АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУК И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Р. Ш. Магазов, А. П. Савельев, С. В. Чепур,
А. В. Степанов, О. П. Мисников**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА УПРАВЛЯЕМЫХ ИНФЕКЦИЙ

Под редакцией Р. Ш. Магазова

Уфа
Гилем
2017

УДК 614.4
ББК 51.9
Э71

Издание осуществлено при содействии
Фонда поддержки научных исследований АН РБ

Рецензенты:
Ю. В. Лобзин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
А. Р. Мавзютов, доктор медицинских наук, профессор

Магазов, Р. Ш., Савельев, А. П., Чепур, С. В., Степанов, А. В., Мисников, О. П.

Э71 Эпидемиология и профилактика управляемых инфекций / под ред. Р. Ш. Магазова. – Уфа : Башк. энцикл., 2017. – 688 с.

ISBN 978-5-88185-388-4

В монографии обобщены современные теоретические, экспериментальные и клинико-иммунологические исследования, опубликованные в научной литературе и полученные научными коллективами Академии наук Республики Башкортостан и Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации.

Для врачей-эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов, организаторов здравоохранения и научных сотрудников.

УДК 614.4
ББК 51.9

© Магазов Р. Ш., Савельев А. П.,
Чепур С. В., Степанов А. В.,
Мисников О. П., 2017

ISBN 978-5-88185-388-4

© «Башкирская энциклопедия», 2017

Перечень сокращений, условных обозначений, символов, единиц и терминов

АМЧ – абсолютное количество макрофагов
АТ – антитела
БЗ – биологическая защита
БПА – биологический поражающий агент
БТ – ботулинический токсин
БТВ – вакцина брюшнотифозная
ВГА – вирус гепатита А
ВГВ – вирус гепатита В
ВГС – вирус гепатита С
ВГЕ – вирус гепатита Е
ВЖЛ – возбудитель желтой лихорадки
ВсЭЛ – вирус восточного энцефалита лошадей
ВЭЛ – вирус энцефалита лошадей
ГО – генетическое оружие
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
Иг – иммуноглобулин
ИЛП – иммунобиологический лекарственный препарат
ИФА – иммунофлюоресцентный анализ
КЭ – клещевой энцефалит
ЛФ – летальный фактор
МСЗ – медицинские средства защиты
ОИЗ – опасное инфекционное заболевание
ОК – оспа кроликов
ОПН – острая почечная недостаточность
ООИ – особо опасная инфекция
ОНД – оружие нелетального действия
ПА – протективный антиген

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ • БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

ПДК	–	предельно допустимая концентрация
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РИФ	–	реакция иммунофлуоресцентная
СИП	–	средство иммунопрофилактики
СТВ	–	вакцина сыпнотифозная
ТА	–	тетраанатоксин адсорбированный очищенный жидкий
ТЭОВак	–	вакцина оспенная эмбриональная живая (таблетки)
ФИ	–	фагоцитарный индекс
ФЧ	–	фагоцитарное число
ХВ	–	вакцина холерная
ЦИК	–	циркулирующие иммунные комплексы
ЭП	–	экстренная профилактика
BoNT/A-E	–	ботулинические нейротоксины типов A-E
CBR	–	химические, биологические, радиологические компоненты
CDC	–	Центр по контролю за заболеваниями (США)
CDV	–	цидофовир
ChiSys	–	хитозан
CpG	–	немитилированная последовательность ДНК
CMRI	–	фаза 1 хлороформ-метилированного остатка
ctxB	–	B-субъединица холерного токсина
Dstl	–	Научно-исследовательские учреждения в области биологической защиты и технологические лаборатории (Великобритания)
pAbs	–	поликлональные антитела
pcDNASHc	–	плазмидная ДНК вакцина
PPMO	–	пептид-конъюгированный фосфородиамидный морфолиновый одигомер
pSCARSHc	–	плазмидная ДНК реплицированная вакцина
rhAPC	–	рекомбинантный активированный протеин С

rPA – рекомбинантный протективный антиген
rRV – РТА вакцина
RTA – А-цепь рицинового токсина
SIN – Синдбис
scFv – одноцепочечный Fv
siRNAs – короткоинтерферирующая РНКs
SFV – вирус Леса Семлики
TMP-SMX – триметоприм сульфаметоксазол
VEEV – вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей
WEEV – вирус западного энцефалита лошадей
WHO – Всемирная организация здравоохранения
F1 – 1 фракция капсульного антигена
flaA–E – флагелин типов A-E
G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HE-BAT – гептавалентный ботулинический антитоксин
IFN – интерферон
IL – интерлейкин
IL-1 – интерлейкин-1
IL-2 – интерлейкин-2
LC – легкая цепь
LT – термолабильный энтеротоксин
mAbs – моноклональные антитела
NE – нетоксичный слизистый адъювант

БАШКОРТОСТАН ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ • БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

ВВЕДЕНИЕ

В мире XXI век характеризуется бурным развитием цивилизации, науки, техники, технологий, в частности в медицине (в том числе в сфере диагностики, эпидемиологии и профилактики инфекционных заболеваний). В то же время продолжаются социальные потрясения, среди которых к наиболее значимым относятся локальные войны и вооруженные конфликты, техногенные аварии и катастрофы, а также ухудшение социально-экономической обстановки в ряде регионов мира, особенно на Ближнем и Среднем Востоке, в странах Африканского континента и др. Характерны также массовые миграционные процессы, урбанизация, развитие международных связей, торговли, транспортной инфраструктуры, что в конечном итоге оказывает непосредственное влияние на развитие эпидемического процесса различных инфекционных заболеваний.

На земном шаре инфекционная патология занимает центральное место как по уровню заболеваемости, так и по величине негативного воздействия на здоровье людей. Циркулирующие в природе естественным путем возбудители инфекционных болезней вызывают тяжелые в клиническом отношении заболевания, утрату, зачастую на длительный срок, трудоспособности и связанные с этим экономические потери общества.

На всех континентах Земного шара и практически во всех сопредельных с Российской Федерацией странах сохраняется эпидемически неблагополучная ситуация в отношении многих опасных и особо опасных инфекционных заболеваний. Наряду с этим возбудители ряда высокопатогенных инфекций представляют реальную угрозу преднамеренного распространения с целью нанесения людям морального и материального ущерба, дестабилизации общественного порядка.

Не являются исключением и так называемые управляемые инфекции – заболевания, которые можно ликвидировать или ограничить их распространение с помощью иммунобиологических лекарственных препаратов. К настоящему времени достигнуты впечатляющие успехи в предупреждении возникновения и распространения, а также в лик-

видации упомянутой группы инфекций. Подавляющая часть вакцин, используемых в настоящее время, разработана и внедрена в практику в XX в. Если до начала XX в. было создано всего 5 вакцин (против натуральной оспы, бешенства, брюшного тифа, холеры, чумы), то в течение XX в. (в основном, во второй половине) – около 40.

Общепризнано, что в XXI в. вакцинопрофилактика продолжает играть все более возрастающую роль в защите мирового сообщества от инфекционных заболеваний, в том числе и управляемых инфекций. Многоплановое значение вакцинопрофилактики для общества заключается в предупреждении возникновения, распространения и в ликвидации управляемых инфекций, снижении смертности от них, предупреждении инвалидности, укреплении здоровья, увеличении продолжительности жизни, повышении экономических показателей.

Несмотря на победу над многими инфекциями, проблема борьбы с инфекционной патологией остается актуальной задачей. Биологическая опасность, связанная с появлением новых и возвратом патогенов из числа «побежденных», обусловливает необходимость разработки новых и совершенствования старых средств и способов профилактики и методов проведения противоэпидемических мероприятий.

Наличие внешних рисков и угроз биологической безопасности определяют актуальность развития научного направления по изучению закономерностей возникновения, распространения и ликвидации эпидемического процесса инфекционных болезней различной этиологии, возбудители которых объединены в группу управляемых инфекций.

Используя в нашей работе этот общепринятый в литературе термин, мы исходили, прежде всего, из того, что в арсенале органов здравоохранения существуют эффективные средства лекарственного (иммунобиологические лекарственные препараты, антибиотики, химиопрепараты) воздействия на эпидемический процесс, позволяющий не только предупредить, но и привести к ликвидации ряда опасных инфекционных болезней.

В настоящей работе сделана попытка обобщить современные данные о путях лекарственной (медикаментозной) профилактики актуальных инфекционных заболеваний с помощью иммунобиологических лекарственных препаратов и химиотерапевтических

лекарственных средств. При этом достаточно компактно представлены сведения по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике и диагностике актуальных инфекционных болезней, возбудители которых относятся к классам антропонозов и зоонозов (зооантропонозов).

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней представлена в виде двух разделов: плановых прививок и прививок по эпидемическим показаниям.

Как известно, плановая вакцинопрофилактика проводится согласно Национальному календарю профилактических прививок (приложение № 1) во всех без исключения регионах страны.

Вакцинопрофилактика по эпидемическим показаниям (приложение № 2) проводится населению, проживающему на территориях с высоким риском заражения характерной для данного региона болезнью (в основном, природно-очаговой этиологии), а также контактным в очагах инфекций, убывающим или вновь прибывшим из других регионов, и лицам с высоким риском инфицирования.

Плановая вакцинация населения в рамках Национального календаря профилактических прививок и иммунизация по эпидемическим показаниям являются эффективными средствами контроля и управления эпидемическим процессом инфекций. Вакцинация предотвращает возникновение и распространение этих заболеваний и спасает жизни многих людей.

Вместе с тем в ряде стран управляемые инфекции до сих пор продолжают уносить жизни людей. Так, в 2002 г. более 2 млн человек погибло от заболеваний, предупреждаемых с помощью широко используемых вакцин. В допрививочный период до 20% смертельных исходов у детей в возрасте до 5 лет и у взрослых старше 40 лет были связаны с дифтерией. Только в XX в. в странах Америки, Азии и Африки от управляемых инфекций умерло около 500 млн человек. До введения иммунизации против кори от этого инфекционного заболевания в мире ежегодно умирало до 1 млн детей. В XVIII в. среди причин смерти в Европе 20 % приходилось на натуральную оспу. Ежегодно в мире регистрируют до 2,5 млн врожденных уродств, связанных с перенесенной матерью краснухой.

В Европейском регионе отмечаются самые низкие показатели заболеваемости управляемыми инфекциями: вероятность умереть от этих заболеваний в 10 раз меньше, чем в развивающихся странах. Несмотря на это, в Европейском регионе от управляемых инфекций

ежегодно умирает около 32 тыс. детей младшего возраста. В 2003 г. от кори погибло около 5 тыс. детей.

Прекращение иммунизации или недостаточный охват населения профилактическими прививками приводит к тому, что возобновляется или активизируется эпидемический процесс управляемых инфекций – появляются заболевания, ранее не выявлявшиеся или регистрируемые на спорадическом уровне, возникают эпидемические вспышки управляемых инфекций (вакцинозависимость общества). Так, в Европе в результате отказа от вакцинации против коклюша был отмечен значительный рост заболеваемости этим инфекционным заболеванием. При этом потребовалась госпитализация 75% детей раннего возраста, что привело к существенным финансовым затратам. Больше 35 тыс. человек заболели коклюшем в Японии в 1970-х гг. и около 1 тыс. человек заболели корью на Гаити в 2000 г. в результате прекращения иммунизации против этих инфекционных заболеваний. Отмечены эпидемические вспышки кори в Американском регионе в 1990 г. (больше 250 тыс. больных, около 10 тыс. летальных исходов), в странах Центральной и Западной Европы в 2002–2004 гг. (больше 100 тыс. больных).

Неблагоприятной тенденцией является также возрастающая (в связи с широким международным общением) угроза завоза инфекционных заболеваний из эндемичных стран (территорий) в государства, свободные от них (например, завоз дикого полиовируса, вируса кори и др.). Финансовые затраты на организацию и проведение иммунизации населения значительно меньше экономического ущерба от управляемых инфекций (экономическая эффективность вакцинопрофилактики).

Наконец, еще одной неблагоприятной тенденцией в области возрастающей опасности эпидемиологического неблагополучия по управляемым инфекциям является возрастающая угроза биотеррористических атак с применением в качестве поражающего фактора возбудителей, в том числе упомянутых инфекций. При этом, как правило, используются высокопатогенные и высоковирулентные штаммы микроорганизмов, а также имеет место фактор внезапности.

