта (восточный и западный). История. Роль отечественных исследователей.

Этиология. Строение и основные свойства возбудителя КЭ.

Эпидемиология. Природная очаговость, резервуары вируса в природе. Механизм заражения. Значение домашних животных и клещей в распространении инфекции. Заболеваемость. Сезонность. Восприимчивость. Естественная иммунизация в природных очагах.

Патогенез. Патологическая анатомия. Входные ворота. Пути распространения возбудителя в организме. Особенности поражения нервной системы. Морфологические изменения в ткани мозга.

Клиника. Инкубационный период. Клиническая классификация. Основные клинические проявления. Формы и варианты течения заболевания. Хронические (прогрессирующие) формы заболевания. Осложнения.

Прогноз. Исходы.

Диагностика. Эпидемиологические данные. Клиническая диагностика. Выделение вируса и серологические методы исследований (РСК, РТГА, РНГА, РН, ИФА). Место молекулярно-генетических методов в диагностике заболевания.

Дифференциальный диагноз.

Лечение. Применение специфического сывороточного иммуноглобулина и гомологичного гипериммунного гаммаглобулина. Патогенетическая и симптоматическая терапия. Лечение осложнений.

Профилактика. Противоэпидемические мероприятия. Вакцинация. Серопрофилактика. Индивидуальная защита.

Основная литература:

1. Лекция для студентов 5-го курса ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
2. Учебник по инфекционным болезням и эпидемиологии. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин, Москва, "ГЭОТАР-Медиа", 1008 стр., 2012 г.

Дополнительная и справочная литература:

1. "Инфекционные болезни". Шувалова Е.П. 2016г.
2. "Клещевой энцефалит". Аммосов А.Д. Кольцово. 2002г.
3. "Клещевой энцефалит". Бунин К.В., А.И. Чукавина А.И., Т.С. Осинцева Т.С. Горький, 1976.
4. Tick-Borne Encephalitis. U.Dumpis, D.Crook, J.Oksi. Clinical Infectious Diseases, 1999; №28, pp.882 - 890.

Задание №2. Сверьте ваши представления об основных понятиях и положениях темы с приведенными в данном пособии.

Основные положения темы "Клещевой энцефалит".

1. Определение.

Клещевой энцефалит (синонимы: энцефалит весенне-летнего типа, таёжный энцефалит, русский эпидемический энцефалит, Russian spring/summer encephalitis [восточный субтип], early summer encephalitis, Frühsommermeningoencephalitis, Kumlinge's disease [западный субтип]) – природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция с поражением структур головного и спинного мозга, периферических нервов с развитием парезов и параличей.

2. Этиология.

Возбудитель КЭ – арбовирус из семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus*. Семейство вирусов *Flaviviridae* состоит из трёх родов: флавивирусов

(*Flavivirus*), пестивирусов (*Pestivirus*) и вирусов гепатита С (*Hepacivirus*).

К роду *Flavivirus*, кроме вирусов серокомплекса клещевого энцефалита, относятся также возбудители лихорадки Денге, жёлтой лихорадки, вирусы комплекса японского энцефалита.

Вирус КЭ является РНК-вирусом, 20-80 нм в диаметре, содержащим сердцевину (core) и оболочку (envelope). Серцевина (нуклеокапсид) состоит из РНК и протеина С. Наружная оболочка состоит из липидов и гликопротеинов (мембранный белок М и оболочечный белок Е). В зависимости от особенностей строения этих протеинов различают восточный (более вирулентный) и западный субтипы вируса клещевого энцефалита. Белок Е считается наиболее иммуногенным антигеном, в большей степени иницирующим образование нейтрализующих протективных антител. Этот протеин ассоциируют с вирулентностью вируса, особенно на ранних стадиях репликации вируса. Выделяют несколько генотипов вируса КЭ, различающихся степенью вирулентности, в частности, нейротропизмом.

Вирус клещевого энцефалита долго сохраняется при низких температурах (оптимальный режим сохранения вируса минус 60°C и ниже), выживает длительное время в молоке, способен преодолевать кислотный барьер желудка. Термолабилен, инактивируется даже при комнатной температуре, кипячение убивает вирус КЭ через 2-3 минуты, пастеризация – через 20 минут. Также чувствителен к обработке формалином, фенолом, спиртом и другими дезинфицирующими веществами, ультрафиолетовым излучением.

3. Эпидемиология.

Клещевой энцефалит является природно-очаговой инфекцией, эндемичной для Центральной и Восточной Европы и Дальнего Востока. Случаи КЭ регистрируются в Австрии, Белоруссии, Болгарии, Венгрии, Германии, Греции, Дании, Китае, Италии, Казахстане, Китае, Латвии, Литве, Монголии, Норвегии, Польше, Российской Федерации, Румынии, Словакии, Финляндии, Франции, Чешской Республике, Швеции, Швейцарии, Эстонии, Японии. В России наиболее неблагополучными территориями являются Западная Сибирь (около 50% случаев КЭ), Урал (35%), где количество заболевших КЭ в отдельные годы достигало уровня 115-199 на 100 тысяч населения. Заболеваемость в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке составляет около 12% случаев КЭ по стране. На европейской части России неблагоприятная эпидситуация по КЭ отмечается в Кировской, Вологодской, Новгородской, Ярославской и Костромской областях, Республике Карелия.

Наблюдаемый рост заболеваемости КЭ в России за последние годы

объясняется не только прекращением акарицидных обработок природных очагов инфекции, но и общей неблагоприятной экологической обстановкой в стране, урбанизацией новых территорий, увеличением риска контакта населения с клещами при посещении лесов (отдых, сбор грибов, ягод, туризм и т.д.). При этом резко снизился уровень специфической профилактики. Доля заболевших детей до 14 лет составляет 20-30% всех заболевших.

Основным резервуаром и переносчиком вируса в природе являются иксодовые клещи. Хотя вирус КЭ обнаружен по меньшей мере у 14 видов иксодовых клещей, практически во всех случаях заражение человека связано с участием *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, у которых вирус КЭ передаётся трансвариально (от поколения к поколению) и трансстадийно (между стадиями развития клеща – от личинки до имаго). Дополнительным резервуаром вируса являются теплокровные млекопитающие животные - прокормители иксодовых клещей: грызуны (заяц, ёж, бурундук, полевая мышь и др.), птицы (дрозд, щегол, чечётка, зяблик и др.), хищники (волк). Крупные животные (олени), в том числе и домашние (козы, коровы, овцы, свиньи) также инфицируются клещами и обеспечивают вспомогательную роль в циркуляции и передаче вирусов КЭ в природных и антропоургических очагах инфекции.

Для заболевания характерна весенне-летняя сезонность заболевания, начиная с апреля, однако регистрация случаев КЭ может продолжаться вплоть до ноября при благоприятном температурном режиме. Динамика заболеваемости находится в тесной связи с видовым составом клещей и наибольшей их активностью. Чаще болеют лица в возрасте 20-40 лет.

Основным путем инфицирования человека является *трансмиссивная передача* через укусы клещей. Возможна также передача инфекции *алиментарным путем* (более редко) при употреблении в пищу сырого инфицированного молока коз, коров и овец. Для алиментарного заражения характерны семейные и групповые случаи болезни.

Крайне редко заражение может происходить *при раздавливании клеща* в момент его удаления с тела человека и *воздушно-капельным путем* при нарушении условий работы в лабораториях.

Допускается вероятность (не абсолютная) *внутриутробной трансплацентарной передачи* вируса КЭ от матери к плоду, хотя у беременных с КЭ могут рождаться здоровые дети. С молоком матери передача вирусов КЭ не описана.

Передача вируса клещевого энцефалита может происходить буквально в первые минуты присасывания высоковирусофорного клеща к человеку. В одном инфицированном клеще может содержаться огромная доза

возбудителя КЭ – до 10^{10} вирусных частиц, в то время как заражение могут обеспечить всего несколько десятков вирусов.

Численность клещей в таёжных очагах на Дальнем Востоке и Сибири в среднем достигает 50-70 экземпляров на 1 км пешеходного маршрута, при заражённости клещей в естественных природных очагах от 2 до 15%. В антропоургических очагах КЭ заражённость клещей вирусами КЭ достигает 30-60%. В Европе численность инфицированных вирусами КЭ иксодовых клещей составляет 0,5-5%.

Заболевание в Европе и Сибири протекает в более лёгкой форме, чем в восточной части ареала, особенно на Дальнем Востоке. Это впервые и дало основание различить западный и восточный варианты течения клещевого энцефалита и, в дальнейшем, и субтипы их возбудителей.

4. Патогенез.

Основными звеньями патогенеза КЭ являются:

1. Инкубационный период (от 1 до 30 дней, в среднем 8-14 дней).

Внедрение вируса КЭ через входные ворота: через кожный покров при укусе клеща, перкутанно через микротравмы, через эпителий пищевода и желудочно-кишечного тракта при алиментарном инфицировании (употребление заражённого молока).

Первичная репликация и накопление вируса в месте входных ворот – в эндотелии кровеносных и лимфатических сосудов кожи, подкожно-жировой клетчатки, эпителии и лимфоидных образованиях слизистой оболочки пищеварительного тракта.

Вирусемия, образование вторичных очагов размножения вируса в эндотелии кровеносных и лимфатических сосудов и макрофагах внутренних органов. Сенсибилизация иммуно-компетентных клеток.

2. Период клинических проявлений.

Дальнейшее нарастание вирусемии за счёт репликации вирусов КЭ во вторичных очагах с развитием цитопатического эффекта. Активация клеток-эффекторов (лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов) с высвобождением цитокинов и других медиаторов системного воспалительного ответа – иммуно-опосредованный цитолиз. Манифестация синдрома интоксикации.

В части случаев – проникновение в структуры центральной и периферической нервной системы (гематогенным, лимфогенным, или периневральным путями), репликация нейротропных штаммов вирусов КЭ в клетках глии и нейронах (*менингеальная, очаговая неврологическая симптоматика*).