Все вышеизложенное свидетельствует о неослабевающей актуальности управляемых инфекций для современной эпидемиологии и вакцинологии. При этом важнейшая роль отводится не только организационно-методическим вопросам, но и совершенствованию самих средств иммунопрофилактики.

В последние годы активно разрабатывают и внедряют следующие комбинированные вакцины, содержащие антигены нескольких возбудителей: вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка; кори, краснухи и ЭП (тривакцины); против дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита (тетравакцины); против дифтерии, коклюша, столбняка, Hib-инфекции и гепатита В (пентавакцины); против дифтерии, коклюша, столбняка, Hib-инфекции, гепатита В и полиомиелита (секставакцины). Разрабатываются вакцины против семи инфекционных агентов и более.

В России в настоящее время зарегистрированы и разрешены к применению 18 комбинированных вакцин. Преимущества комбинированных вакцин заключаются в сокращении числа инъекций при введении препаратов; уменьшении стрессовой нагрузки на детей и нагрузки на медицинский персонал, связанной с вызовом на иммунизацию; в сокращении необходимого количества посещений пациентами лечебно-профилактических учреждений, а также в уменьшении финансовых затрат на приобретение расходных материалов для иммунизации (шприцы, спирт, вата и др.) и на обеззараживание медицинских отходов, образующихся при иммунизации моновакцинами.

Достижения в сфере разработки вакцин позволяют прогнозировать расширение перечня управляемых инфекций до 27 в развитых и до 37 в развивающихся странах (в том числе паразитарных заболеваний). В перспективе – создание вакцин против респираторно-синтициального вируса, гепатита С, ВИЧ-инфекции, болезни Лайма, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, вируса простого герпеса, вирусов парагриппа, аденовирусов, малярии, шистоеомоза, лихорадки Денге. Также разрабатывают вакцины для перорального применения.

Несмотря на явные успехи вакцинопрофилактики управляемых инфекций, угроза возникновения эпидемических вспышек этих инфекций сохраняется. В результате внедрения программ иммунизации большинство населения развитых стран никогда не испытывало на себе неблагоприятных последствий таких вспышек. В связи с этим появилось чувство самоуспокоенности; многие люди полагают, что, поскольку некоторые заболевания ликвидированы или встречаются редко, они уже не представляют угрозы для их здоровья и что вакцинопрофилактика более опасна, чем само инфекционное заболевание.

Такое положение может привести к снижению уровня охвата населения вакцинопрофилактикой и, как следствие этого, к возникновению и распространению управляемых инфекционных заболеваний.

Авторы считают, что систематизированное изложение данных об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, основных клинических проявлениях и диагностических подходах к выявлению управляемых инфекций, этапах развития средств вакцинопрофилактики управляемых инфекций, а также средствах экстренной профилактики, способных в эпидемически неблагоприятных ситуациях повысить эффективность вакцинопрофилактики и тем самым снизить эпидемиологическую напряженность, явится основой для дальнейших теоретических изысканий и практических мероприятий в борьбе с этой категорией инфекций, в особенности при их возникновении вследствие биотеррористической атаки.

В течение многих лет научные коллективы Академии наук Республики Башкортостан и Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ уделяют внимание развитию направлений по изучению эпидемиологии наиболее распространенных и актуальных инфекционных болезней и разработке способов профилактики и борьбы с ними.

В современной литературе эти вопросы отражены в многочисленных публикациях, однако единого взгляда на эту проблему не выработано. Разобщенные литературные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинике и диагностике наиболее актуальных возбудителей, относящихся к классам антропонозов и зоонозов (зооантропонозов), нуждаются в дальнейшем изучении. В связи с этим нами предпринята попытка обобщения современных литературных сведений и материалов собственных исследований по некоторым из перечисленных вопросов.

Таким образом, целью работы явилось рассмотрение актуальных проблем, касающихся современного состояния эпидемиологических аспектов управляемых инфекций, в том числе средств и методов их иммуно- и экстренной профилактики.

Авторы благодарят академика РАН Ю.В. Лобзина и доктора медицинских наук, профессора А.Р. Мавзютова, а также О.В. Чубаря, А.А. Кузьмина и Н.Н. Степанова за неоценимую помощь на завершающем этапе работы над книгой.

Глава 1

АНТРОПОНОЗЫ. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ

При изучении закономерностей возникновения, распространения и прекращения эпидемического процесса при любых инфекциях важно проведение дифференцировки их в зависимости от специфики резервуаров возбудителей этих болезней.

В нашей работе акцент сделан на двух основных группах инфекционных болезней, относящихся к антропонозам и зоонозам.

Как известно, в группу антропонозов включены инфекции, резервуаром возбудителей которых является только организм человека.

По таксономическому фактору они подразделяются на бактериальные, риккетсиозные и вирусные инфекции.

1.1. Бактериальные и риккетсиозные инфекции

В группу бактериальных и риккетсиозных инфекций включены брюшной тиф, дизентерия (шигеллез), дифтерия, инфекция гемофильная, менингококковая и пневмококковая, коклюш, сыпной тиф, туберкулез и холера. Этот выбор обоснован тем, что против этих инфекций в нашей стране и за рубежом имеются достаточно эффективные иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП).

1.1.1. Брюшной тиф

Брюшной тиф (Typhus abdominalis) – острая циклически протекающая кишечная антропонозная инфекция, вызываемая бактериями Salmonella typhi (Salmonella enterica серотип typhi) с алиментарным путем передачи, характеризующаяся лихорадкой, явлениями

общей интоксикации с развитием тифозного статуса, розеолезными высыпаниями на коже, гепато- и спленомегалией и специфическими морфологическими изменениями лимфатического аппарата нижнего отдела тонкой кишки. Название болезни введено Гиппократом и происходит от греческого слова typhos (туман, спутанное сознание). Этим термином называли все заболевания, сопровождающиеся лихорадкой и периодическими потерями сознания [1, 2].

Брюшной тиф выделен в самостоятельную нозологическую форму около 200 лет назад. Подробное описание клинической картины брюшного тифа сделано И.И. Пятницким (1804), Ж. Бретано (1820–1829), Ф.С. Кияковским (1857), а также С.П. Боткиным, который описал тип волнообразной температурной кривой, свойственной брюшному тифу (1868). Большой вклад в изучение брюшного тифа внесли русские ученые – Г.А. Ивашенцев, Г.Ф. Вогралик, Н.И. Рагозин, Г.П. Руднев, А.Ф. Билибин, К.В. Бунин и др. [3, 4].

В 1896 г. М. Грубер открыл феномен агглютинации брюшнотифозных бактерий с помощью специфических сывороток, а несколько позже Ф. Видаль применил это открытие для разработки реакции агглютинации (РА) в диагностических целях (реакция Видаля).

Вакцинотерапия и иммунохимиотерапия брюшного тифа была обоснована работами П.А. Алисова и К.В. Бунина [5].

Этиология брюшного тифа. Возбудитель брюшного тифа (S. typhi) относится к семейству Enterobacteriaceae, роду Salmonella, виду Salmonella enterica. Также этот вид включает такие серовары (подвиды) как Salmonella typhi murium, derby, paratyphi A и B. Возбудителем брюшного тифа является Salmonella typhi. Т. Брович (1874), Н.И. Соколов (1876) и К. Эберт (1880) обнаружили брюшнотифозную палочку в пейеровых бляшках кишечника, селезенке и мезентериальных лимфатических узлах умерших людей. Чистую культуру бактерий выделил Г. Гафки (1884). Это грамотрицательные подвижные палочки (бациллы) с перитрихиально расположенными жгутиками, спор и капсул не образуют, лучше растут на питательных средах, содержащих желчь [7, 8, 9].

Возбудитель брюшного тифа (S. typhi) относится к семейству Enterobacteriaceae, роду Salmonella, виду Salmonella enterica, подвиду enterica, serovar typhi и морфологически не отличается от других сальмонелл. Это грамотрицательная подвижная палочка с перитрихиально расположенными жгутиками, спор и капсул не образует,

хорошо растет на обычных питательных средах. Биохимически отличается от других сальмонелл ферментацией глюкозы без образования газа и замедленным выделением сероводорода. Сальмонеллы брюшного тифа имеют сложную антигенную структуру. Различные серовары содержат характерный набор антигенных факторов. У S. typhi выделяют соматический (термостабильный) О-антиген, который представлен липосахаридным, устойчивым к действию высоких температур комплексом; жгутиковый (термолабильный) Н-антиген, быстро разрушающийся под действием высоких температур, и термолабильный соматический (антиген вирулентности) Vi-антиген. В зависимости от количества и расположения Vi-антигена различают 3 варианта культур: 1) V-форма содержит Vi-антиген, покрывающий О-комплекс, колонии таких культур непрозрачны и не агглютинируются О-сывороткой; 2) W-форма не содержит Vi-антигена, колонии прозрачны, культура хорошо агглютинируется О-сывороткой; 3) VW-форма имеет гнездное расположение Vi-антигена и агглютинируется О- и Vi-сыворотками [10, 11].

Возбудители брюшного тифа по чувствительности к типовым бактериофагам подразделяются на 78 стабильных фаговаров. Фаготипирование представляет удобную метку для установления эпидемиологической связи между заболеваниями и выявлением источника инфекции. Брюшнотифозные бактерии способны к L-трансформации, что, возможно, является результатом эволюционного приспособления возбудителя к выживанию в условиях иммунного организма.

Брюшнотифозная палочка лизируется специфическими Vi-фагами, число которых может превышать 100 [1]. Функциональное предназначение перечисленных антигенов разное. Так, О-антиген обусловливает жизнеспособность возбудителя при неблагоприятных условиях, Н-антиген – определяет подвижность бактерий, а Vi-антиген является специфическим антигеном вирулентности.

Бактерии брюшного тифа способны к L-трансформации, то есть могут переходить в хроническую форму и становятся устойчивыми к действию антибактериальных препаратов. При этом процессе бактерии как бы засыпают, но сохраняют свои патогенные свойства. Через некоторое время, когда иммунные силы человека снижаются, они вновь активируются. Это позволяет возбудителю длительно циркулировать, поддерживая эпидемическое распространение [6].

В отличие от ряда других бацилл этот возбудитель спор и капсул не образует, но он умеренно устойчив во внешней среде. Гибель наступает при высоких температурах (кипячение, автоклавирование и т.д.) 60 °С – 30 мин, при кипячении гибель наступает мгновенно – в почве и воде могут сохраняться до 1–5 мес., в испражнениях – до 25 дней, на белье – до 2 нед., на пищевых продуктах – от нескольких дней до недель. Несколько дольше сохраняются в молоке, мясном фарше, овощных салатах, где при температуре выше 18 °С способны размножаться. Низкие температуры для него не губительны. Под воздействием 3%-ного раствора хлорамина, 5%-ного раствора карболовой кислоты, сулемы (1:1000), 96%-ного этилового спирта они гибнут через несколько минут [4].

Патогенез брюшного тифа. Патогенность тифозных сальмонелл обусловлена их антигенной структурой и эндотоксином. Самыми главными из них являются поверхностный антиген вирулентности (Vi-антиген) и липосахаридный белковый комплекс клеточной стенки (эндотоксин). Если первый обусловливает способность возбудителя поражать органы и ткани, а также интенсивность иммунного ответа, то второй включается при разрушении сальмонелл иммунными клетками с мощным выбросом их токсических компонентов. Особенности антигена вирулентности возбудителей брюшного тифа таковы, что позволяют изменять ему свои антигенные свойства, переходя в разные формы, в том числе L-формы [9].

Бактерии не образуют экзотоксинов. При разрушении микроорганизмов высвобождается эндотоксин, играющий основную роль в патогенезе заболевания. В определенной степени патогенность брюшнотифозных бактерий также определяют «ферменты агрессии» – гиалуронидаза, фибринолизин, лецитиназа, гемолизин, каталаза и др. [7, 11].

Циркулирующий в крови эндотоксин вызывает интоксикацию организма различной интенсивности и оказывает выраженное нейротропное действие с токсическим поражением нервных центров и развитием в них процессов торможения.