Нарастание уровня вирусспецифических антител класса IgM.

3. Период реконвалесценции.

Наращение напряжённости защитных реакций иммунитета. Синтез противовирусных антител класса IgG (на 3-й неделе от начала болезни). *Медленная элиминация* вирусов КЭ с длительной (возможно пожизненной) персистенцией после клинического выздоровления.

4. Хронизация.

Персистенция вирусов КЭ с низкой степенью репликации, возможно за счёт встраивания (интеграции) провирусной ДНК в клеточный геном.

Персистенция может приводить к хроническому непрерывно прогрессирующему (*прогредиентному*) течению или к латентной (бессимптомной) инфекции, при которой наличие возбудителя вирусологическими методами не выявляется.

Обратная трансформация латентной инфекции в острую, с развитием вирусемии и клинических проявлений, может быть вызвана воздействием внешних и внутренних стрессорных факторов (применение иммунодепрессантов, некоторых антибиотиков, физические и психические травмы, раннее курортное и физиотерапевтическое лечение, аборт и др.).

Патоморфологический процесс, изученный при тяжёлых формах КЭ, характеризует чрезвычайно диффузный характер поражения с вовлечением оболочек головного и спинного мозга, серого и белого вещества ЦНС, корешков и периферических нервов.

Процесс можно определить как *менинго-энцефало-миело-радикуло-неврит* или *панэнцефалит* с преобладанием сосудистых изменений (геморрагии, лейко- и эритростазы, периваскулярные инфильтраты и отёк). Наряду с этим отмечается поражение нейронов (выпадение, нейронофагия, пикноз, распад ядер).

В первую очередь, постоянно и более тяжело поражается шейно-грудной отдел спинного мозга, особенно передние рога. Далее по выраженности воспалительных изменений следуют промежуточный мозг и подкорковые узлы, а также кора мозжечка.

Наименее выражен патологический процесс в коре головного мозга. Снижение интенсивности поражений происходит и в сторону поясничного отдела спинного мозга.

5. Клиника.

Инкубационный период при клещевом энцефалите составляет 8-14 дней с максимальными колебаниями от 1 до 30 дней.

По МКБ-10 (М., 1995 г., том.1, стр.139) выделяют А84 Клещевой вирусный энцефалит, А84.0 дальневосточный клещевой энцефалит (русский весенне-летний энцефалит), А84.1 центрально-европейский

клещевой энцефалит, А84.8 другие клещевые вирусные энцефалиты (болезнь Лоупинга; болезнь, вызванная вирусом Повассан), А84.9 клещевой вирусный энцефалит неуточнённый.

Клиническая классификация клещевого энцефалита (предложена институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР в 1963г.).

По форме течения инфекционного процесса	<i>Острый, хронический, субклинический</i> (латентная)
Тяжесть течения	Лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая
Клинические формы <i>острого КЭ</i>	1. По ведущим клиническим синдромам: <i>лихорадочная; менингеальная; менинго-энцефалитическая; полиомиелитическая; полирадикулоневритическая.</i> 2. По количеству температурных волн: <i>одноволновая, двухволновая.</i>
Клинические формы <i>хронического КЭ</i>	Первично прогрессирующая, вторично прогрессирующая, подострая

Существует и другая клиническая классификация КЭ (А.П. Иерусалимский) с выделением лихорадочной, менингеальной, менинго-энцефалитической (очаговой или диффузной), полиоэнцефалитической; полиоэнцефаломиелитическая, полиомиелитическая, двухволнового течения (с указанием формы второй волны). Однако широкого распространения эта классификация не получила вследствие существенных диагностических трудностей в разделении на практике очаговых форм КЭ.

При всех клинических формах острого КЭ вначале заболевания отмечаются озноб, подъём температуры до 38-40°C, слабость. Появляются общее недомогание, резкая головная боль, тошнота и рвота, нарушения сна. В периоде разгара болезни отмечаются гиперемия кожи лица, шеи и груди, слизистой оболочки ротоглотки, инъекция склер и конъюнктив.

У ряда больных началу заболевания предшествует *продромальный период*, длящийся 1-2 дня и проявляющийся слабостью, недомоганием, разбитостью; иногда отмечаются невыраженные боли в области мышц шеи и плечевого пояса, боли в поясничной области в виде ломоты и чувства онемения, головная боль.

Лихорадочная форма характеризуется наиболее благоприятным течением без выраженных поражений нервной системы и быстрым

выздоровлением, и составляет около 30-55% (по всей видимости, самая частая форма КЭ, но на практике диагностируются далеко не все случаи). Лихорадочный период продолжается от нескольких часов ("стёртое", лёгкое течение) до нескольких суток (от 2 до 7 дней, в большинстве случаев 3-5 дней). Начало заболевания, как правило, острое, без продромального периода. Внезапно с ознобом повышается температура до 38-39°C, развивается общая слабость, появляются головная боль, тошнота. Возможны боли в мышцах, суставах, симптомы гиперестезии. Со стороны сердечно-сосудистой системы – умеренная тахикардия и гипотония. В большинстве случаев, сознание сохранено, но у части пациентов могут присутствовать признаки оглушённости. Иногда, как правило, на фоне выраженной интоксикации могут наблюдаться симптомы менингита. При этом показатели цереброспинальной жидкости остаются в пределах нормы (менингизм). В периферической крови - лейкопения и ускоренная СОЭ.

Особый вариант представляет **КЭ с двухволновым течением**. Первая волна лихорадки длится 3-7 дней (возможны варианты с длительностью до 12-15 дней), протекает достаточно благоприятно, хотя полного восстановления самочувствия (остаются слабость, быстрая утомляемость, раздражительность) между волнами лихорадки не происходит.

Период апиреksии длится 7-14 дней.

Вторая волна болезни всегда протекает намного тяжелее, чем первая, и длится дольше (от 3 до 20 дней), может сопровождаться развитием неврологической симптоматики и лейкоцитозом в периферической крови.

Менингеальная форма КЭ распознаётся на практике наиболее часто (29-31% от всех форм КЭ). Начальные проявления заболевания при менингеальной форме сходны с лихорадочной. При этом гораздо более выражены симптомы интоксикации (лихорадка до 39-40°C, тахикардия 100-120 в минуту, гипотония, тахипное 22-26 в минуту, снижение суточного диуреза), к которым присоединяются менингеальная симптоматика и менингеальные симптомы.

Менингеальные симптомы (в течение 3-5 дней) проявляются интенсивной головной болью, усиливающейся при малейшем движении головы, головокружением, тошнотой, однократной или многократной рвотой, болью в глазах.

Для менингеального симптомокомплекса типичны гиперестезии (фотофобия, гипералгезия, гиперакузия), появление симптомов натяжения (ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского). Нарушение сознания варьирует от заторможенности, возбуждения до сопора. Длительность сохранения менингеального синдрома от 4 до 12 дней.

Длительность лихорадки 1-2 недели. Иногда регистрируется её двухволновое течение, менингеальные симптомы проявляются на 2-й волне лихорадки. При этом заболевание протекает легче, чем при одноволновой форме.

Ликвор прозрачный, немного опалесцирующий, давление его повышено (200-350 мм вод.ст.). Выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100-300 клеток в 1 мкл, редко больше). В первые дни болезни иногда преобладают нейтрофилы, которые часто полностью исчезают к концу 1-й недели болезни. Содержание белка не превышает 1-2 г/л. Изменения в ликворе соответствуют картине серозного менингита и сохраняются достаточно длительно (от 2 недель до нескольких месяцев) и не всегда нормализуются при регрессе интоксикационной и менингеальной симптоматики.

Исход этой формы КЭ всегда благоприятный.

Иногда наблюдают нестойкие или нечётко выраженные очаговые симптомы с развитием нарушений глазодвигательного и отводящего нервов (диплопии, птоз). Возможны пирамидные нарушения в виде оживления сухожильных и периостальных рефлексов с верхних и нижних конечностей, или преобладанием рефлексов с одной стороны. Эта симптоматика соответствует энцефалическому синдрому.

Менингоэнцефалитическая форма встречается реже, чем менингеальная (5-30%, в среднем по России 15%, на Дальнем Востоке до 20-40%). Характеризуется более тяжёлым течением, частым развитием осложнений и неблагоприятными исходами. Обычно, в течение 1-2 дней от начала болезни, на фоне остро развившегося выраженного интоксикационного синдрома отчётливо нарастают менингеальные (1-4 недели) и энцефалитические (3-4 недель) симптомы.

Энцефалитический синдром проявляется тремором конечностей, фасцикуляцией языка, нистагмом, эпилептиками. Для очаговой симптоматики характерно асимметричное поражение черепно-мозговых нервов, чаще всего глазодвигательных (III пара) – в виде диплопии и птоза, лицевых (VII пара) нервов – асимметрия лица, бульбарные расстройства.

Двигательные нарушения проявляются асимметричными вялыми парезами и параличами и сопровождаются нарушениями чувствительности в той или иной степени.

Наблюдают различные формы нарушения сознания: от заторможенности или делириозного состояния (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентировки в месте и во времени) до полной его утраты. Расстройства сознания могут быстро прогрессировать в течение одного или нескольких часов.

В первые дни болезни менингеальные симптомы у большинства больных доминируют над очаговыми. С 4-5-го дней заболевания выраженность очаговой симптоматики превосходит менингеальные симптомы.

Менингоэнцефалит может иметь как диффузный, так и очаговый характер.

При исследовании спинномозговой жидкости в остром периоде регистрируются лимфоцитоз и повышенное содержание белка.

Распространение патологического процесса на продолговатый мозг и центральные отделы ствола мозга приводит к летальному исходу.

Полиомиелитическая форма (менингоэнцефаломиелит) развивается почти у 30% больных. Обычно предваряется продромальным периодом (1-2 дня). На фоне развивающихся симптомов интоксикации внезапно появляется слабость в какой-либо конечности или чувство ее онемения, фибриллярные или фасцикулярные подергивания мышц. Может быть резко выражен болевой синдром: в мышцах шеи (особенно по её задней поверхности), в области плечевого пояса и рук.

В последующем, на фоне фебрильной лихорадки (на 1-4-й дни первой или второй лихорадочной волн) и других симптомов интоксикации появляются общемозговые симптомы и развиваются вялые парезы преимущественно шейно-плечевой (шейно-грудной) локализации, которые могут нарастать в течение нескольких дней (иногда 2 недели). Возможно появление парезов на 5-10 день апирексии. В конце 2-3-й недели болезни развивается атрофия пораженных мышц. Полиомиелитические нарушения могут сочетаться с проводниковыми, обычно пирамидными: вялые парезы рук и спастические – ног, комбинации амиотрофий и гиперфлексии в пределах одной паретической конечности.

В исходе заболевания типично формирование стойких симптомов “свисающей на грудь головы”, “горделивой осанки”, “согбенной сутуловатой позы”, “туловищного забрасывания рук и запрокидывания головы”.

Парезы и параличи нижних конечностей при КЭ развиваются относительно редко. Возможно развитие восходящего спинального паралича Ландри: вялые параличи распространяются с мышц нижних конечностей на мускулатуру туловища и рук. Иногда восхождение параличей может начинаться с уровня мышц плечевого пояса, захватывая шейные мышцы.

Полирадикулоневритическая форма КЭ (3-4% от всех форм КЭ) обусловлена поражением периферических нервов и корешков. Характерно появление болей и парестезий (чувство “ползания мурашек”, покалывание) по ходу нервных стволов. Выявляются симптомы Лассега и Вассермана.

Формируются расстройства чувствительности в дистальных отделах конечностей по полиневральному типу.

Субклиническая (инаппарантная) **форма** течения КЭ встречается у подавляющего большинства коренных жителей в природных очагах КЭ. В крови у них определяются антитела к возбудителю при отсутствии указаний в анамнезе на перенесенное ранее заболевание. У 25% этих лиц выявляется продолжительная антигенемия. Под воздействием провоцирующих факторов различной природы (физические и психические травмы, курортное и физиотерапевтическое лечение, аборт и др.) у них могут возникнуть симптомы энцефалита (**первично-прогредиентная форма КЭ**), длительность течения которого в последующем может составлять десятилетия.

У части пациентов, перенесших манифестные формы КЭ, аналогичная неврологическая симптоматика может появиться в периоде реконвалесценции (спустя недели или даже месяцы после клинического выздоровления) **вторично-прогредиентная форма**.

Хроническое прогредиентное течение КЭ проявляется воспалительными изменениями в спинномозговой жидкости. При исследовании крови также отмечают умеренное увеличение СОЭ, небольшой лейкоцитоз, обычно со сдвигом её формулы в сторону абсолютного и относительного лимфоцитоза.

Прогредиентная инфекция постепенно трансформируется в хронический неврологический симптомокомплекс, наблюдаемый в течение ряда лет, десятилетий или пожизненно. Неврологическая симптоматика может проявляться гиперкинетическим синдромом, кожевниковской эпилепсией, боковым амиотрофическим склерозом, энцефалитом, арахноэнцефалитом, сирингомиелией, прогрессирующим полиоэнцефаломиелитом и др.

Персистенция ВКЭ при этих состояниях может быть подтверждена выявлением вирусных антигенов или выделением вируса на культуре клеток. Наиболее адекватным способом выявления хронической инфекции КЭ считается ПЦР-анализ вирусной РНК в исследуемых биологических субстратах пациента.

Согласно имеющимся данным, вероятность трансформации острого КЭ в хроническую инфекцию составляет 3-11% от общего числа заболевших.

Осложнениями КЭ являются отёк-набухание головного мозга, кома. В результате пареза дыхательной мускулатуры возможно развитие ОДН, гипостатических пневмоний.

К **последствиям** КЭ относят формирование двигательных нарушений (гиперкинетического и паретического синдромов), эпилептиформного

синдрома и длительной астении.

Гиперкинетический синдром наблюдается почти у 25% больных (преимущественно у лиц до 16 лет) и характеризуется спонтанными ритмическими сокращениями (миоклонии) в отдельных мышечных группах парализованных конечностей.

Паретический синдром проявляется развитием стойких вялых парезов и параличей после перенесённой полиомиелитической формы КЭ, которые обычно наблюдаются в мышцах плечевого пояса и верхних конечностей (грудинно-ключично-сосковые, трапецевидные, дельтовидные, надостные и подостные, большие и малые грудные, двухглавые и трёхглавые), мышцах шеи.

При поражении двигательных ядер черепно-мозговых нервов наблюдаются парезы мимических мышц (VII пара), атрофия мышц языка (XII пара), парез голосовых связок (IX пара), нарушения глотания (X пара).

Парезы и параличи, как правило, стойкие. В большинстве случаев регистрируется прогрессирование двигательных расстройств с усилением слабости и атрофии в поражённых мышцах. Кроме того, у части пациентов с локализацией нарушений в шейном отделе патологический процесс захватывает выше расположенные двигательные ядра продолговатого мозга с развитием бульбарного паралича и последующего неблагоприятного исхода.

Перманентные парезы в качестве исходов КЭ наблюдаются в 2-10% при заражении Западным субтипом возбудителя и в 10-25% – при Восточном (включающего Сибирский и Дальневосточный варианты).

Эпилептиформный синдром проявляется развитием кожевниковской, джексоновской эпилепсий, общими припадками. В эндемичных по КЭ регионах значительная доля пациентов с эпилепсией может этиологически быть связана с КЭ.

Постэнцефалитический синдром включает в себя такие неспецифические симптомы как головная боль, снижение толерантности к стрессам, снижение памяти, расстройства координации, потеря слуха, тремор, хроническая слабость.

Летальность при КЭ в Европейской части России в разные годы составляла 1-3%, на Дальнем Востоке смертельные исходы наступали у 20-40% пациентов.

6. Диагностика.

При диагностике КЭ следует учитывать клинические (симптомы интоксикации с последующим и/или одновременным развитием неврологической симптоматики – менингеальные, очаговые симптомы, нарушение сознания) и эпидемиологические (укус клеща, употребление

некипячёного молока, время года, пребывание в эндемичных регионах, вероятные сроки инкубационного периода, вакцинация от КЭ, введение специфического иммуноглобулина перед заболеванием, заболевание КЭ в анамнезе) данные.

Окончательное подтверждение диагноза возможно при проведении комплекса инструментально-лабораторных исследований.

Изменения *гемограммы*: нейтрофильный лейкоцитоз (у 2/3 пациентов), возможен нормоцитоз (реже лейкопения), тромбоцитопения, умеренно повышенная СОЭ.

При *исследовании ликвора* выявляются признаки соответствующие серозному менингиту с умеренным лимфоцитарным плеоцитозом.

Наиболее востребованы *серологические исследования* (РТГА, РНГА, ИФА, РСК, РН), в которых учитывается нарастание титра антител в не менее чем в 4 раза в динамике заболевания. Если при двукратном исследовании диагностическое нарастание титров не определяется, исследование проводят трижды: в первые дни болезни, через 3-4 недели и через 2-3 месяца от начала болезни.

Отсутствие нарастания титра антител в указанный период, а также через 1,5 месяца после исчезновения симптомов заболевания дают основание исключить КЭ.

Наиболее употребимыми в современной практике являются РТГА и ИФА.

РТГА чаще используется для ретроспективной диагностики КЭ, для выявления показаний и оценки эффективности вакцинации против КЭ.

ИФА используется для верифицирования диагноза КЭ на 4-5-й день заболевания без необходимости повторного исследования, так как выявление антител IgM подтверждает наличие вируса в организме больного (в 30% случаев антитела IgM появляются в организме больного позднее 10-го дня болезни).

Если циркуляция антител IgM-класса затягивается до одного года и более, следует предположить репликацию вируса в организме больного при хронизации патологического процесса. В этом случае, необходимо проводить повторные серологические обследования больного в более отдалённые сроки после реконвалесценции с целью прогнозирования заболевания.

Диагностическими титрами антител IgM в ИФА в сыворотке крови считаются разведение 1:1280 и выше.

Если пациенту перед взятием крови на наличие антител вводился противозенцефалитный гамма-глобулин, то в крови можно обнаружить донорские антитела (кровь для исследования на КЭ необходимо забирать до введения гамма глобулина).

Необходимо учитывать, что позднее появление и низкие титры специфических антител возможно при тяжёлых формах КЭ, двухволновом течении КЭ, иммуносупрессии любого генеза.

Иммунологические исследования: выявление Е антигена вируса КЭ в ИФА. Тест-система предназначена для детекции вируса КЭ в клещах и ликворе человека или животных.

Вирусологические исследования на культуре ткани для выделения вируса КЭ (в широкой практике не используются).

Методы молекулярно-генетического анализа: ПЦР для определения РНК вируса КЭ в образцах сыворотки крови, ликвора применяется для диагностики серонегативной формы КЭ, затяжной реконвалесценции, прогноза второй волны заболевания КЭ и хронизации инфекции.

Пациентам, у которых нельзя исключить КЭ клинически, необходимо обязательное ПЦР-исследование ликвора.

В последнее время ПЦР-анализ РНК вирусов КЭ, метод ИФА применяются также для обнаружения инфицированности клещей, снятых с людей, для прогноза риска заражения КЭ (положительные результаты тестирования обосновывают проведение экстренной серопрофилактики укушенных).

Инструментальные методы оценки состояния пациентов с КЭ могут включать исследования состояния нервной системы при помощи методов ЭЭГ, КТ и МРТ.

7. Дифференциальный диагноз.