Эффектами эндотоксина сальмонелл являются:

– нейротоксическое действие с поражением центральной нервной системы и развитием токсической энцефалопатии; поражение нервных окончаний и вегетативных ганглий, что приводит к развитию язв на слизистой кишечника;

– кардиотоксическое действие, которое проявляется в дистрофических изменениях сердца, что в конечном итоге приводит к развитию токсического миокардита;

– нарушение тонуса периферических сосудов, приводящее к падению артериального давления и развитию коллапса; развитие инфекционно-токсического шока, что сопровождается нарушением водно-электролитного баланса;

– поражение почек и развитие синдрома «шоковая почка» [6].

Для патогенеза брюшного тифа характерны цикличность и развитие определенных патофизиологических и морфологических изменений. Заражение происходит через рот, и первичным местом локализации возбудителей оказывается пищеварительный тракт. Особо следует отметить, что заражение не всегда влечет за собой развитие болезни. Возбудитель может погибнуть в желудке под влиянием бактерицидных свойств желудочного сока и даже в лимфоидных образованиях тонкой кишки. Для возникновения заболевания необходимо попадание в желудочно-кишечный тракт определенной инфицирующей дозы микробов-возбудителей. В исследованиях на добровольцах установлено, что она составляет от 10 млн до 1 млрд микробных клеток [10].

Преодолев желудочный барьер, возбудитель попадает в тонкую кишку, где происходят его размножение, фиксация солитарными и групповыми лимфоидными фолликулами с дальнейшим накоплением возбудителя, который по лимфатическим сосудам проникает в мезентериальные лимфатические узлы. Эти процессы сопровождаются воспалением лимфоидных элементов тонкой, а нередко и проксимального отдела толстой кишки, лимфангитом и мезаденитом. Они развиваются в течение инкубационного периода, в конце которого возбудитель прорывается в кровяное русло и развивается бактериемия, которая с каждым днем становится интенсивнее. Под влиянием бактерицидных систем крови возбудитель лизируется, высвобождаются ЛПС и развивается интоксикационный синдром, который проявляется лихорадкой, поражением ЦНС в виде адинамии, заторможенности, нарушений сна, поражением вегетативной нервной системы, характеризующимся бледностью кожных покровов, уменьшением частоты сердечных сокращений, парезом кишечника и задержкой стула. Этот период примерно соответствует первым 5–7 дням болезни. Воспаление лимфоидных элементов кишки достигает максимума и характеризуется как мозговидное набухание.

Бактериемию сопровождает обсеменение внутренних органов, прежде всего печени, селезенки, почек, костного мозга, в них формируются специфические воспалительные гранулемы. Этот процесс сопровождается нарастанием интоксикации и появлением новых симптомов: гепатоспленомегалией, усилением нейротоксикоза, характерными изменениями картины крови. Одновременно происходят стимуляция фагоцитоза, синтез бактерицидных антител, специфическая сенсибилизация организма, резко возрастает выделение возбудителя в окружающую среду через желчь и мочевыделительную систему. Сенсибилизация проявляется появлением сыпи, элементы которой – очаг гиперергического воспаления в месте скопления возбудителя в сосудах кожи. Повторное проникновение возбудителя в кишечник вызывает местную анафилактическую реакцию в виде некроза лимфоидных образований.

На 3 нед. отмечают тенденцию к снижению интенсивности бактериемии. Органные поражения сохраняются. В кишечнике происходит отторжение некротических масс, и формируются язвы, с наличием которых связаны типичные осложнения брюшного тифа – перфорация язв с развитием перитонита и кишечное кровотечение. Следует подчеркнуть, что в развитии кровотечений существенную роль играют нарушения в системе гемостаза.

На 4 нед. резко снижается интенсивность бактериемии, активируется фагоцитоз, регрессируют гранулемы в органах, уменьшается интоксикация, снижается температура тела. Происходит очищение язв в кишечнике и начинается их рубцевание, острая фаза болезни завершается. Однако в силу несовершенства фагоцитоза возбудитель может сохраняться в клетках системы моноцитарных фагоцитов, что при недостаточном уровне иммунитета приводит к обострениям и рецидивам болезни, а при наличии иммунологической недостаточности – к хроническому носительству, которое при брюшном тифе рассматривают как форму инфекционного процесса. При этом из первичных очагов в системе моноцитарных фагоцитов возбудитель проникает в кровь, а затем в желчь и мочевыделительную систему с формированием вторичных очагов. В этих случаях возможны хронический холецистит, пиелит.

Морфологически процесс проходит ряд последовательных стадий и определяется временными рамками. На первой неделе болезни наблюдают «набухание» лимфатических образований в тонкой

кишке, на разрезе они серо-красного цвета и внешне напоминают вещество головного мозга («мозговидное набухание»). На 2 нед. развиваются некротические поражения, начинающиеся в центральных частях набухших лимфоидных образований (стадия некроза). В некоторых случаях некроз распространяется на всю толщину кишечной стенки. На 3 нед. начинается отторжение некротизированных элементов лимфоидной ткани с образованием язв. К 4 нед. происходит отторжение некротических масс из язв, приводящее к формированию так называемых чистых язв. В дальнейшем язвы заживают без образования рубцов.

На фоне формирующихся иммунных реакций происходит выделение возбудителя из организма больного с испражнениями уже в начальной стадии заболевания, достигая своего максимума со 2 нед. болезни. Выделение микроорганизма может продолжаться и после окончания клинических проявлений заболевания. В 3–5% случаев формируется так называемое хроническое носительство брюшнотифозной палочки, способное длиться от нескольких месяцев до десятков лет, даже пожизненно. Патогенез бактерионосительства сложен. Существует мнение, что хроническое носительство представляет собой хроническую брюшнотифозную инфекцию. Считают, что важные факторы развития бактерионосительства – фенотипические особенности иммунной системы, а также образование брюшнотифозной палочкой L-форм.

Иммунитет при брюшном тифе длительный, но бывают повторные случаи заболевания через 20–30 лет. В связи с применением антибиотикотерапии и недостаточной прочностью иммунитета повторные случаи заболевания возникают в более ранние сроки [8, 12].

Эпидемиология брюшного тифа. Брюшной тиф относится к группе кишечных инфекций и типичным антропонозам. Заболевание распространено повсеместно, без территориальных, возрастных и половых ограничений. Характерна летне-осенняя сезонность, так как именно в этот период создаются благоприятные условия для фекально-орального механизма передачи.

Единственным источником и резервуаром инфекции является больной человек или носитель (транзиторный, острый или хронический). Наибольшее выделение возбудителя с фекалиями наблюдается в течение 1–5 нед. заболевания с максимумом на 3 нед., с мочой – в течение 2–4 нед. Реконвалесценты нередко выделяют возбудителя

во внешнюю среду в течение 14 дней (транзиторное носительство), у 10% переболевших этот процесс продолжается до 3 мес. (острое носительство), а у 3–5% формируется хроническое кишечное или реже – мочевое бактериовыделение, в редких случаях продолжающееся в течение ряда лет. Наиболее опасны в эпидемиологическом отношении мочевые носители в связи с массивностью бактериовыделения. Перемежающийся характер выделения возбудителя брюшного тифа у хронических носителей затрудняет выделение и повышает их эпидемиологическую опасность. Эпидемиологическая опасность хронического носителя определяется его профессией и зависит от соблюдения им правил личной гигиены. Особую опасность представляют носители, имеющие доступ к приготовлению, хранению и реализации пищевых продуктов.

Представляют также опасность лица с легкими и атипичными формами болезни, так как они не всегда своевременно изолируются, посещают общественные места, продолжают выполнять служебные обязанности, в том числе на объектах питания и водоснабжения [2, 12].

Болезнь имеет убиквитарное распространение, однако заболеваемость преобладает на территориях с неблагополучными водоснабжением и канализацией. При водных вспышках чаще поражаются подростки и взрослые, при молочных – дети младшего возраста. Характерна летне-осенняя сезонность. Индекс контагиозности составляет 0,4. Наиболее часто заболевают люди в возрасте от 15 до 40 лет.

Для брюшного тифа характерен фекально-оральный механизм передачи возбудителя, который может осуществляться водным, пищевым (при употреблении молочных продуктов) и контактно-бытовым путем. Контактно-бытовой путь передачи S. typhi наблюдается редко, преимущественно среди детей. Водные вспышки возникают при загрязнении водоисточников сточными водами, технической неисправности водопроводной, канализационной систем и сооружений, а также вследствие нарушения режима очистки воды. Водные эпидемии нарастают бурно, но быстро завершаются, когда прекращают пользоваться зараженным источником воды. Если эпидемии связаны с употреблением воды из загрязненного колодца, заболевания носят обычно очаговый характер.

Из пищевых продуктов наиболее опасны молоко и молочные изделия, кремы, салаты, холодные мясные закуски и другие продукты,

служащие благоприятной средой для сохранения и размножения бактерий. Иногда заражение может произойти и через овощи, особенно при их поливе сточными водами или удобрении фекалиями. Бытовой путь передачи возможен при низкой культуре бактерионосителей или больных со стертой формой болезни. При этом происходит заражение окружающих предметов, а в последующем – заражение пищи. Опасность пищевых заражений состоит в том, что в некоторых продуктах (молоко) сальмонеллы брюшного тифа могут сохраняться и даже размножаться. Риск возникновения заболевания в этих случаях увеличивается вследствие большой инфицирующей дозы возбудителя [3].

Восприимчивость людей к брюшному тифу различна, несмотря на то, что возбудитель обладает облигатной патогенностью и эволюционно приспособился к паразитированию в организме человека. Невосприимчивость обычно обусловлена наличием специфического иммунитета в результате перенесенного заболевания, бытовой иммунизации или вакцинации. При массовом заражении в эпидемических очагах может заболеть до 40–50% людей.

Заболевание встречается во всех климатических зонах и частях света. Однако в большей степени оно распространено в странах с жарким климатом и низким уровнем санитарно-коммунального обустройства населения. В связи с глобальным распространением брюшной тиф представляет одну из наиболее актуальных проблем практической и теоретической медицины. По данным ВОЗ, нет ни одной страны, где не были отмечены случаи заболевания [4].

Ежегодно в мире регистрируют около 20 млн случаев брюшного тифа и около 800 тыс. летальных исходов. Особенно крупные эпидемии наблюдают в странах Азии, Африки и Южной Америки. Брюшной тиф относится к заболеваниям, уровень распространенности которых во многом зависит от социально-экономических условий. Так, в прошлом вспышки этой болезни приходились на период войн, экономического кризиса и других социальных бедствий. С учетом статистических данных ВОЗ, все страны мира в зависимости от распространенности брюшного тифа условно делятся на несколько групп. В первую группу входит Канада, Бельгия, Швеция и другие страны с высоким уровнем экономического развития. В этих регионах на 100 тыс. человек приходится не больше 1 ежегодного случая этой инфекции. К последней группе относятся такие страны

как Чили, Колумбия, Перу. Ежегодно в этих странах регистрируется более 30 случаев заболевания на 100 тыс. человек. На территории Российской Федерации с 2007 г. число случаев брюшного тифа значительно уменьшилось. Если с 2003 по 2006 год ежегодное количество пациентов варьировало от 150 до 180, то с 2007 по 2013 год этот показатель не превышал 80 человек. В 2014 г. было зарегистрировано 14 больных (13 взрослых и 1 ребенок).

После перенесенного заболевания брюшным тифом вырабатывается стойкий, обычно пожизненный иммунитет, однако в последние годы в связи с антибиотикотерапией больных и ее иммунодепрессивным действием, по-видимому, напряженность и длительность приобретенного иммунитета стали меньше, вследствие чего, как уже отмечалось, увеличилась частота повторных заболеваний брюшным тифом.

Защитные реакции организма при брюшном тифе развиваются с начала возникновения инфекционного процесса. Уже на 4–5 день болезни в крови можно обнаружить специфические антитела, относящиеся к IgM. Ко 2–3 нед. заболевания специфический иммуногенез достигает наивысшего развития (преобладают О-антитела IgM). В это же время появляются IgG-антитела, титр которых в последующем нарастает, а антител IgM – снижается. Формирование клеточного иммунитета индуцируется антигенами сальмонелл тифа в меньшей степени, нежели гуморального, что является следствием глубокого дефицита общего пула Т-клеток и Т-хелперов, а также умеренного снижения Т-супрессоров. Постинфекционный иммунитет при брюшном тифе является строго специфичным и может длительно сохраняться (15–20 лет). Однако в настоящее время имеются наблюдения повторных заболеваний брюшным тифом через сравнительно короткие промежутки времени (1,5–2 года).

По чувствительности к типовым бактериофагам выделяют более 100 стабильных фаговаров. Определение фаговара возбудителя – удобный маркер для выявления эпидемиологических связей между отдельными заболеваниями, выяснения источника и путей передачи возбудителя. Если в 1993–1995 гг. доминировали фаговары А, К1, В2, то в 1997 г. преобладал фаговар 28, появились фаговары F4 и 45. Установлено наличие антибиотикорезистентных штаммов возбудителя, способных вызывать крупные вспышки заболевания.

Восприимчивость к болезни высокая, перенесенное заболевание оставляет стойкий пожизненный иммунитет. Повторные заболевания

крайне редки. Заболеваемость жителей, проживающих в сельских районах, выше, чем жителей городов, что связано главным образом с наличием условий для заражения населения. Один из важных факторов – купание в водоемах, загрязненных хозяйственно-фекальными стоками. В связи с этим самым «угрожаемым» возрастом становится младший и средний школьный. В крупных благоустроенных городах брюшной тиф стал исключительно болезнью взрослых. Внутрибольничное распространение инфекции характерно для психоневрологических стационаров.

Клиника брюшного тифа. Клиническая классификация брюшного тифа подразумевает разделение его в зависимости от клинических форм – типичная, атипичная (абортивная, стертая); степени тяжести – легкая, среднетяжелая, тяжелая; характера течения – циклическое, рецидивирующее; наличия осложнений – неосложненный, осложненный.

Инкубационный период брюшного тифа в среднем составляет 10–14 дней, но может колебаться в пределах 3–50 дней. Начало заболевания чаще постепенное, но может быть и острым. Постепенно развивающийся брюшной тиф проявляется медленным подъемом температуры тела, достигающих значений до 39–40 °С и более к 4–6 дню. Лихорадка сопровождается нарастающей интоксикацией (слабость, разбитость, головная и мышечная боль, заторможенность, брадикардия, адинамия, нарушения сна и аппетита) [5].

Лихорадочный период составляет 2–3 нед., при этом отмечаются значительные колебания температуры тела в суточной динамике. Одним из первых симптомов, развивающихся в первые дни, является побледнение и сухость кожи. В последующем нарастают симптомы интоксикации: потливость, общая слабость, головокружение, мышечно-суставные боли, тахикардия и частое дыхание, снижение артериального давления, помрачение сознания и заторможенность, высыпания розеолезного характера по всей поверхности кожи (появляются после двух недель болезни), фулигинозный язык (резко отечный, по боковым поверхностям отпечатки зубов, покрытый темным налетом), резкая одутловатость лица на фоне его бледности, измученный внешний вид больного.

Кожные высыпания появляются, начиная с 8–9 дня болезни, и представляют собой небольшие красные пятна до 3 мм в диаметре, при надавливании кратковременно бледнеющие. Высыпания сохра-

няются в течение 3–5 дней, в случае тяжелого течения приобретают геморрагический характер. На протяжении всего периода лихорадки и даже при ее отсутствии возможно появление новых элементов сыпи.

При физикальном обследовании отмечается утолщение языка, на котором четко отпечатываются внутренние поверхности зубов. Язык в центре и у корня покрыт белым налетом. Боли в правых отделах живота. Иногда они настолько интенсивные, что симулируют клинику острого аппендицита или острого живота. Возможно незначительное послабление стула. Осложненный брюшной тиф может проявить себя в виде кровавого поноса или кишечного кровотечения. Положительный симптом Падалки определяется путем перкуссии брюшной стенки, во время которой в правом нижнем отделе перкуторный звук становится укороченным. В подвздошной области справа пальпируются резко болезненные опухолевидные образования в виде инфильтрата. Симптомы перитонита возникают при полном разрушении стенки тонкого кишечника воспалительным процессом и ее перфорации. Фиксируется резкое вздутие живота.

Со стороны ЖКТ происходит не только поражение слизистой, но и нервной ткани кишечника. В результате возникают схваткообразные и постоянного характера боли в животе, метеоризм, запоры и поносы (в виде «горохового пюре» с кислым запахом) сменяющие друг друга. При обследовании на языке обнаруживается налет серо-белого цвета, язык утолщен. В запущенных случаях соединительнотканный каркас кишечника практически уничтожается, в результате высок риск прободных язв и перитонита. При пальпации живота отмечается вздутие вследствие пареза кишечника, урчание в правом подвздошье. Больные отмечают склонность к затруднению дефекации. С 5–7 дня заболевания может отмечаться увеличение размеров печени и селезенки (гепатоспленомегалия).

Начало заболевания может сопровождаться кашлем, при аускультации легких отмечаются сухие (в некоторых случаях влажные) хрипы. На пике заболевания наблюдается относительная брадикардия при выраженной лихорадке – несоответствие частоты пульса температуре тела. Может фиксироваться двухволновой пульс (дикротия). Разгар заболевания характеризуется интенсивным нарастанием симптоматики, выраженной интоксикацией, токсическими поражением ЦНС (тифозный статус – заторможенность, бред, галлюцинации). Температура тела держится постоянно на высоком уровне. Больные

заторможены, негативны к окружающему. При осмотре на бледном фоне кожи можно обнаружить бледно-розовые единичные элементы сыпи – розеолы, слегка выступающие над поверхностью кожи, исчезающие при надавливании, располагающиеся на коже верхних отделов живота, нижних отделов грудной клетки, боковых поверхностях туловища, сгибательных поверхностях верхних конечностей.

В период разрешения болезни температура падает критически или ускоренным лизисом, уменьшается интоксикация, появляется аппетит, нормализуется сон, постепенно исчезает слабость, улучшается самочувствие

При снижении температуры тела больные отмечают улучшение общего состояния. В некоторых случаях вскоре после начала регресса клинической симптоматики вновь возникает лихорадка и интоксикация, появляется розеолезная экзантема. Это так называемое обострение брюшного тифа.

Рецидив инфекции отличается тем, что развивается спустя несколько дней, иногда недель, после стихания симптоматики и нормализации температуры. Течение рецидивов обычно более легкое, температура колеблется в пределах субфебрильных значений. Иногда клиника рецидива брюшного тифа ограничивается анэозинофилией в общем анализе крови и умеренным увеличением селезенки. Развитию рецидива обычно предшествуют нарушения распорядка жизни, режима питания, психологический стресс, несвоевременная отмена антибиотиков.

Абортивная форма брюшного тифа характеризуется типичным началом заболевания, кратковременной лихорадкой и быстрым регрессом симптоматики.

Клинические признаки при стертой форме выражены слабо, интоксикация незначительная, течение кратковременное.

Опасность брюшного тифа заключается в возможности развития осложнений, представляющих непосредственную угрозу жизни больного. В случае прогрессирования заболевания возникает высокий риск прогрессирующей печеночной недостаточности, которая на фоне интоксикации может перейти в полиорганную недостаточность. Наиболее опасными осложнениями являются перфорация кишечных язв, кишечное кровотечение и инфекционно-токсический шок. Нередко наблюдаются пневмония и миокардит, реже – другие осложнения: холецистохолангит, тромбофлебит, менингит, паротит,

артриты, пиелонефриты, инфекционный психоз, поражение периферических нервов [13].

Диагностика брюшного тифа. Брюшной тиф диагностируют на основании клинических проявлений и эпидемиологического анамнеза, а также подтверждают диагноз с помощью бактериологического и серологического исследований. Выделение гемокультуры наиболее эффективно в первую неделю болезни.

Уже на ранних сроках заболевания возможно выделение возбудителя из крови и посев на питательную среду. Результат обычно становится известен через 4–5 дней. Бактериологическому исследованию в обязательном порядке подвергаются кал и моча обследуемых, а в период реконвалесценции – содержимое двенадцатиперстной кишки, взятое во время дуоденального зондирования.

Важным методом диагностики брюшного тифа являются серологические исследования, позволяющие обнаружить в плазме крови больного брюшным тифом специфических антител. Для этого применяют:

– реакцию агглютинации. Самый простой и древний метод, позволяющий определить наличие антител к О-антигену возбудителя. Становится информативной через две недели после начала болезни. Метод неспецифичный, поскольку может давать ложноположительный результат при других видах сальмонеллезной инфекции;

– реакцию непрямой гемагглютинации. Помогает в диагностике брюшного тифа уже на первой неделе заболевания;

– реакцию флюоресцирующих антител. Высокочувствительный метод диагностики, позволяющий определить любой тип антител к антигенным компонентам возбудителя. Метод помогает не только оценить динамику заболевания, но и осуществлять наблюдение за носителями и реконвалесцентами.

Основанием для постановки диагноза брюшной тиф, по данным серологических методов диагностики, является постоянный рост титра специфических антител в динамике [7].

1.1.2. Дизентерия (шигеллез)

Дизентерия (шигеллез) – типичный кишечный антропоноз, представляет собой острое инфекционное заболевание, вызываемое

бактериями рода Shigella семейства Enterobacteriaceae, характеризующееся синдромом общей инфекционной интоксикации и синдромом поражения желудочно-кишечного тракта, преимущественно дистального отдела толстой кишки, и признаками геморрагического колита [7, 14].

Дизентерия относится к числу тех немногих инфекционных заболеваний, которые не только были известны человечеству со времен античности, но и до сих пор сохранили свое первоначальное название. Название «дизентерия» образовалось из двух слов греческого происхождения – «dys» (нарушение) и «enteron» (кишечник). Термином «дизентерия» Гиппократ обозначал клинический синдромокомплекс, характеризующийся поносом и болями в животе. Вполне естественно, что под этим определением скрывались совершенно разные заболевания. Наиболее близок к современному определению дизентерии термин sekiri («красный понос»), который был распространен в Китае и Японии и которым обозначались заболевания, характеризующиеся необильным стулом с примесью слизи, крови и болями при дефекациях.

Впервые подробно описал болезнь греческий врач Аретей (I в. н. э.) под названием «натужный понос». Заболевания, сходные по клинической картине с дизентерией, нашли отражение в трудах Авиценны (X–XI вв.). В древнерусской письменности есть описание этой болезни под названием «утроба кровавая, или мыт». В 1891 г. военный врач-прозектор А.В. Григорьев из брыжеечных лимфатических узлов погибших от дизентерии лиц выделил грамотрицательные микроорганизмы и изучил их морфологию. В 1898 г. японский исследователь Kiyoshi Shiga выделил из испражнений больных бациллу, которая была признана возбудителем бактериальной дизентерии. В результате многолетних исследований были описаны различные возбудители дизентерии, которых объединили под названием «шигеллы». Над их открытием и изучением работали А.С. Раевский, Д. Шантемесс, Ф. Видаль, П.И. Кубасов, S. Flexner, J. Boyd, М.И. Штуцер, K. Schmitz, W. Kruse, C. Sonne, Е.М. Новгородская и др. [15, 16].

Удивительным было то, что, несмотря на частые эпидемии дизентерии в конце XIX столетия, выявить амебы в стуле больных не удавалось ни в Европе, ни в Японии. Хотя бактериальная этиология дизентерии в этих случаях и предполагалась, длительное время диагностировать ее никому не удавалось. Только в 1875 г. русскому вра-

чу Ф.А. Лешу удалось впервые обнаружить амебы в стуле больных дизентерией. Ввиду установления различной этиологии дизентерии, в первой половине XX столетия в медицинской литературе использовали термины «бациллярная» и «амебная» дизентерия. В настоящее время под дизентерией понимаются только заболевания, вызванные шигеллами. С 1930 г. бактерии, выделяемые от больных дизентерией, официально были объединены в род Shigella, семейство Enterobacteriaceae [17, 18].

Этиология дизентерии. Совокупность ферментативных, антигенных и биологических свойств шигелл положена в основу их классификации. Согласно международной классификации (1968), различают 4 подгруппы возбудителей дизентерии, каждый из которых (за исключением шигеллы Зонне) в свою очередь подразделяется на серовары, которых в настоящее время насчитывается более сорока серологически и биохимически дифференцируемых вариантов [14].