Дифференциально-диагностический поиск проводится с заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы, клинически схожими с различными формами КЭ; инфекциями, передаваемыми клещами (особенно иксодовыми клещевыми боррелиозами).

Лихорадочную форму КЭ дифференцируют с гриппом и заболеваниями, протекающими с гриппоподобным вариантом начала (обозначаемыми в зарубежной практике как febrile headache).

Грипп.

Критерии: преимущественно осенняя и зимняя сезонность, неблагоприятная эпидемическая обстановка по гриппу, короткая продолжительность (не более 5 дней) заболевания, лихорадка, сильная головная боль с локализацией в орбитальной области, светобоязнь, гиперемия и зернистость слизистой оболочки ротоглотки, заложенность носа, явления трахеобронхита (першение в горле, сухой болезненный кашель) со 2-го дня болезни.

Гемограмма: лейкопения, низкая СОЭ.

Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма), **локализованная форма**.

Критерии: появление в месте укуса иксодового клеща (через 5-30 дней) сплошной или кольцевидной эритемы >5 см в диаметре, медленно увеличивающейся, у части пациентов возможно повышение температуры (обычно субфебрилитет), появление летучих артралгий. Вспомогательный характер носят сведения о пребывании в лесопарковых зонах, времени года.

Серологические реакции для диагностики этой формы заболевания неинформативны.

Возможно проведение **ПЦР-диагностики**.

Эрлихиоз (гранулоцитарный и моноцитарный).

Критерии: развитие лихорадки, головной боли, болей в мышцах, кашля, тошноты, рвоты, болей в животе. В анамнезе – присасывание клещей.

При гранулоцитарном эрлихиозе может наблюдаться катаральный фарингит, диарея, генерализованная лимфаденопатия, более часто, чем при моноцитарном, выявляются инфильтративные изменения в лёгких. Моноцитарный эрлихиоз встречается значительно реже гранулоцитарного, в его клинической картине возможна экзантема.

Лабораторные данные: в гемограмме лейкопения (60%), тромбоцитопения (68%), умеренное повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Серологические тесты: ИФА.

Клещевые пятнистые лихорадки (КПЛ) (Астраханская КПЛ, Марсельская КПЛ, клещевой сыпной тиф Северной Азии, североавстралийский клещевой сыпной тиф, везикулёзный риккетсиоз, КПЛ Скалистых Гор).

Критерии: острое начало, озноб, подъём температуры до 38-40°C, симптомы интоксикации, относительная брадикардия, полиморфная экзантема (на 3-7 день болезни), в тяжёлых случаях – менингеальный синдром. Характерно наличие первичного аффекта в месте присасывания клеща (за исключением КПЛ Скалистых Гор). КПЛ эндемичны для определённых территорий и континентов.

Лабораторные данные: видоспецифические реакции РСК, РНИФ, ИФА.

Туляремия (начальный период).

Критерии: в начальном периоде туляремии (2-3 дня) – острое начало, озноб, повышение температуры до 38-40°C, слабость, головная боль,

головокружение, снижение аппетита, мышечные боли, нарушение сна, повышенная потливость. Гиперемия лица, конъюнктив, слизистой оболочки ротоглотки, инъекция сосудов склер. Возможны сухой кашель, скудные сухие хрипы в лёгких. Заболевание может быть связано с укусами кровососущих насекомых, в т.ч. клещей.

В месте укуса насекомых характерно появление первичного аффекта: язвы, регионарного лимфаденита (бубона).

Лабораторные данные: в гемограмме выявляется умеренная лейкопения или нормоцитоз.

В начальном периоде туляремии целесообразно проведение РИФ, ПЦР.

Серологические тесты: РА (с 10-15 дня болезни), ИФА (с 6-10 дня болезни).

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), начальный период.

Критерии: острое начало, лихорадочное состояние, интоксикационный синдром, резкие боли и положительный симптом поколачивания в поясничной области, характерны цикличность течения заболевания (последовательная смена лихорадочного, олигурического и полиурического периодов), геморрагический синдром.

Лабораторные данные: в гемограмме - лейкоцитоз; в моче - высокая протеинурия, появление гиалиновых, зернистых, фибринных цилиндров, клеток почечного эпителия, гематурия.

Лептоспироз.

Критерии: острое начало, часто ознобы, длительная высокая лихорадка, яркая гиперемия кожи лица, конъюнктивит, инъекция сосудов склер, сильные боли в мышцах (особенно икроножных), у 1/3 больных возможны полиморфная сыпь, гепатолиенальный синдром, желтуха, частое поражение почек и печени с развитием ОПН и ОПечН, геморрагический синдром.

Встречаются серозные менингиты, менингоэнцефалиты.

Лабораторные данные: нейтрофильный лейкоцитоз, высокая СОЭ.

Выявление специфических антител в реакциях агглютинации-лизиса лептоспир, РСК, РНГА, ИФА не ранее 5-7 дня болезни с нарастанием титров в парных сыворотках.

Бактериологическое исследование крови, мочи, ликвора.

Сыпной тиф.

Критерии: острое начало, температура высокая, сильная, мучительная

головная боль преимущественно в теменно-затылочной области пульсирующего характера, возбуждение больных, бессонница, гиперестезии, выраженная гиперемия кожи лица, инъекция сосудов склер.

Со 2-3-го дня болезни энантема Розенберга, Киари-Авцына, повышенная проницаемость капилляров в кожных пробах жгута, щипка, очаговая неврологическая симптоматика (симптом Говорова-Годелье, амимия и асимметрия лица, дрожательный тремор языка, конечностей), с 3-4-го дня болезни гепатолиенальный синдром.

С 4-6-го дня появление характерной обильной розеолезно-петехиальной сыпи. В разгаре заболевания возможно появление менингеальной симптоматики.

В эпиданамнезе наличие педикулёза.

Лабораторные данные: в крови умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, умеренно ускоренная СОЭ.

Выявление специфических антител в РСК, РНГА с антигенами риккетсий. Провачека не ранее 5-7 дня болезни с нарастанием титров в парных сыворотках.

Острый бруцеллёз.

Критерии: наличие характерных данных эпиданамнеза (контакт с больными животными, употребление сырого молока, особенно козьего, и др. термически необработанных мясо-молочных продуктов).

Жалобы: общая слабость, снижение работоспособности, головная боль и летучие боли в суставах при удовлетворительной переносимости лихорадочной реакции.

Объективные данные: длительная высокая лихорадка, чаще неправильного типа, ознобы, поты, гепатолиенальный синдром. Реже – полиаденопатия, кожные высыпания.

Лабораторные исследования: гемограмма – лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения, нормальная или слегка ускоренная СОЭ.

Бактериологические методы: выделение возбудителя при посевах крови, мочи, костного мозга.

Иммунологические методы: обнаружение антигена бруцелл в биологических средах с помощью РКА, РЛА, РНГА с антительным диагностикумом, ИФА, РИА.

Серологические методы: РА Райта, Хеддлсона-Кайтмазовой, РСК, РНГА, проба Кумбса, РИФ.

Брюшной тиф.

Критерии: постепенное или острое начало болезни, высокая лихорадка

постоянного типа, выраженные признаки интоксикации вплоть до развития энцефалопатии, головная боль, бессонница, вялость, адинамия, бледность кожных покровов, появление на 8-10 день болезни на коже живота единичных розеол с последующим их подсыпанием, относительная брадикардия, типично обложенный язык, гепатолиенальный синдром, урчание и болезненность при пальпации в правой подвздошной области, положительный симптом Падалки.

Гемограмма: лейкопения, анэозинофилия, лимфоцитоз, нормальная СОЭ.

Бактериологические исследования: посевы крови, кала, мочи (с учетом сроков болезни).

Иммунологические методы: РКА, РЛА, ИФА.

Серологические методы: РА Видаля, РНГА.

Менингеальную форму КЭ дифференцируют с заболеваниями, протекающими с ведущим менингеальным синдромом.

Менингококковая инфекция (менингит, менингит+менингококкемия, менингоэнцефалит).

Критерии: острое начало, высокая температура, нарастание менингеальной симптоматики. Часто появление геморрагической экзантемы и энантемы в первые сутки от начала заболевания. Заболеванию может предшествовать назофарингит. Подъем заболеваемости в зимне-весенний период.

Лабораторные данные: в гемограмме лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, ускорение СОЭ.

В ликворе признаки гнойного менингита (нейтрофильный плеоцитоз), возможно обнаружение диплококков.

Бактериологические исследования: посевы крови, ликвора, отделяемого носоротоглотки.

Иммунологические методы: реакция латекс-агглютинации.

Серологические реакции - ИФА.

Постановка ПЦР.

Гнойные менингиты (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.)

Критерии: высокая интоксикация, нарастание общемозговой, менингеальной симптоматики. Часто наличие первичного очага инфекции.

Лабораторные данные: в гемограмме лейкоцитоз со сдвигом формулы

влево, тромбоцитопения, ускорение СОЭ.

В ликворе нейтрофильный плеоцитоз, возможно обнаружение бактерий.

Бактериологические исследования: посевы ликвора, крови, отделяемого носоротоглотки.

Серологические реакции: ИФА.

Постановка ПЦР.

Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма), ***генерализованная форма.***

Критерии: лихорадка, симптомы интоксикации, неврологическая симптоматика (менингит, радикулонейропатии, поражения черепно-мозговых нервов), возможны артриты, поражения сердца (нарушения проводимости, миокардит), глаз, кожи (в том числе появление вторичных дочерних эритем), полилимфаденопатия. В анамнезе – укусы клещей, развитие в месте присасывания клеща кольцевидной мигрирующей эритемы.

Лабораторные данные: в гемограмме лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, ускорение СОЭ.

В ликворе (при развитии менингита) признаки серозного воспаления.

Серологические тесты: ИФА, н-РИФ.

Постановка ПЦР.