Различают следующие виды шигелл:

Подгруппа A-Sh. dysenteriae включает в себя 10 сероваров (1–10). Среди них хорошо известные бактерии Григорьева–Шиги (серовары 1), Штуцера–Шмитца (серовары 2), Лардж–Сакса (серовары 3–7);

Подгруппа B-Sh. flexneri принадлежит 8 сероваров (1–8), включая шигеллы Ньюкасл (серовары 6), каждый из которых включает по два подсеровара (a, b). Серовар 6 (Ньюкастл) не имеет подсероваров, но его подразделяют на 3 биохимических типа. Кроме того, вид Sh. flexneri включает два антигенных варианта – X и Y, у которых нет типовых антигенов;

Подгруппа C-Sh. boydii насчитывает 18 сероваров (1–18);

Подгруппа D-Sh. sonnei имеет 14 сероваров по ферментативным свойствам и 17 – за колициногенность. В нашей стране принята классификация, согласно которой различают 3 подгруппы шигелл (подгруппы B и C объединены в одну – Sh. Flexneri).

Шигеллы – неподвижные грамотрицательные палочки, длиной 2–3 мкм и шириной 0,5–0,7 мкм, спор и капсул не образуют, факультативные аэробы, хорошо размножаются на обычных питательных средах. Оптимальная температурная среда для шигелл – 37 °С. Шигеллы содержат термостабильный соматический О антиген. Возбудители дизентерии, особенно шигеллы Зонне, отличаются высокой выживаемостью во внешней среде. В зависимости от температурно-влажностных условий они сохраняют свои биологические свойства

от 3–4 сут до 1–2 мес., а в ряде случаев до 3–4 мес. и даже более. При благоприятных условиях шигеллы (особенно шигеллы Зонне) способны к размножению в пищевых продуктах (салатах, винегретах, вареном мясе, фарше, вареной рыбе, молоке и молочных продуктах, компотах и киселях).

Шигеллы быстро погибают при нагревании: мгновенно – при кипячении, через 10 мин – при температуре более 60 °С. Шигеллы способны длительно сохраняться на предметах домашнего обихода, в воде они сохраняют свою жизнеспособность до 2–3 нед., а в высушенном и замороженном состоянии – до нескольких месяцев. Достаточно высокую чувствительность шигеллы проявляют к дезинфицирующим средствам, ультрафиолетовым и прямым солнечным лучам [19].

Различные виды шигелл существенно отличаются по своим исходным биологическим свойствам, что и определяет степень их вирулентности и патогенности для человека. Патогенность шигелл определяется 4 основными факторами: способностью к адгезии, инвазии, токсинообразованию и внутриклеточному размножению. Популяция Sh. Sonnei однородна по антигенному составу, но различается по способности продуцировать различные ферменты.

Шигеллы обладают рядом свойств, обеспечивающих их патогенность для человека, т.е. способность вызвать заболевание.

Инвазины – белки, обеспечивающие инвазию – проникновение бактериальных клеток в слизистую оболочку кишечника. Чаще всего бактерии поражают нижний отдел толстого кишечника.

Эндотоксин – токсин, входящий в состав самой бактериальной клетки. Является причиной возникновения признаков интоксикации.

В отличие от него экзотоксин – токсин, который вырабатывается бактериями и выбрасывается в кровь. Наиболее патогенным является токсин Shigella dysenteriae серовара 1 (шигелла Григорьева–Шиги), который называется Шига-токсин. Экзотоксин является причиной диареи.

Общим и важнейшим свойством всех представителей рода Shigella является инвазивность, т. е. способность бактерий к инвазии в эпителиальные клетки кишечника с последующим размножением и паразитированием в них.

Среди ферментов, обусловливающих инвазивность шигелл, являются гиалуронидаза, плазмокоагулаза, фибринолизин, гемолизин и др.

Шигеллы способны проникать в клетки эпителия слизистой оболочки кишки, где могут храниться и размножаться (эндоцитоз). Это является одним из факторов, определяющих патогенность микроорганизмов. Sh. dysenteriae (Григорьева–Шиги) способны продуцировать сильный термостабильный экзотоксин и термолабильный эндотоксин, а все остальные шигеллы выделяют только эндотоксин. Эндотоксин – токсин, входящий в состав самой бактериальной клетки. Является причиной возникновения признаков интоксикации – повышения температуры, ощущения разбитости, боли в мышцах и суставах.

При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин, который играет большую роль в патогенезе болезни и обусловливает клинические проявления. Кроме того, шигеллы продуцируют несколько видов экзотоксина: цитотоксин, повреждающий мембраны эпителиальных клеток; энтеротоксины, усиливающие секрецию жидкости и солей в просвет кишки; нейротоксин, обнаруживаемый в основном у бактерий Григорьева–Шиги (Sh. dysenteriae серовара 1) [16].

Наиболее высокой вирулентностью обладают Sh. dysenteriae 1, что обусловлено прежде всего их способностью продуцировать один из мощнейших природных токсинов – Шига-токсин. Некоторые другие виды шигелл также способны продуцировать шигаподобные токсины, но с существенно более низкой активностью. Исключительно высокие вирулентные свойства Sh. dysenteriae 1 определяют крайне низкую инфицирующую дозу (5–10 микробных тел). Для других видов шигелл инфицирующая доза определяется на один-два порядка выше. Так, инфицирующая доза для этого шигеллеза у взрослых составляет для шигелл Флекснера – около 100, Зонне – 10 млн бактериальных клеток.

В XX в. этиологическая структура дизентерии претерпела существенные изменения. До 30-х гг. к подавляющей части больных выделялись шигеллы Григорьева–Шиги (около 80% случаев), с 40-х – шигеллы Флекснера, а с 60-х гг. – шигеллы Зонне. Последнее связывают с большей устойчивостью возбудителя во внешней среде, а также с частым течением болезни в виде стертых и атипичных форм, что создает условия для дальнейшего распространения возбудителя. Заслуживает внимания факт значительного роста в 70–80-х гг. случаев дизентерии Григорьева–Шиги в странах Центральной Америки, где имели место большие эпидемии, и ее распространение на страны Юго-Восточной Азии, что дает основание говорить о современной

пандемии дизентерии Григорьева–Шиги. Шигеллезы являются актуальнейшими и повсеместно распространенными инфекциями, наносящими тяжелый медицинский и социальный ущерб в ряде стран Азии, Африки и Латинской Америки, где сформировались многочисленные гиперэндемические очаги этого заболевания. Они продолжают занимать существенное положение в этиологической структуре острых инфекционных диарейных заболеваний.

В современных условиях наибольшее распространение имеют шигеллы Флекснера и Зонне. Особенностью шигелл является их способность быстро приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам. В большинстве случаев лекарственная устойчивость передается шигеллам от бактерий желудочно-кишечного тракта генами трансмиссивных плазмид резистентности. Выраженная вирулентность (например, шигелл Флекснера 2а), наличие у отдельных штаммов трансмиссивной лекарственной устойчивости, особенно множественной, во многом обусловливает способность этих микроорганизмов вызывать массовые заболевания в виде крупных эпидемий, характеризующихся тяжелым течением [20].

В результате перенесенной дизентерии возникает нестойкий, типоспецифический иммунитет, что обусловливает возможность повторных заболеваний. Летальность в эпидемический период может достигать 2–7%.

Патогенез дизентерии. Механизм развития патологического процесса при дизентерии достаточно сложный. Заражение при дизентерии происходит только через рот. Проникая в пищеварительный канал, шигеллы испытывают влияние со стороны желудочного сока, пищеварительных ферментов, секреторных иммуноглобулинов и антагонистической кишечной флоры, вследствие чего значительная часть возбудителя погибает в желудке и тонкой кишке с выделением эндотоксинов, которые всасываются через кишечную стенку в кровь. Выжившие бактерии попадают в тонкую кишку, где под действием желчи также частично гибнут. Оставшиеся бактерии могут задерживаться в тонкой кишке до нескольких суток и даже размножаться. Далее шигеллы попадают в дистальные отделы кишечника, где активно размножаются. Поражение именно толстой кишки обусловливает основной симптомокомплекс, характеризующий колитический вариант острой дизентерии. При гибели бактерий выделяется ряд токсических продуктов, которые вызывают различные

морфологические изменения в слизистой оболочке толстой кишки и системные поражения. Однако определяющим моментом в развитии инфекционного процесса при дизентерии является способность шигелл к внутриклеточной инвазии, т.е. способности к внутриклеточному проникновению, размножению и паразитированию в клетках слизистой оболочки толстой кишки (преимущественно в дистальном отделе) и резидентных макрофагах собственной пластинки. Заболевание может возникнуть лишь после того, как шигеллы из просвета кишки проникнут в толщу тканей, так как сами токсины почти не всасываются из просвета желудочно-кишечного тракта [16].

Взаимодействие шигелл со слизистой оболочкой кишечника начинается с прикрепления микроорганизмов к клеткам эпителия, обусловленного вначале адсорбцией, затем адгезией. Этот процесс зависит от количества возбудителей в прилегающем к слизистой оболочке пространстве. Адгезия начинается с взаимодействия шигелл с неизмененными, функционально активными колоноцитами. При этом клетки слизистой оболочки активно захватывают микроорганизмы. Адгезия сопровождается разбуханием и отторжением микроворсинок в местах прикрепления возбудителя с последующим развитием воспаления. Проникновение шигелл в колоноциты тесно связано с наличием у них специфических белков наружной мембраны, способных взаимодействовать с рецепторами плазматической мембраны колоноцитов. Способность к адгезии обусловлена наличием у шигелл крупномолекулярной плазмиды, контролирующей инвазивность микроорганизма. Проникшие внутрь клеток кишечника шигеллы активно размножаются, выделяя гемолизин, разрушающий фагоцитарные вакуоли, что обеспечивает распространение возбудителя в ткани кишки и усугубляет воспалительный процесс. Часть бактерий, обладающих способностью к инвазии, преодолев все барьеры, проникает в цитоплазму энтероцитов. Некоторые шигеллы достигают собственного слоя слизистой оболочки. Однако большинство микроорганизмов фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами на уровне базальной мембраны. Лишь при тяжелых формах заболевания возбудители могут в значительном количестве распространяться в подслизистую основу и брызжеечные лимфатические узлы.

Способность к инвазии и внутриклеточному размножению шигелл кодируется генетическими механизмами, экспрессия которых происходит только в условиях in vivo. Несмотря на инвазивность,

шигеллы не способны к глубокому распространению, в силу чего системной диссеминации возбудителя при шигеллезах, как правило, не происходит (за исключением Sh. dysenteriae 1).

В патогенезе дизентерии в соответствии с процессами, происходящими в тонкой, а затем в толстой кишке, можно условно выделить 2 фазы. В первой фазе жизнедеятельность шигелл в тонкой кишке сопровождается продукцией цито- и энтеротоксинов, инвазией энтероцитов (преимущественно в дистальных отделах тонкой кишки), разрушением части шигелл и выделением эндотоксина. Выраженность энтерита (или гастроэнтерита) в начальный период заболевания зависит от массивности инвазии и интенсивности жизнедеятельности шигелл в тонкой кишке. Поражение тонкой кишки является ранней и самолимитирующейся фазой заболевания. Через 1–3 дня тонкая кишка при благоприятном течении болезни освобождается от бактерий, и процесс локализуется в толстой кишке. Однако у лиц с тяжелым иммунодефицитом, трофической недостаточностью инфекционный процесс в дистальном отделе тонкой кишки носит длительный характер и значительно утяжеляет течение заболевания.

Вторая фаза патогенеза характеризуется преимущественно поражением дистального отдела толстой кишки, а у лиц с тяжелым иммунодефицитом и трофической недостаточностью – распространенным поражением толстой кишки. В результате действия бактерий и их токсинов развивается характерный для дизентерии комплекс морфологических и функциональных изменений преимущественно в прямой, сигмовидной и нисходящей кишках. В слизистой оболочке кишки могут наблюдаться различные виды воспалительного процесса от легких катаральных форм до тяжелых фибринозно-некротической, фибринозно-язвенной и др. У больных с выраженным иммунодефицитом и трофической недостаточностью встречается тяжелое течение дизентерии, сопровождающееся тотальным поражением толстой кишки воспалительным процессом, носящим дифтеритический характер (фибринозно-некротический, фибринозно-язвенный, флегмонозно-некротический).