Энтеровирусная инфекция (вызываемая вирусами *polio, coxsackie, echo*)

Критерии: острое начало с повышения температуры, развития симптомов интоксикации, кишечных расстройств, с последующим возможным развитием герпангины, миокардита, перикардита, экзантемы, энантемы, конъюнктивита, менингита, менингоэнцефалита (с развитием миоклонуса, тремора, атаксии, парезов черепно-мозговых нервов). Тяжёлые формы инфекции встречаются в основном у детей раннего возраста.

Лабораторные данные: ИФА, ПЦР.

Изменения ликвора соответствуют серозному менингиту.

Проведение МРТ выявляет высокоинтенсивные поражения, локализованные в среднем мозге, мосте.

Очаговые формы КЭ (менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая, полирадикулоневритическая) дифференцируют с клинически схожими заболеваниями.

Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма), **хроническая форма.**

Критерии: неврологическая симптоматика (энцефаломиелит, аксональная полинейропатия, нарушения памяти, поведенческие расстройства), также возможна артритическая, кардиологическая (дилатационная миокардиопатия) симптоматика, поражение глаз, кожи (хронический атрофический акродерматит). В анамнезе в части случаев - перенесенный острый иксодовый боррелиоз.

Лабораторные данные: в ликворе признаки серозного воспаления.

Серологические тесты: ИФА, н-РИФ.

Постановка ПЦР.

Токсоплазменный энцефалит.

Критерии: постепенное (чаще, чем острое) развитие неврологической симптоматики, возможны повышение температуры тела, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, пневмония, миокардит, конъюнктивит, фарингит, кожные экзантемы. Часто наличие иммуносупрессии различного генеза.

Лабораторные данные: в крови моноцитоз, в ликворе лимфоцитарный плеоцитоз, повышение белка.

Серологическая диагностика: ИФА.

Инструментальные методы: МРТ, КТ.

Полиомиелит.

Критерии: острое начало, повышение температуры, симптомы интоксикации, катаральный синдром (ринит, трахеит, тонзиллит, бронхит), диспептические симптомы (чаще у детей), через 1-2 дня от начала болезни – менингеальный синдром, развитие парезов и параличей мышц туловища и преимущественно нижних конечностей, мышц тазового пояса, нарушение функций тазовых органов (в отличие от клещевого энцефалита), возможна бульбарная симптоматика.

Лабораторные данные: серологические реакции (РН, РСК), вирусологическое исследование.

Синдром Гийена-Барре.

Критерии: острое начало, чаще через 2-3 недели после перенесенного, как правило, инфекционного заболевания, восходящая мышечная слабость с дистальных отделов нижних конечностей, парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов. Двигательные нарушения чаще доминируют над расстройствами чувствительности. Характерна симметричность

поражений. Через несколько дней от появления первых признаков формируются дистальные вялые параличи верхних конечностей. В тяжёлых случаях возможно поражение мышц лица и ротоглотки, а в некоторых случаях, при поражении дыхательной мускулатуры – дыхательная недостаточность.

Лабораторная диагностика отсутствует.

Кроме этого, дифференциальный диагноз проводят в отношении *первичных или вторичных энцефалитов* различной этиологии, развивающихся после укусов насекомых или осложняющих течение ряда инфекционных заболеваний (*корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, лептоспироз, герпетическая инфекция, лихорадка Западного Нила, сифилис и др.*), *полинейропатий, врождённой наследственной патологии.*

8. Лечение.

Пациентов с КЭ в обязательном порядке госпитализируют в инфекционные или неврологические отделения (транспортировка исключительно на носилках!). Изоляция больных по эпидпоказаниям не предусматривается, поскольку они не заразны для окружающих.

Лечение пациентов в инфекционном стационаре проводят совместно с невропатологом.

Особое внимание при проведении стационарного лечения уделяется назначению строго постельного режима с практически полным ограничением движений до исчезновения симптомов интоксикации в связи с имеющейся прямой корреляцией между тяжестью течения КЭ, объёмом и выраженностью последующих очаговых неврологических поражений и активностью больного КЭ в лихорадочном периоде. Также с целью улучшения прогноза заболевания максимально ограничивают воздействие на больного различных раздражителей (свет, звуки, речевой или тактильный контакт и др.).

Лечение включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию и проводится в независимости от предшествующей иммунопрофилактики.

Этиотропная терапия осуществляется сывороточными (специфический иммуноглобулин против клещевого энцефалита, иммунная плазма переболевших КЭ) препаратами.

Иммуноглобулин против клещевого энцефалита является концентрированным раствором очищенной фракции иммуноглобулинов, приготовленных из крови доноров, вакцинированных против КЭ. Титр

антител в препарате в РТГА должен быть не ниже 1:80.

С лечебной целью иммуноглобулин против клещевого энцефалита вводят внутримышечно (таблица №1) в возможно более ранние сроки после начала заболевания в различных дозировках в зависимости от массы тела, клинической формы КЭ, тяжести течения и периода болезни.

Таблица №1. Примерные (ориентировочные) схемы назначения иммуноглобулина против клещевого энцефалита.

Иммуноглобулин против КЭ	Формы КЭ		
	Лихорадочная	Менингеальная	Очаговые формы
Дозы	Ежедневно по 0,1 мл/кг массы тела	Ежедневно по 0,1 мл/кг массы тела	Ежедневно по 0,1 мл/кг массы тела
Кратность введения	Один раз в сутки	Через каждые 10-12 часов	Через каждые 8-10 часов
Длительность курса	3-5 дней до улучшения общего состояния, отсутствия лихорадки	Не менее 5 дней до исчезновения лихорадки, стабилизации и уменьшения менингеального синдрома, регресса интоксикации	Не менее 6 дней до снижения температуры и регресса неврологических симптомов

Примечание к таблице: в крайне тяжёлых случаях заболевания разовая доза препарата может быть увеличена до 0,15 мл/кг массы тела.

Клиническая эффективность иммуноглобулина против клещевого энцефалита в зарубежной практике оспаривается, его введение с терапевтическими целями не проводится, возможно потому, что КЭ западного субтипа имеет более лёгкое течение и низкий уровень летальности.

Иммунная плазма (титр антител к вирусу КЭ от 1:80 и выше) применяется для лечения тяжёлого течения КЭ в курсовой дозе до 250 мл.

В настоящее время продолжается изучение эффективности противовирусных препаратов (рибавирин), а также интерферона и его индукторов.

Патогенетическая терапия при лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита направлена на уменьшение интоксикации. С этой целью производят пероральное и парентеральное введение жидкости с учётом водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Дезинтоксикационную и противовоспалительную терапию проводят, назначая глюкозо-солевые и коллоидные растворы, ингибиторы протеаз, антиоксиданты, у тяжёлых больных возможно применение плазмафереза.

При менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах болезни дополнительно назначают глюкокортикоиды.

Для устранения гипоксии показана оксигенотерапия (увлажненный кислород через носовые катетеры, гипербарическая оксигенация). При появлении первых признаков дыхательной недостаточности осуществляется перевод больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

По показаниям применяются нейроплегические средства (внутривенное введение натрия оксibuтирата по 50 мг/кг массы тела в сутки или седуксена по 20-30 мг/сут). Для купирования эпилептиформных припадков и психомоторного возбуждения применяют внутривенное вливание реланиума или других бензодиазепинов, ГОМК. Центральные параличи лечат антиспастическими средствами, препаратами, улучшающими микроциркуляцию в сосудах и трофику мозга в очагах поражения.

Дегидратационная терапия назначается при угрозе и развитии отёка-набухания головного мозга.

С целью профилактики бактериальных осложнений вводят антибиотики широкого спектра действия в обычных терапевтических дозах.

Продолжительность стационарного лечения для лихорадочной формы инфекции средней тяжести 2 недели, при менингеальной форме средней тяжести 3 недели, при тяжёлом течении – 1 месяц. При очаговых менингоэнцефалитической и полиомиелитической формах КЭ средней тяжести – 35 дней, при их тяжёлом течении – до 40-50 дней.

В стадии реконвалесценции решающее значение имеет полноценная нейрореабилитация, лечебная физкультура, физиотерапевтические методы восстановительного лечения.

Выписка реконвалесцентов КЭ из стационара производится через 2-3 недели после нормализации температуры и при отсутствии менингеальных симптомов.

Сроки временной нетрудоспособности после перенесенного КЭ определяются невропатологом индивидуально и могут составлять при очаговых формах 2-4 месяца.

Переболевшим КЭ при выписке из стационара рекомендуется освобождение на 4-6 месяцев от тяжёлого физического труда, занятий спортом, работы в неблагоприятных метеоусловиях, умственного перенапряжения.

Диспансерное наблюдение осуществляется невропатологом и инфекционистом минимум в течение 1 года (до стойкого исчезновения или стабилизации всех остаточных явлений), срок наблюдения может пролонгироваться в зависимости от формы КЭ.

Профилактика против КЭ может быть специфической и неспецифической.

Наиболее эффективной специфической профилактикой против КЭ является *вакцинация*. Показанием для проведения вакцинации служит пребывание в эндемичных регионах. Иммунитет сохраняется до 3-5 лет, для его поддержания проводятся ежегодные ревакцинации.

Средством *экстренной специфической профилактики* КЭ служит введение иммуноглобулина против клещевого энцефалита в сроки до 4 дня включительно после укуса предположительно инфицированного вирусами КЭ клеща. В настоящее время настоятельно рекомендуется предварительно (в максимально короткие сроки) исследовать снятого клеща на наличие антигенов вируса КЭ (ИФА, ПЦР), а инъекцию иммуноглобулина против клещевого энцефалита производить только после их обнаружения.

Специфическая профилактика не гарантирует 100% защиты.

Неспецифические методы профилактики включают соблюдение правил безопасности при посещении мест обитания клещей (защитная одежда, своевременные осмотры и удаление клещей, использование репеллентов, отпугивающих клещей), употребление только кипячёного или пастеризованного молока, осторожное удаление клещей с домашних животных (возможность заражения при раздавливании клещей через микроповреждения кожи и слизистых оболочек), соблюдение правил при работе с культурами вируса КЭ в лабораториях.