В зависимости от напряженности патогенетических механизмов дизентерийный процесс может протекать в субклинической, стертой и клинически выраженной формах.

Характер и тяжесть течения дизентерии определяются и видом возбудителя. Наиболее тяжелым течением с ярко выраженным сим-

птомокомплексом нейротоксикоза и колитического синдрома отличается дизентерия, обусловленная шигеллами Григорьева–Шиги и Флекснера. Шигеллы Зонне могут вызывать гастроэнтерит, имеющий много общих клинических черт с токсикоинфекциями.

В некоторых случаях болезнь принимает затяжное и хроническое течение. Этому способствуют иммунодефицитные состояния, обусловленные сопутствующими заболеваниями, неблагоприятным преморбидным фоном и др. Патологоанатомические изменения при дизентерии наиболее выражены в дистальном отделе толстой кишки.

При дизентерии наблюдаются четыре стадии поражения кишечника:

1) острое катаральное воспаление;
2) фибринозно-некротическое воспаление;
3) стадия образования язв;
4) заживление язв.

Катаральное воспаление характеризуется отеком, гиперемией слизистой оболочки и подслизистой основы толстой кишки; нередко наблюдаются мелкие кровоизлияния и эрозии. На поверхности слизистой оболочки и в просвете кишки обнаруживается слизистый или слизисто-геморрагический экссудат.

При микроскопическом исследовании отмечаются сосудистые расстройства – усиление проницаемости капилляров стромы, очаговые или обширные геморрагии. Отек стромы и базальной мембраны приводит к дистрофическим изменениям эпителия, а в тяжелых случаях – к образованию эрозий и язв. Характерны гиперпродукция слизи и в различной степени выраженная лимфоцитарно-плазматическая инфильтрация стромы. При резко выраженном катаральном воспалительном процессе строма может быть инфильтрирована нейтрофилами.

Фибринозно-некротические изменения проявляются в виде плотных грязно-серых налетов на слизистой оболочке кишечника. Некроз может достигать подслизистой основы и мышечного слоя стенки кишки. Подслизистая основа утолщена, инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами. Гнойное расплавление и отторжение некротических масс приводят к образованию язв. Язвы при дизентерии чаще поверхностные, с плотными краями.

После фагоцитирования шигеллы погибают (завершенный фагоцитоз), освобождаются токсины, которые поражают мелкие сосуды, вызывают отек подслизистого слоя и кровоизлияния. При этом

токсины возбудителя стимулируют высвобождение биологически активных веществ – гистамина, ацетилхолина, серотонина, которые, в свою очередь, еще больше нарушают и дискоординируют капиллярное кровоснабжение кишечника и повышают интенсивность воспалительного процесса, углубляя тем самым расстройства секреторной, моторной и всасывательной функции толстой кишки.

Как следствие гематогенной циркуляции токсинов наблюдается прогрессирующий рост интоксикации, усиливается раздражение рецепторного аппарата сосудов почек и их спазм, что, в свою очередь, приводит к нарушению выделительной функции почек и роста в крови концентрации азотистых шлаков, солей, конечных продуктов метаболизма, углубление нарушений гомеостаза.

В случае таких расстройств выделительную функцию берут на себя заместительные (викарные) выделительные органы (кожа, легкие, пищеварительный канал). На долю толстой кишки приходится при этом максимальная нагрузка, что усугубляет деструктивные процессы в слизистой оболочке. Вследствие эндоцитоза и токсинообразования, прогрессирует нарушение трофики путем лишения тканей питания и кислорода, в результате на слизистой оболочке появляются эрозии, язвы, наблюдается также обширный некроз.

Результатом раздражения дизентерийным токсином нервных окончаний и узлов брюшного сплетения являются расстройства секреции желудка и кишок, а также дискоординация перистальтики тонкой и особенно толстой кишки, спазм мышц кишечной стенки, что является причиной приступообразной боли в животе. Вследствие отека и спазма уменьшается диаметр просвета соответствующего отрезка кишки, поэтому позывы к дефекации происходят значительно чаще. Исходя из этого, позыв к дефекации не заканчивается опорожнением (т.е. является ненастоящим), сопровождается болью и выделением только слизи, крови, гноя («ректальный плевок»). Изменения в кишках подвергаются обратному развитию постепенно. За счет гибели части нервных образований кишок от гипоксии длительное время наблюдаются морфологические и функциональные нарушения, которые могут прогрессировать. При острой дизентерии патоморфологические изменения разделяют на стадии согласно выраженности патологического процесса.

Острое катаральное воспаление – отек слизистой оболочки и подслизистого слоя, гиперемия, нередко мелкие кровоизлияния,

иногда поверхностная некротизации эпителия (эрозии); на поверхности слизистой оболочки между складками слизисто-гнойный или слизисто-геморрагический экссудат; гиперемия сопровождается лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией стромы. Фибринозно-некротическое воспаление встречается значительно реже, характеризуется грязно-серыми плотными наслоениями фибрина, некротизированного эпителия, лейкоцитов на гиперемированной отечной слизистой оболочке, некроз достигает подслизистого слоя, который интенсивно инфильтрирован лимфоцитами и нейтрофильными лейкоцитами.

Образование язв – расплавление пораженных клеток и постепенное отхождение некротизированных масс; края язв, расположенных поверхностно, достаточно плотные; в дистальной части толстой кишки наблюдаются сливные язвенные «поля», между которыми иногда сохраняются островки непораженной слизистой оболочки; очень редко возможна перфорация язвы с развитием перитонита. Заживления язв и их рубцевание. При хронической дизентерии в период ремиссии кишки визуально могут быть почти неизмененными, но гистологически выявляют склероз (атрофию) слизистой оболочки и подслизистого слоя, дистрофию кишечных крипт и желез, сосудистые расстройства с воспалительно-клеточными инфильтратами и дистрофическими изменениями. Во время обострения наблюдаются изменения, подобные тем, которые есть при острой форме болезни [3, 16].

Независимо от формы дизентерии возможны также изменения в регионарных лимфатических узлах (инфильтрация, кровоизлияния, отек), интрамуральных нервных сплетениях. Такие же изменения происходят в брюшном сплетении, шейных симпатических ганглиях, узлах блуждающего нерва. Дистрофические процессы наблюдаются также в миокарде, печени, надпочечниках, почках, мозге и его оболочках.

Выздоровление при дизентерии обычно сопровождается освобождением организма от возбудителя. Однако при недостаточности иммунной системы очищение организма от возбудителя затягивается до 1 мес. и более. Формируется реконвалесцентное носительство, а у части переболевших болезнь приобретает хроническое течение. После перенесенного заболевания или бессимптомной инфекции формируется непродолжительный видо- и типоспецифический иммунитет. В защите организма от инфекции основная роль

принадлежит факторам местного иммунитета (микрофаги, Т-лимфоциты, секреторные IgA). Достаточно напряженный местный иммунитет поддерживается только при систематическом антигенном раздражении. В отсутствие антигенных воздействий длительность сохранения специфических IgAs в защитном титре не превышает 2–3 мес. при дизентерии Зонне и 5–6 мес. при дизентерии Флекснера.

Эпидемиология дизентерии. Шигеллезы относятся к классическим антропонозным кишечным инфекциям, для которых характерен фекально-оральный механизм передачи инфекции, реализуемый наиболее распространенными путями – пищевым, водным и контактным. Реализация указанных путей передачи зависит от многих факторов и условий (вида шигелл, возраста больного, его преморбидного фона и т.д.). Поскольку наибольшей вирулентностью обладают Sh. dysenteriae 1, именно для них в наибольшей степени характерен контактный путь передачи инфекции, хотя этот путь может быть реализован и другими видами шигелл, особенно у маленьких детей, пожилых и ослабленных больных. Опыт противоэпидемической работы свидетельствуют о том, что при групповых случаях заболеваний определенным видам шигелл соответствует свой, наиболее типичный путь передачи инфекции (контактный для группы А, пищевой для группы D и водный для групп В и С) [17].

Несмотря на разнообразие возбудителей шигеллезов, наибольшее эпидемическое значение для большинства стран мира имеют Sh. flexneri и Sh. sonnei. Хотя шигеллы распространены повсеместно (антропонозная инфекция), наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются в странах и регионах с низкой санитарией и высокой плотностью населения, что существенно облегчает возможность передачи возбудителя от человека к человеку. По расчетным данным, ежегодно в мире регистрируется около 140 млн случаев заболеваний шигеллезами. Восприимчивость к шигеллезной инфекции у лиц разных возрастных групп неодинакова. Наиболее восприимчивы к ним дети до 2–3 лет.

Источником инфекции являются больные различными формами шигеллезов, реконвалесценты и лица с субклинической формой инфекционного процесса (бактериовыделители). Носительство инфекции обычно сочетается с хроническим дизентерийным процессом, дающим время от времени рецидивы. С испражнениями больных и бактериовыделителей дизентерийные бактерии выделяются во внешнюю

среду. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные острой дизентерией, выделяющие в период разгара болезни в окружающую среду огромное количество возбудителей. Факторами передачи шигелл могут быть немытые руки, инфицированные предметы обихода, различные пищевые продукты, особенно молочные, вода, мухи и почва. При этом из-за высокой вирулентности и низкой заражающей дозы главным путем передачи при дизентерии Григорьева–Шиги является контактно-бытовой, Флекснера – водный, Зонне – пищевой (особенно молочный). Основными причинами неравнозначности путей распространения при различных этиологических формах дизентерии являются существенные различия в патогенности и инфицирующей дозе возбудителей, а также их устойчивость во внешней среде [20].

Дизентерия – повсеместно распространенная болезнь, к которой восприимчивы все возрастные группы. Наиболее часто болеют дети из-за высокой восприимчивости, большей возможности заражения при нарушениях питания и режима в детских яслях и садах, а также лучшей обращаемости за медицинской помощью и более полного выявления больных в сравнении со взрослыми. Наиболее подвержены этому заболеванию лица с выраженным иммунодефицитом и трофической недостаточностью.

Заболевания встречаются в течение всего года, но максимум их приходится на период июль–август, что связано с учащающимся в этот период употреблением немытых сырых овощей и фруктов, питьем сырой воды и отчасти может быть объяснено нарастанием выплода мух и их активной жизнедеятельностью. Важно подчеркнуть, что активизация путей передачи инфекции вызвана также созданием благоприятных внешних условий для сохранения и размножения возбудителя. Между тем водные и пищевые вспышки дизентерии могут возникать в любое время года. Нарушение правил личной гигиены играет весьма важную роль в эпидемиологии дизентерии.

Больные острой формой наиболее заразны в первые 3–4 дня болезни, а при хронической дизентерии – во время обострений, которые, как правило, не обращаются за медицинской помощью. Наиболее опасным источником инфекции являются бактерионосители и больные легкими и стертыми формами болезни, которые клинически могут не проявляться. Среди этой категории больных наиболее опасны как источники инфекции работники пищевых предприятий и приравненные к ним лица.

Дизентерия Флекснера наиболее склонна к переходу в хроническую форму, наименьшая тенденция к хронизации отмечается при инфекции, вызванной бактериями Зонне.

По восприимчивости к дизентерии люди весьма неоднородны. У людей с группой крови А (II) преобладают клинически выраженные формы инфекции. Наибольшая чувствительность к инфекции у лиц с группой крови А (II), Hp (2), Rh (-).

По продолжительности бактериовыделения различают:

– острое бактерионосительство (в течение 3 мес.);

– хроническое (свыше 3 мес.);

– транзиторное [17].

Перенесенная болезнь оставляет непрочный (на год), а при шигеллезе Григорьева–Шиги – более длительный (около 2 лет), строго типо- и видоспецифичен иммунитет. По этой причине повторное заболевание дизентерией может наблюдаться через короткий промежуток времени после первого.

Может представлять опасность при диверсионном применении для заражения пищевых продуктов и воды.

Клиника дизентерии. Инкубационный период при шигеллезах может варьировать от 8–12 ч (при гастроэнтеритическом варианте) до пяти дней (при колитическом варианте заболевания), составляя в среднем 2-3 дня.