Из анализа основных понятий и положений темы “Клещевой энцефалит” вытекают приводимые ниже схемы диагностического поиска и алгоритм дифференциального диагноза.

Задание №3. Изучите схему диагностического поиска (алгоритм) темы “Клещевой энцефалит”. Воспользуйтесь ими для построения окончательного развёрнутого диагноза. Проверьте Ваше умение обосновать диагноз на основе усвоенных теоретических знаний.

Схема диагностического поиска (алгоритм).

1-й этап.

Цель: выделить диагностически значимую информацию на этапе сбора анамнеза.

Для этого следует:

1. Воспользоваться анализом жалоб больного.

Больные могут предъявлять жалобы на лихорадку, озноб, головную боль, головокружение, рвоту, слабость и боли в мышцах верхних конечностях и мышцах плечевого пояса, и некоторые другие субъективные проявления.

2. Использовать сведения о динамике развития заболевания: на фоне остро развившегося интоксикационного синдрома появление неврологической симптоматики.

3. Выяснить по данным эпиданамнеза (учитывая инкубационных период от 1 до 30 дней) сведения о посещении эндемичных по КЭ очагов в весенне-осеннем периоде, вероятность присасывания клещей.

4. Выявить по данным анамнеза жизни наличие перенесенных ранее острых и хронических заболеваний ("преморбидный фон"), в том числе КЭ, вакцинацию и пассивную иммунизацию против КЭ. Значимы для прогнозирования тяжёлых форм болезни, травмы, сотрясения головного мозга, предшествующие операции на головном мозге, заболевания, протекающие с развитием иммунодефицита, длительное применение угнетающих иммунную систему препаратов и методов лечения (радиационная терапия, химиотерапия, гормональная терапия, цитостатическая терапия и т.д.).

2-й этап.

Цель: решить вопрос о наличии у больного КЭ.

Для этого следует:

1. Выявить симптомы КЭ при объективном обследовании больного.

Критерии КЭ: начало заболевания с озноба, высокой температуры, головной боли, слабости, разбитости. Последующее развитие менингеальной, энцефалитической симптоматики. Через 3-4 дня от начала заболевания возможно развитие парезов и параличей, преимущественно мышц верхнего плечевого пояса.

2. Воспользоваться результатами лабораторного обследования больного.

а) *серологические исследования:* положительные результаты ИФА по выявлению антител к вирусам КЭ в сыворотке крови с последующим 4-кратным нарастанием их титра в динамике.

б) положительный результат ПЦР.

3. Провести дифференциальную диагностику КЭ со сходными по клиническому течению заболеваниями (см. раздел “Дифференциальная диагностика”).

4. Сформулировать вывод о наличии у больного КЭ.

3-й этап.

Цель: сформулировать развёрнутый клинический диагноз КЭ.

Для этого следует:

1. Определить клиническую форму КЭ.
2. Определить степень тяжести течения КЭ.

Критерии тяжести течения: выраженность симптомов интоксикации, менингеального, энцефалитического синдромов, очаговой симптоматики, состояние гемодинамики, функции дыхания, наличие осложнений.

3. Указать результат серологического исследования, подтверждающего наличие КЭ.

Примеры развёрнутого клинического диагноза КЭ:

Клещевой энцефалит, лихорадочная форма, среднетяжёлое течение (титры антител IgM 1:1280 в анализе ИФА №145 от 03.07.2018).

Клещевой энцефалит, менингеальная форма, среднетяжёлое течение (ПЦР РНК вирусов КЭ в ликворе “+” от 12.06.2018).

Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, тяжёлое течение. Осложнение: отёк-набухание головного мозга (титры антител IgM 1:200 в анализе ИФА №32 от 23.08.2018; титры антител IgM 1:2560 в анализе ИФА №32 от 05.09.2018).

4-й этап.

Цель: определить тактику ведения больного КЭ.

Для этого следует:

1. Назначить лечение больного КЭ (см. раздел “Лечение”) с использованием иммуноглобулина против клещевого энцефалита.
2. Определить критерии клинического выздоровления, сроки и условия выписки реконвалесцента.

Задание №4.

1. Ознакомьтесь с содержанием клинических задач.
2. Решите задачи с помощью схемы диагностического поиска и алгоритма дифференциального диагноза.
3. Произведите самоконтроль и самокоррекцию по эталонам решения задач.

Задача №1.

Пациент, 25 лет, госпитализирован 01 июля в инфекционный стационар с

диагнозом “Менингит неясной этиологии” с жалобами на интенсивные “распирающие” головные боли, общую слабость, головокружение, повышение температуры тела до 38,5°C.

Заболел три дня назад остро, когда с ознобом повысилась температура тела до 37,8°C, появились общая слабость, недомогание, головная боль, которые сохранялись в последующие дни.

На 3-й день болезни состояние больного ухудшилось: усилились головные боли, появилось головокружение, была однократная рвота, выросла общая слабость.

Объективно: температуры тела 39,2°C. Кожные покровы лица, шеи гиперемированы. Пульс 100 в 1 мин., АД 110/70 мм рт. ст. Печень, селезёнка не увеличены. Наблюдаются: усиление головной боли на яркий свет и звуки, болезненность глазных яблок при движении. Глазные щели симметричные. Сила и мышечный тонус в верхних и нижних конечностях в пределах нормы. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричны, патологических знаков не определяется. Ригидность затылочных мышц (3 поперечных пальца).

Общий анализ крови: лейкоциты $8,0 \times 10^9/\text{л}$, Hb 123,5 г/л, Э - 1, П - 2, С - 64, Л - 26, М - 7, СОЭ 24 мм/час.

Ликворологическое исследование: давление 260 мм водного столба, плеоцитоз 150 в 1 мкл, из них лимфоцитов 70%, нейтрофилов 30%; белок 2,81 мг/мкл, р. Панди ++.

Из анамнеза установлено, что в середине июня вернулся от родственников с Урала, неоднократно был в лесу.

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Проведите дифференциальный диагноз.
3. Определите план обследования пациента.
4. Обоснуйте основные направления лечения больного.

Задача №2.

Больной, 35 лет, житель г.Москвы, предъявляет жалобы на интенсивные головные боли диффузного характера, тошноту, небольшое головокружение, слабость, повышение температуры тела до 37,7°C.

Заболел накануне (20 мая) остро, когда почувствовал озноб, повышение температуры тела до 37,5°C.

Объективно: кожные покровы чистые, пульс 94 уд. в 1 мин., АД 110/70 мм рт. ст. По органам и системам патологических изменений не обнаружено. Менингеальных и очаговых знаков нет.

Преморбидный фон неотягощён.

Из анамнеза выяснено, что 5 дней назад он был в составе туристической

группы в лесах Тверской области, подвергался укусам клещей. Сегодня один из туристов был госпитализирован в тяжёлом состоянии в нейрореанимацию.

1. Какие данные эпиданамнеза необходимо уточнить?
2. Сформулируйте предположительный диагноз.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Врачебная тактика.

Задача №3.

Пациент, 18 лет, учащийся, доставлен 12 июля в отделение нейроинфекций инфекционного стационара с диагнозом “Менингококковый менингит?” с жалобами на общую слабость, интенсивные головные боли, боли в глазных яблоках при движении, головокружение, тошноту, повторную рвоту, повышение температуры тела.

Заболел 3 дня назад, когда остро появились и быстро нарастали слабость, утомляемость, озноб, головная боль, повысилась температура тела до 39,0°C, отмечал тошноту, неоднократную рвоту. В день госпитализации внезапно развились генерализованные судороги.

Объективно: температура тела 39,5°C, кожные покровы лица и шеи гиперемированы. Склеры инъектированы. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 92 уд. в 1 мин., АД 100/60 мм рт. ст.

В контакт вступает, но быстро истощается. Вял, сонлив. Отмечается усиление головной боли на свет. Глазные щели симметричные. Мышечная сила и объём активных движений в левых верхней и нижней конечностях снижены. Определяются патологические стопные знаки Бабинского. Ригидность затылочных мышц (4 поперечных пальца). Симптом Кернига, верхний и нижний симптомы Брудзинского положительны с обеих сторон.

Общий анализ крови: лейкоциты $10,5 \times 10^9/\text{л}$, П - 4, С - 71, Л - 21, М - 3, СОЭ 25 мм/час.

Результаты исследования ликвора: давление 300 мм водного столба, плеоцитоз 384, из них лимфоцитов 78%, нейтрофилов 22%, белок 4,0 г/л, р.Панди +++++.

Из анамнеза выяснено, что 3 недели назад выезжал в деревню, в Вологодскую область, купался.

1. Какие данные эпиданамнеза необходимо уточнить?
2. Сформулируйте предположительный диагноз.
3. Проведите дифференциальный диагноз.
4. Врачебная тактика.

Эталон ответов к задаче №1.

1. Учитывая острое начало заболевания с развитием интоксикационного, менингеального синдромов, результатов люмбальной пункции можно думать о серозном менингите неясной этиологии, среднетяжёлого течения.

2. Пребывание в местности, эндемичной по заболеваниям, передающимся иксодовыми клещами обуславливает необходимость проведения дифференциального диагноза между КЭ, иксодовым клещевым боррелиозом, клещевым риккетсиозом. Также необходимо исключить лептоспироз, серозные менингиты энтеровирусной этиологии.

3. Для установления этиологии заболевания необходимо проведение иммунологических и серологических исследований в отношении вышеуказанных заболеваний, при возможности ПЦР, материалом для которых могут служить ликвор и сыворотка крови. На данный период заболевания наиболее информативна ПЦР.