Выделяют следующие формы и варианты течения инфекции:

1. Острая дизентерия: колитический и гастроэнтероколитический варианты. По тяжести течения они подразделяются на легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые; по особенностям течения выделяют стертые, субклинические и затяжные.

2. Хроническая дизентерия: рецидивирующая и непрерывная.

3. Бактерионосительство шигелл: реконвалесцентное и транзиторное.

Клиническая картина шигеллезов весьма вариабельна. Хотя считается, что Sh. sonnei, как менее вирулентные штаммы шигелл, чаще вызывают более легкие формы заболевания, следует помнить, что этиология шигеллеза лишь предопределяет, но не определяет особенностей течения заболевания у конкретных больных (по форме, варианту и тяжести течения).

Типичным вариантом течения острой дизентерии является колитический, его характерная черта – острое начало заболевания

с развитием интоксикационного синдрома: подъемом температуры тела, ознобом, жаром, слабостью, чувством разбитости, головной болью, снижением аппетита. При данном варианте острой дизентерии интоксикационный синдром всегда предшествует клиническим проявлениям поражения кишечника. Только спустя некоторое время (от 2–3 до 12–18 ч) у больных появляются признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Первоначально больные отмечают возникновение диффузных, тупых болей, которые со временем становятся более острыми и приобретают схваткообразный характер. Локализации болей чаще всего соответствует области проекции дистального отдела толстой кишки (низ живота и левая подвздошная область). Практически одновременно с болями в животе больные отмечают появление диареи. Для колитического варианта дизентерии типична взаимосвязь между развитием приступа боли в животе и дефекацией, позывы на которую появляются на высоте болевого приступа. Поскольку боли в животе обусловлены спастическим сокращением кишечника (усиление моторики кишечника), первые дефекации бывают относительно обильными, однако достаточно быстро они уменьшаются в объеме («скудный стул»), теряют каловый характер, и в них появляются патологические примеси – слизь и кровь, иногда гной («ректальный плевок»). Дефекаций, как правило, бывает свыше пяти раз в сутки (нередко до 15–20 и более). Достаточно часто у больных выявляются тенезмы, а при более тяжелом течении и ложные позывы. При объективном осмотре у больных определяется болезненная и спазмированная сигмовидная кишка.

Если примесь слизи в стуле является типичным признаком острой дизентерии, то кровь может присутствовать в микроскопических количествах и обнаруживаться только при копроцитоскопическом исследовании. Визуализируемая примесь крови в стуле определяется в виде прожилок. При более тяжелом течении заболевания дефекация может заканчиваться выделением небольшого количества слизи с прожилками крови.

Критериями тяжести течения колитического варианта острой дизентерии являются выраженность интоксикационного синдрома и характер поражения дистального отдела слизистой толстого кишечника. Выраженного обезвоживания у больных при колитическом варианте острой дизентерии не выявляется ввиду отсутствия рвоты и скудного характера стула.

Гастроэнтероколитический вариант дизентерии также характеризуется острым началом заболевания: с озноба, лихорадки, головной боли и одновременным появлением синдрома гастроэнтерита – спастических болей в эпигастральной области, тошноты, рвоты, жидкого водянистого стула. Клинические признаки колита в первые сутки заболевания, как правило, отсутствуют и появляются лишь спустя один-три дня, что соответствует патоморфологическим этапам поражения слизистой желудочно-кишечного тракта. В зависимости от кратности рвоты и интенсивности диарейного синдрома у больных достаточно рано выявляются признаки обезвоживания организма (сухость слизистых ротоглотки, бледность кожных покровов и цианоз, заостренные черты лица, снижение артериального давления, олигоурия и др.). С момента распространения патологического процесса на слизистую толстого кишечника проявления гастроэнтерита постепенно купируются: рвота прекращается, уменьшается объем испражнений, в стуле появляются патологические примеси (слизь и кровь). В зависимости от характера поражения слизистой дистального отдела толстой кишки, больные могут отмечать появление тенезмов и ложных позывов. При пальпации живота в первые дни заболевания отмечается урчание по ходу толстого кишечника, а в последующие дни появляется и нарастает болезненность и спазм сигмовидной кишки.

Тяжесть течения гастроэнтероколитического варианта дизентерии определяется на основании выраженности интоксикации и обезвоживания организма. В большинстве случаев оно не превышает II–III степени. При ректороманоскопии (колоноскопии) определяется воспаление слизистой оболочки прямой и сигмовидной ободочной кишки различной степени. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, легко травмируется при малейших движениях ректороманоскопа. Часто наблюдаются кровоизлияния, слизисто-гнойные, а в отдельных случаях фибринозные и дифтеритическое налеты (подобные дифтерийных), разного размера эрозии и язвенные дефекты [16].

Редким вариантом течения острой дизентерии является гастроэнтеритический, характеризующийся сходством с начальным периодом гастроэнтероколитического варианта. Отличие заключается в том, что доминирования энтероколита в более поздние сроки болезни не наблюдается, а изменения толстой кишки, выявляемые при ректороманоскопии, менее выражены. Клинически гастроэнтеритический вариант дизентерии характеризуется еще большим сходством

с пищевыми токсикоинфекциями, что затрудняет дифференциальную диагностику.

Наряду с описанной клинической картиной могут наблюдаться и тяжелые токсические случаи. При токсической дизентерии болезнь протекает с резким угнетением нервной системы вплоть до прострации и судорог при значительном расстройстве функций сердечно-сосудистой системы, иногда ведущим к летальному исходу. Это возможно при молниеносных формах болезни, особенно у маленьких детей. Тяжелая общая интоксикация организма может сопровождаться настолько резкими нарушениями деятельности сердечнососудистой и нервной систем, что жидкий стул и тенезмы проявляются лишь через несколько часов после развития общих симптомов. Для токсической дизентерии, чаще вызываемой бактериями Григорьева–Шиги (теперь эта форма болезни встречается очень редко), характерны мучительные тенезмы, стул до 30–50 раз в сут, очень жидкий, с примесью слизи и крови, обезвоживание организма, интоксикация.

Стертая форма болезни характеризуется незначительными клиническими проявлениями (1–2-кратный кашицеобразный стул или кратковременное чувство дискомфорта внизу живота), иногда при пальпации определяется легкая болезненность сигмовидной кишки, а при ректороманоскопическом исследовании выявляются признаки воспалительного процесса, характерные для дизентерии. Такая форма болезни не приводит к изменению обычного образа жизни, поэтому больные не обращаются за помощью. Значительное число таких больных остаются невыявленными или неучтенными. Для правильной и современной диагностики этой формы дизентерии большое значение имеет тщательное бактериологическое обследование больных, обращающихся в связи с различными желудочно-кишечными расстройствами. Относительно часто больные стертой формой дизентерии выявляются при обследовании очагов по эпидемиологическим показаниям.

Клиника дизентерии у детей раннего возраста имеет свои особенности. Детям первых 2 лет жизни свойственны резко выраженные явления вторичного токсикоза при недостаточно отчетливом гемоколитическом синдроме. Примесь крови в стуле наблюдается довольно редко. Несмотря на постоянную примесь слизи, жидкий стул детей раннего возраста, больных острой дизентерией, нередко сохраняет каловый характер и приобретает зеленоватую окраску. Живот вздут, часто отмечается парез сфинктера прямой кишки, тенезмы наблюдаются редко.

Значительное обезвоживание организма, анорексия, исхудание ребенка и затяжной характер течения болезни дополняют клиническую картину. У детей первого года жизни дизентерия может сочетаться с колидиспепсией (смешанная инфекция), что приводит к значительному ухудшению состояния больного и развитию хронически протекающего страдания желудочно-кишечного тракта.

В большинстве случаев острая дизентерия, особенно при раннем и правильном лечении с постельным режимом и соответствующей диетой, заканчивается полным выздоровлением; однако у отдельных больных дизентерийный процесс может продолжаться до 3–4 мес. (затяжная дизентерия), во время которого наступают то более ранние, то более поздние рецидивы.

Клиническое выздоровление большинства больных с неосложненным течением всех перечисленных вариантов наступает через 2–3 недели. Однако полное функциональное и морфологическое восстановление желудочно-кишечного тракта, по данным функционально-морфологических исследований, происходит гораздо позднее – в течение 1–2 мес. и более. В связи с этим в ближайшие 2–3 мес. после перенесенной острой дизентерии могут возникнуть рецидивы, обусловленные нарушением диеты, употреблением алкоголя, неправильной терапевтической тактикой и др. Дизентерию следует считать затяжной, если клинические проявления болезни наблюдаются в течение длительного времени – от 3–4 нед. до 3 мес.

Поздняя госпитализация, неадекватная терапия, неблагоприятный преморбидный фон могут привести к переходу болезни в хроническую форму и чаще к развитию так называемых постдизентерийных состояний. Они проявляются функциональными нарушениями секреции, резорбции и моторики желудочно-кишечного тракта, астенией. В зависимости от тяжести и характера течения дизентерийного процесса клиническая картина может быть различной.

В части случаев, особенно у лиц, перенесших острую дизентерию, вызванную бактериями Флекснера, может развиться хроническая рецидивирующая дизентерия. Формированию хронической дизентерии способствуют сопутствующие гельминтозы и инвазии простейшими, несоблюдение постельного режима и диеты в острый период болезни, а также неполноценное лечение острого заболевания дизентерией, хронические (в том числе и профессиональные) интоксикации, недостаточная иммунореактивность

у ослабленных больных и ряд других факторов. Изредка встречается непрерывная форма хронической дизентерии, при которой нет светлых промежутков.

Хронической рецидивирующей дизентерии свойственны обострения, продолжающиеся 2–4 нед. и чередующиеся с периодами благополучия длительностью в несколько месяцев. Хроническая дизентерия может продолжаться несколько лет, причем такие больные представляют опасность как источник инфекции. Неустойчивый стул и частые обострения сильно беспокоят больных, приводят их к временной нетрудоспособности. Длительное течение хронической дизентерии неблагоприятно сказывается на общем состоянии больных, вызывает много субъективных расстройств: неустойчивое настроение, плохой сон, боли в животе, патологический стул.

Хроническая форма дизентерии в настоящее время встречается достаточно редко и, по данным литературы, не превышает в 1–2% случаев. Она диагностируется в том случае, если заболевание длится более 3 мес. Существует мнение, что столь низкий ее удельный вес может быть обусловлен недостаточно разработанными критериями диагностики. Течение хронической формы дизентерии может быть различным. Наблюдается или непрерывное течение заболевания, или рецидивирующее, которое характеризуется периодическими обострениями. При этом периоды хронической дизентерии чередуются с периодами полного здоровья. Тяжесть симптомов во время рецидива обычно значительно меньше, чем при острой дизентерии. Признаки интоксикации выражены значительно меньше – температура редко превышает 37,5 ºС; стул частый, однако боли не столь мучительны, кровь чаще всего отсутствует.

Бактерионосительство шигелл может быть реконвалесцентным – в том случае если бактерии продолжают выделяться из кишечника больного после перенесенной дизентерии при отсутствии каких-либо признаков заболевания. Существует также шигеллезное бактерионосительство (бактериовыделение), которое рассматривают как субклиническую форму инфекционного процесса.

Кроме того, выделяют транзиторное бактерионосительство, которое диагностируют при однократном выделении патогенных шигелл из кала здорового человека, не болевшего дизентерией. Чаще всего это происходит случайно при профилактическом обследовании и не оказывает никакого влияния на здоровье человека [13, 21].

Прогноз заболевания шигеллезом в целом благоприятный, но в отдельных случаях течение болезни приобретает хронический характер. Летальный исход у взрослых наблюдается редко, у ослабленных детей раннего возраста с неблагоприятным преморбидным фоном составляет 2–10%.

Диагностика дизентерии. Основными симптомами клинической диагностики дизентерии являются признаки спастического геморрагического колита: приступообразные боли в левой половине живота, особенно в подвздошной области, тенезмы, частые ложные позывы к дефекации, слизисто-кровянистые выделения («ректальный плевок»), спастическая, резко болезненная малоподвижная сигмовидная кишка, ректороманоскопическая картина катарального, катарально-геморрагического или эрозивно-язвенного проктосигмоидита. В установлении диагноза важную роль играют данные эпидемиологического анамнеза (наличие вспышки болезни, случаев дизентерии в окружении больного, сезонность и т.д.), результаты инструментальных и лабораторных исследований. Исключением является атипичное течение болезни.