4. Учитывая вероятность заражения КЭ, его тяжёлые последствия и срок заболевания больного, показано введение иммуноглобулина против клещевого энцефалита не дожидаясь лабораторного подтверждения, а также одновременное проведение эмпирической антибактериальной терапии (цефтриаксон).

Обязательным условием уменьшения риска развития осложнений является обеспечение строго постельного режима на весь период болезни до полного купирования признаков синдрома интоксикации.

Требуется динамическое наблюдение невропатолога.

Также необходимо назначить патогенетическую терапию (дезинтоксикация, дегидратация, десенсибилизация, оксигенотерапия).

Эталон ответов к задаче №2.

1. Следует выяснить в службе санэпиднадзора эпидситуацию по КЭ в Тверской области, прививочный анамнез пациента по КЭ.

2. Неблагоприятная ситуация в Тверской области по КЭ, одновременное заболевание 2-х участников турпохода с развитием у одного из них острой тяжёлой неврологической симптоматики дает основание заподозрить у обратившегося пациента развитие клещевого энцефалита, лихорадочной формы, среднетяжёлого течения.

3. Дифференциальный диагноз целесообразно проводить в отношении других природно-очаговых заболеваний, в первую очередь ГЛПС и лептоспироза. Грипп и другие ОРЗ менее вероятны, учитывая время года (май месяц). Особое внимание следует уделить иксодовому клещевому боррелиозу, распространённому во всех областях РФ (возможность микст-инфекции).

4. Показана госпитализация в инфекционный стационар для динамического наблюдения (с участием невропатолога) и целенаправленного лабораторного обследования, прежде всего, для обнаружения антигенов возбудителей КЭ и клещевого боррелиоза или ПЦР для диагностики этих заболеваний. Требуется проведение патогенетической терапии (дезинтоксикация). Этиотропная терапия боррелиоза и введение иммуноглобулина против КЭ в данном случае могут быть отсрочены до получения положительных результатов иммунологического исследования. В случае прогрессирования заболевания и появления неврологической симптоматики показано введение иммуноглобулина против КЭ до получения лабораторного подтверждения диагноза.

Эталон ответов к задаче №3.

1. Необходимо выяснить: обнаружение пациентом на себе присосавшихся клещей в сроки до 1 месяца, предшествующие развитию данного заболевания, контакт с домашними животными в Вологодской области (удаление с них клещей пациентом), употребление не кипячёного козьего или коровьего молока. Дополнительно следует выяснить, вводился ли иммуноглобулин против КЭ, делались ли ранее прививки против клещевого энцефалита.

2. Предварительный диагноз: “Клещевой энцефалит, менинго-энцефалитическая форма, тяжёлое течение. Левосторонний центральный гемипарез”. Подозрение на КЭ помимо клинической картины заболевания также поддерживается пребыванием пациента на эндемичной по КЭ территории в сроки инкубационного периода.

Предварительный направительный диагноз “Менингококковый менингит” не правомочен по результатам анализа ликвора (серозный менингит).

3. Дифференциальный диагноз требуется проводить в отношении первично-генерализованной формы иксодового клещевого боррелиоза.

4. Показано дальнейшее динамическое наблюдение (с консультациями невропатолога) и лечение с проведением этиотропной, патогенетической терапии. Требуется осуществить введение противоклещевого иммуноглобулина против КЭ сразу после забора крови и ликвора для проведения иммунологического исследования на наличие антигенов вируса КЭ (ИФА, ПЦР). При лабораторном подтверждении диагноза введение иммуноглобулина будет продолжено до купирования интоксикации и положительной динамики в неврологическом статусе.

Задание №5.

Для более углубленного усвоения темы решите задачи повышенной трудности (нетиповые), пользуясь дополнительной литературой. Решение задач в письменной форме предъявите преподавателю. Подготовьте вопросы, которые Вам нужно выяснить у преподавателя.

Задача №1.

Пациент, 30 лет, обратился 10 августа в поликлинику с жалобами на познабливание, головную боль, покраснение кожи в области левого плеча.

Со слов пациента общее недомогание с головной болью отмечал в течение недели, температуру не измерял. Покраснение кожи на левом плече заметил случайно, накануне.

Объективно: температура тела 37,5°C, кожные покровы обычной окраски. На коже левого плеча располагается покраснение округло-овальной формы с ровными границами до 15 см в диаметре. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Болевые ощущения в области покраснения отсутствуют, флюктуации нет. По другим органам и системам без изменений.

Из эпиданамнеза установлено, что за 2 недели до начала заболевания вернулся из Иркутской области, где отдыхал на лесной турбазе, расположенной около озера.

Во время своего отдыха снял с себя клеща, присосавшегося в области левого плеча, где впоследствии и развилось покраснение. Покраснение кожи связывает с “заносом инфекции в кожу грязными руками” в процессе самостоятельного извлечения клеща.

1. Сформулируйте предположительный диагноз.
2. Проведите дифференциальный диагноз.
3. Наметьте врачебную тактику ведения пациента.

Задача №2.

18 мая бригадой скорой помощи в приемное отделение инфекционной больницы доставлен пациент К., 43 лет, с жалобами на общую слабость, двоение в глазах, снижение остроты зрения. Болен вторые сутки.

Из анамнеза выяснено, что пациент накануне прилетел из Екатеринбурга. С 12 по 17 мая проживал в деревне, где перед отъездом отмечал свадьбу племянника. Во время торжества употреблял алкоголь (в том числе самогон), домашние консервированные продукты, после чего отмечал однократную рвоту, дважды послабляющий стул, недомогание.

При осмотре больного в приемном отделении на боковой поверхности туловища обнаружен присосавшийся иксодовый клещ.

Объективно: Температура тела 36,5°C. Выраженная общая слабость

мышц (особенно шеи – поддерживает голову руками), двусторонний птоз, мидриаз. Отсутствие реакции зрачков на свет. Дизартрия, гнусавость. При попытке приема жидкости – поперхивание. Глоточный рефлекс отсутствует. Менингеальных знаков нет. Язык сухой, густо обложен налетом. Живот вздут, перистальтика вялая. Стул задержан. Пульс 76 уд/мин., АД 140/80.

1. Сформулируйте предположительный диагноз.
2. Проведите дифференциальный диагноз.
3. Наметьте врачебную тактику ведения пациента.

Задача №3.

В летнем детском оздоровительном лагере в пригородной зоне Южно-Сахалинска одновременно заболело 30 детей в возрасте от 10-15 лет: фебрильная лихорадка, недомогание, боли в горле, миалгии, анорексия, головная боль, у части – боли в животе, рвота, диарея. У большинства заболевание протекало доброкачественно, продолжительностью в 3-7 дней. Тем не менее, у трёх из них на третьи-четвёртые сутки заболевания диагностирован серозный менингит.

В одном из этих случаев в периоде реконвалесценции – рецидив лихорадки, сопровождавшийся появлением интенсивных болей в мышцах спины, шеи, ног, заставляющих больного принимать вынужденное положение, нарастающая слабость в мышцах конечностей (преимущественно нижних). На 4-й день лихорадки невропатолог констатировал наличие фасцикуляций, снижение мышечного тонуса и рефлексов в нижних конечностях, вялый парез правой нижней конечности. Изменений в чувствительной сфере не выявлено.

В анамнезе у ребёнка нарушение календаря прививок в связи с отказом родителей от вакцинаций.

1. Круг дифференциально-диагностического поиска.
2. Какие дополнительные эпидемиологические данные следует выяснить?
3. Лечебно-диагностическая тактика врача и эпидемиолога.

**Приложение к учебно-методическому пособию
“Клещевой энцефалит”.**

Перечень территорий субъектов РФ, эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту в 2016 году (Приказ Федерального медико-биологического агентства от 4 апреля 2016 г. №47 "О совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого вирусного энцефалита среди населения, обслуживаемого ФМБА России").

Города: Санкт-Петербург, Севастополь.

Области: Амурская, Архангельская, Вологодская, Еврейская автономная область, Ивановская, Иркутская, Калининградская, Кемеровская, Кировская, Костромская, Курганская, Ленинградская, Московская (Дмитровский, Талдомский районы), Новгородская, Новосибирская, Нижегородская, Омская, Оренбургская, Псковская, Самарская, Саратовская, Сахалинская, Свердловская, Тверская, Томская, Тюменская, Челябинская, Ярославская.

Республики: Алтай, Башкортостан, Бурятия, Карелия, Коми, Крым, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Тыва, Удмуртская Республика, Хакасия.

Края: Алтайский, Забайкальский, Красноярский, Пермский, Приморский, Хабаровский.

Округа: Ханты-Мансийский автономный округ.

Таблица №1. Примерная схема диспансерного наблюдения реконвалесцентов клещевого энцефалита в зависимости от клинической формы и характера течения заболевания.

Мероприятия	Формы КЭ		
	Лихорадочная	Менингеальная	Очаговые формы
Длительность диспансеризации	Не менее 1 года	Не менее 3-х лет	Не менее 5 лет
Наблюдение невролога и инфекциониста	Через 1, 3, 6 12 месяцев после выписки из стационара, по показаниям - чаще	Через 1, 3, 6 месяцев после выписки из стационара, далее - 1 раз в полгода, по показаниям - чаще	Ежемесячно после выписки в течение 6 мес., далее 1 раз в полгода
Исследование уровня специфических антител (IgG, IgM) в реакции ИФА и детекция РНК методом ПЦР	Через 1, 3, 6 12 месяцев после выписки из стационара, по показаниям - чаще	Через 1, 3, 6 месяцев после выписки из стационара, далее - 1 раз в полгода, по показаниям - чаще	Через 1, 3, 6 месяцев после выписки из стационара, далее - 1 раз в полгода, по показаниям - чаще
ЭЭГ	По показаниям	В течение первого года - 1 раз в 6 мес., далее - по показаниям	Первые 3 года - каждые 6 мес., далее- 1 раз в год
МРТ головного и/или спинного мозга			При очаговых изменениях через 1-3 месяца, далее - через 6 месяцев до нормализации или стабилизации

Таблица №2. Симптомы поражения черепно-мозговых нервов, с методикой их исследования.

Методика	Основные признаки поражения
Глазодвигательный нерв (III)	
Больному предлагают смотреть прямо перед собой на молоточек или палец врача. Обращают внимание на ширину глазных щелей, их равномерность, наличие опущения век, выпячивание (экзофтальм) или западание глазного яблока (энофтальм), положение глазных яблок, форму и величину зрачков. Проверяют подвижность глазных яблок, для чего просят посмотреть вверх, кнутри и вниз.	Наблюдается птоз и небольшой экзофтальм, глазное яблоко отведено кнаружи – расходящееся косоглазие (<i>strabismus divergens</i>). Зрачок расширен (мидриаз), нарушена конвергенция, аккомодация и реакция зрачков на свет. Невозможны или ограничены движения глазных яблок вверх, кнутри и частично вниз.
Блоковый нерв (IV)	
Больного просят посмотреть прямо перед собой, а затем вниз, на пальцы врача или молоточек.	Глазное яблоко несколько повернуто кверху и кнутри (<i>strabismus convergens</i>). При взгляде вниз отмечается двоение предметов и некоторое ограничение подвижности глазного яблока.
Тройничный нерв (V)	
Больного просят открыть и закрыть рот, затем проделать несколько жевательных движений. Руки врача находятся на жевательных мышцах – определяется степень их напряжения. В норме не отмечается смещения нижней челюсти в стороны, мышцы напрягаются с обеих сторон одинаково.	При открывании рта челюсть смещается в сторону слабой мышцы, на стороне поражения жевательные мышцы напрягаются недостаточно, могут быть атрофичны.

Продолжение таблицы №2.

Методика	Основные признаки поражения
Отводящий нерв (VI)	
Больного просят посмотреть прямо перед собой, а затем кнаружи на пальцы врача или молоточек.	Глазное яблоко отведено кнутри – сходящееся косоглазие (<i>strabismus convergens</i>). Невозможно или ограничено отведение глазного яблока кнаружи. Имеется двоение предметов, усиливающееся при взгляде в сторону поражения.
Лицевой нерв (VII)	
Для проверки функций верхних мимических мышц больному предлагают: 1. поднять брови вверх. При этом складки на лбу должны быть выражены одинаково; 2. нахмурить брови (в норме брови симметрично смещаются к средней линии); 3. плотно закрыть и затем зажмурить глаза (в норме они зажмуриваются одинаково с обеих сторон). Для проверки функций нижних мимических мышц больному предлагают: 1. оскалить зубы (в норме углы рта симметричны); 2. улыбнуться и надуть щёки; движения должны быть одинаковыми с обеих сторон; 3. задуть огонь спички – при этом губы вытягиваются вперёд.	В случае вовлечения в процесс периферического нейрона развивается картина периферического паралича – на стороне поражения глаз открыт (лагофтальм), лобные складки сглажены, наморщивание лба и закрытие глаза невозможны. При оскале зубов рот смещается в здоровую сторону. Попытка закрыть глаз приводит к смещению глазного яблока вверх, радужная оболочка уходит под верхнее веко, а глазная щель остаётся открытой (<i>симптом Белла</i>). Нередко наблюдается слезотечение. Угол рта опущен. Затруднены речь и свист, жидкая пища вываливается изо рта. При поражении корково-ядерных волокон с одной стороны наблюдается картина центрального паралича мимических мышц нижней части лица – опущен угол рта и при оскале зубов рот смещается в здоровую сторону.

Продолжение таблицы №2.

Методика	Основные признаки поражения
Преддверно-улитковый нерв (VIII)	
	Наблюдается снижение слуха. Слуховые галлюцинации.
Языкоглоточный и блуждающий нервы (IX, X)	
Больному предлагают: 1. открыть рот и сказать “а”. При этом обращают внимание на сокращение мягкого нёба и расположение язычка. В норме мягкое нёбо расположено симметрично, одинаково напрягается с обеих сторон, язычок расположен по средней линии; 2. произнести вслух несколько фраз. При этом не должно быть носового оттенка голоса; 3. выпить несколько глотков воды; глотание должно быть свободным	1. На стороне поражения мягкое нёбо свисает; ограничена его подвижность при произнесении звуков, язычок отклоняется в здоровую сторону. 2. Голос имеет гнусавый носовой оттенок. 3. Снижаются или выпадают глоточный и нёбный рефлекс, несколько расстроено глотание (дисфагия).
Добавочный нерв (XI)	
Больному предлагают: 1. нагнуть голову вперёд; 2. повернуть голову в сторону; 3. пожать плечами; 4. поднять руки выше горизонтали; 5. привести лопатки к позвоночнику. В норме все движения выполняются без затруднения.	1. Наблюдается атрофия мышц шеи и надплечий, опущено плечо на стороне поражения. 2. Ограничен поворот головы в здоровую сторону. 3. Затруднено пожимание плечом. 4. Затруднено поднятие руки выше горизонтальной линии. 5. Нижний угол лопатки отходит от позвоночника.

Продолжение таблицы №2.

Методика	Основные признаки поражения
Подъязычный нерв (XII)	
Больному предлагают высунуть язык. В норме язык должен быть расположен по средней линии.	Язык при высовывании отклоняется в сторону поражения, кроме того, при периферическом параличе наблюдается атрофия соответствующей половины языка. Речь становится несколько неотчётливой, “запletaющейcя” (дизартрия).

Таблица №3. Исследование зрачковых рефлексов.

Вид исследования	Методика
Прямая реакция зрачков на свет	Больной садится напротив врача, который ладонями прикрывает его глаза, затем быстро отводит руку от одного глаза – зрачок в норме мгновенно суживается. Таким же образом исследуют реакцию другого глаза.
Содружественная реакция зрачков на свет	Один глаз больного закрывают ладонью. При быстром отведении руки от закрытого глаза зрачок суживается и в другом глазу.
Реакция зрачков на конвергенцию	При фиксации взгляда на каком-либо предмете, приближаемом постепенно к глазам, имеет место сужение зрачков. При удалении предмета зрачки расширяются. Наибольшее сужение зрачков отмечается при приближении предмета к глазам на расстояние 10-15 см.
Реакция зрачков на аккомодацию	Проверяют на одном глазу (второй закрыт). В норме отмечается сужение зрачков при рассмотрении предмета вблизи и расширение – при взгляде вдаль.

Таблица №4.

Симптомы поражения мозжечка.

Вид исследования	Методика проверки	Симптомы поражения
Поза Ромберга	Больному предлагают стоять со сдвинутыми ногами, с открытыми, затем с закрытыми глазами.	Больной шатается или падает в сторону поражённого полушария мозжечка. При поражении червя наблюдается падение в разные стороны, нередко назад. Контроль зрения мало влияет на степень атаксии.
Пальценосовая проба	Больному предлагают дотронуться указательным пальцем до кончика носа с открытыми, затем с закрытыми глазами.	На стороне поражения наблюдается промахивание: больной дотрагивается пальцем до щеки, губ; при поднесении пальца к носу наблюдается дрожание кисти и указательного пальца (интенционный тремор), характерно усиление дрожания по мере приближения пальца к носу.
Нистагм	Больного просят поочерёдно смотреть на палец врача в стороны и вверх.	Наблюдается крупно-размашистое ритмическое подёргивание глазных яблок (чаще горизонтальный нистагм). Он может усиливаться при перемене положения головы.

Таблица №5.

Симптомы (патологические рефлексy), наблюдаемые при структурном или функциональном повреждении пирамидных путей при комах и менингоэнцефалитах.

Симптом	Методика проверки
Бабинского симптом	Штриховое раздражение наружной части подошвы твёрдым предметом сопровождается либо изолированным разгибанием большого пальца исследуемой стопы, либо сочетанным разгибанием всех пальцев стопы.
Оппенгейма симптом (I)	Проведение большим пальцем по передней поверхности большеберцовой кости сверху вниз вызывает разгибание большого пальца ноги (как при симптоме Бабинского).
Гордона симптом (I)	При сдавливании (круговом) икроножной мышцы происходит рефлекторное разгибание I пальца на этой же ноге.
Россолимо симптом	Короткий удар по кончикам II-V пальцев ноги со стороны подошвы приводит к их сгибанию или веерообразному расхождению.

Таблица №6. Степень нарушения сознания по шкале Глазго.

Признак	Реакция	Баллы
Открытие глаз (Г)	самопроизвольное	4
	на словесную команду	3
	на болевое раздражение	2
	не открывает	1
Двигательная реакция (Д)	выполняет инструкции	6
	локализует боль	5
	отдёргивает конечность в ответ на боль	4
	сгибательные движения конечностей в ответ на болевое раздражение (декортикационная ригидность)	3
	разгибание конечностей в ответ на болевое раздражение (децеребрационная ригидность)	2
	отсутствует	1
Речевая реакция (Р)	осмысленный правильный ответ	5
	спутанная речь	4
	отдельные бессмысленные слова	3
	нечленораздельные звуки	2
	отсутствует	1

Оценка в баллах общего состояния **Г + Д + Р = от 3 (минимум) до 15 (максимум)**.

СОДЕРЖАНИЕ

Малярия.....	4
Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла-Цинссера.....	41
Клещевые пятнистые лихорадки.....	74
Марсельская лихорадка.....	80
Астраханская пятнистая лихорадка.....	90
Североазиатский клещевой риккетсиоз.....	99
Иксодовые клещевые боррелиозы.....	116
Клещевой энцефалит.....	141

Трансмиссивные инфекции

Учебное пособие
по курсу инфекционных болезней
для студентов медицинских вузов

Подготовка макета к публикации на ЕОП
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова:
доцент Горобченко А.Н.



Формат 60x84 1/16. Гарнитура Прагматика.
Усл. печ. л. 11,5.