Наиболее достоверным и распространенным методом лабораторной диагностики дизентерии является бактериологическое исследование, которое заключается в выделении копрокультуры шигелл, а при дизентерии Григорьева–Шиги в отдельных случаях – и гемокультуры. Материал высевают на селективные среды Плоскирева, Эндо, Левина и др. Однако высеваемость возбудителей варьирует от 40 до 70% и в значительной степени от метода, срока и кратности забора материала, выбора среды и др. Наряду с бактериологическими исследованиями для диагностики дизентерии используются серологические методы – метод флюоресцирующих антител (МФА), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция непрямой гемагглютинации с эритроцитарным диагностикумом (РНГА), реже реакцию агглютинации (РА). Положительные ответы РНГА могут быть получены с 5 дня болезни. На 2 нед. титры антител нарастают, а с 4–5 нед. наблюдается тенденция к их снижению. Минимальный диагностический титр антител в РНГА 1:200. Антитела при дизентерии появляются в конце первой недели болезни и достигают максимума на 21–25 день, поэтому целесообразно использовать метод парных сывороток.

Кожно-аллергическая проба с дизентерином (реакция Цуверкалова) используется редко, поскольку не имеет достаточной спе-

цифичности. Вспомогательное значение в установлении диагноза имеет простой, повсеместно доступный метод – копрологическое исследование, в ходе которого часто обнаруживают слизь, гной, большое количество лейкоцитов, преимущественно нейтрофилов (более 30–50 в поле зрения), эритроциты и различное количество измененных эпителиальных клеток.

Ректороманоскопия остается ценным методом, расширяющим диагностические возможности врача и позволяющим следить за ходом выздоровления.

Дизентерию необходимо дифференцировать от сальмонеллеза, эшерихиоза, пищевых токсикоинфекций, холеры, амебиаза, балантидиаза, лямблиоза, трихомониаза кишечника, некоторых гельминтов, кандидоза. Сходные с дизентерией симптомы могут наблюдаться при отравлении грибами и солями тяжелых металлов, уремическом колите, туберкулезе кишечника, хроническом энтероколите, неспецифическом язвенном колите. Нередко возникает необходимость дифференцировать дизентерию от острых хирургических заболеваний (острый аппендицит, тромбоз мезентериальных сосудов, непроходимость кишечника) и острой гинекологической патологии (внематочная беременность, аднексит, пельвиоперитонит). Хорошо собранный анамнез заболевания, эпидемиологический анамнез и тщательное клинико-лабораторное обследование больного позволяют правильно и своевременно распознать дизентерию.

Диагноз хронической дизентерии устанавливается в тех случаях, когда после острой дизентерии периодически возникают рецидивы этого заболевания в сроки от 3 мес. до 2 лет, либо начавшаяся острая дизентерия принимает затяжное течение, а затем переходит в хроническую. Дифференциальный диагноз хронической дизентерии должен проводиться в первую очередь с хроническими энтероколитами и колитами, новообразованиями толстой кишки [22, 23].

1.1.3. Дифтерия

Дифтерия – острая антропонозная бактериальная инфекция с общетоксическими явлениями и фибринозным воспалением в месте входных ворот возбудителя.

Со времен глубокой древности о дифтерии говорили как об удушающей болезни, о ней упоминают в своих трудах Гиппократ, Гомер, Гален. На протяжении многих веков неоднократно менялось название болезни: «смертельная язва глотки», «сирийская болезнь», «петля палача», «злокачественная ангина», «круп». В XIX в. П. Бретонно, а позже его ученик А. Труссо представили классическое описание болезни, выделив ее как самостоятельную нозологическую форму под названием «дифтерит», а затем «дифтерия» (греч. diphthera – пленка, перепонка). Э. Клебс (1883) обнаружил возбудитель в пленках из ротоглотки, через год Ф. Леффлер выделил его в чистой культуре. Спустя несколько лет был выделен специфический дифтерийный токсин (Э. Ру и А. Йерсен, 1888), обнаружен антитоксин в крови больного и получена антитоксическая противодифтерийная сыворотка (Э. Ру, Э. Беринг, Ш. Китазато, Я.Ю. Бардах, 1892–1894). Ее применение позволило снизить летальность от дифтерии в 5–10 раз. Г. Рамон (1923) разработал противодифтерийный анатоксин [4, 24, 25].

Дифтерия в течение долгого времени оставалась одной из самых серьезных инфекций с заболеваемостью порядка 100 на 100 тыс. и летальностью 5–10%, несмотря на применение специфической антисыворотки. Перелом с начала 60-х гг. XX в. связан с внедрением массовой вакцинации, снизившей заболеваемость до 0,03 на 100 тыс. К сожалению, успехи породили недопустимое благодушие, которое привело к снижению охвата прививками в 80-е гг. Результат – медленное, но характерное для дифтерии экспоненциальное нарастание числа случаев, что не насторожило администрацию, несмотря на тревожные сообщения экспертов. Все это закончилось небывалой эпидемией с заболеваемостью 25 на 100 тыс. в 1994–1995 гг., в ходе которой в СНГ заболело 120 тыс. человек и умерло более 6 тыс. [3, 26]. Основная причина эпидемии – раздутый список противопоказаний к вакцинации, дававший широкие возможности для отводов от прививок.

Этиология дифтерии. Возбудитель дифтерии – грамположительная неподвижная палочковидная бактерия Corynebacterium diphtheriae, которая представляет собой палочку длиной 1–6 мкм и шириной 0,3–0,8 мкм. Бактерии имеют булавовидные утолщения на концах (греч. corune – булава). При делении клетки расходятся под углом друг к другу, что обусловливает характерное расположение их в виде растопыренных пальцев, иероглифов, латинских букв V, Y, L, паркета и т.д. Бактерии образуют волютин, зерна которого

располагаются на полюсах клетки и выявляются при окрашивании. По Найссеру, бактерии окрашиваются в коричнево-желтый цвет с синими утолщенными концами.

По культурально-морфологическим и ферментативным свойствам различают три биовара возбудителей дифтерии: gravis (сбраживает крахмал), mitis и intermedius (несбраживают крахмал). Наиболее распространены первые два биовара (gravis и mitis). Бактерии прихотливы и растут на сывороточных и кровяных средах. Наибольшее распространение получили среды с теллуритом (например, среда Клауберга II), так как возбудитель резистентен к высокой концентрации теллурита калия или натрия, ингибирующей рост контаминирующей микрофлоры.

Основной фактор патогенности – дифтерийный экзотоксин, относимый к сильно действующим бактериальным ядам. Он уступает лишь ботулиническому и столбнячному токсинам. Способность к токсинообразованию проявляют лишь лизогенные штаммы возбудителя, инфицированные бактериофагом, несущим ген tox, кодирующий структуру токсина. Токсигенные свойства коринебактерий дифтерии не утрачиваются и не изменяются при длительной циркуляции в коллективах иммунных лиц, в процессе лечения больных противодифтерийной сывороткой или санации бактерионосителей антибиотиками [26, 27].

Нетоксигенные штаммы возбудителя не способны вызывать болезнь. Адгезивность, т.е. способность прикрепляться к слизистым оболочкам организма и размножаться, определяет вирулентность штамма.

Возбудитель дифтерии может длительно сохраняться на фибринозных пленках, удаленных из очага воспаления (до 3–5 мес.), на поверхности предметов, в пыли (до 2 мес), в продуктах питания (до 2–3 нед.), в трупах (до 2 нед.).

Под воздействием 10%-ного раствора перекиси водорода погибает через 3 мин, при обработке 1%-ным раствором сулемы, 5%-ным раствором фенола, 50–60%-ным этиловым спиртом – через 1 мин. Устойчив к низкой температуре, при нагревании до 60 °С гибнет через 10 мин. Инактивирующее действие оказывают также ультрафиолетовые лучи, хлорсодержащие препараты, лизол и другие дезинфицирующие средства [26].

Патогенез дифтерии. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки ротоглотки, реже – носа и гортани, еще реже –

конъюнктива глаз, уши, половые органы, поврежденные участки кожи. Размножение возбудителя происходит в области входных ворот. Токсигенные штаммы бактерий выделяют экзотоксин и ферменты, провоцируя формирование очага воспаления. Под действием трипсина тканей экзотоксин расщепляется на две фракции, и легкая его фракция проникает внутрь клеток. Являясь внутриклеточным ядом, ингибирующим синтез белков, дифтерийный экзотоксин вызывает гибель клеток.

Местное действие дифтерийного токсина (наиболее часто в области небных миндалин) выражается в коагуляционном некрозе эпителия, развитии гиперемии сосудов и стаза крови в капиллярах, повышении проницаемости сосудистых стенок. Экссудат, содержащий фибриноген, лейкоциты, макрофаги и нередко эритроциты, выходит за пределы сосудистого русла. На поверхности слизистой оболочки в результате контакта с тромбопластином некротизированной ткани фибриноген превращается в фибрин. Фибриновая пленка прочно фиксируется на многослойном эпителии зева и глотки, но легко снимается со слизистой оболочки, покрытой однослойным эпителием, в гортани, трахее и бронхах. Некротизированные ткани, пропитанные кровью, служат питательной и ферментирующей средой для бурного размножения возбудителя, образования и расщепления экзотоксина на фракции, что способствует прогрессированию патологического процесса. Вместе с тем при легком течении заболевания воспалительные изменения могут быть ограничены лишь простым катаральным процессом без формирования фибринозных налетов. Нейраминидаза возбудителя значительно потенцирует действие экзотоксина. Основную его часть составляет гистотоксин, блокирующий синтез белка в клетках и инактивирующий фермент трансферазу, ответственную за образование полипептидной связи. Дифтерийный экзотоксин распространяется по лимфатическим и кровеносным сосудам, обусловливая развитие интоксикации, регионарного лимфаденита и отека окружающих тканей. В тяжелых случаях отек небного язычка, небных дужек и миндалин резко суживает вход в глотку, развивается отек шейной клетчатки, степень которого соответствует тяжести болезни [22].

При наиболее тяжелых токсических формах дифтерии развиваются инфекционно-токсический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), нередко являющи-

еся причинами ранних летальных исходов. У погибших при явлениях инфекционно-токсического шока и ДВС в почках, надпочечниках, печени и в миокарде обнаруживают нарушения микроциркуляции: участки малокровия и резкого полнокровия, множественные кровоизлияния, артериовенозные анастомозы (шунты), внутрисосудистые тромбы, склеивание эритроцитов (сладжи). Миокардит, поражение почек, полирадикулоневрит развиваются в результате внутриклеточного действия экзотоксина, поступающего с током крови в остром периоде болезни, на фоне расстройств микроциркуляции.

При миокардите наряду с межмышечным отеком и сосудистыми нарушениями, резко выраженными на первой неделе болезни, отмечается паренхиматозная деструкция кардиомиоцитов. Воспалительная инфильтрация появляется позже. Преимущественно поражаются субэндокардиальные отделы мышцы сердца, главным образом в области левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Поражение почек характеризуется дистрофией эпителия проксимальных канальцев почек, появлением в их просвете гиалиновых и зернистых цилиндров. При полирадикулоневрите наблюдаются отек, дистрофия и дегенерация миелиновой оболочки и, в меньшей степени, осевых цилиндров.

При локализации очага воспаления на слизистых оболочках гортани (за исключением голосовых складок, части черпаловидных хрящей и надгортанника, где эпителий многослойный плоский), трахеи, бронхов плотные фибринозные пленки рыхло прилежат к подлежащим тканям (отслаивающиеся пленки могут образовывать слепки бронхов), в связи с чем всасывание экзотоксина незначительное; некротические изменения слизистой оболочки имеют очаговый характер и меньшую глубину, чем в ротоглотке.

Причинами летальных исходов в этих случаях могут быть асфиксия вследствие обструкции дыхательных путей и пневмония.

Связывание токсина со специфическими рецепторами клеток проходит в виде двух фаз – обратимой и необратимой. В обратимую фазу клетки сохраняют свою жизнеспособность, а токсин может быть нейтрализован антитоксическими антителами. В необратимую фазу антитела уже не могут нейтрализовать токсин и не препятствуют реализации его цитопатогенной активности. В результате развиваются общетоксические реакции и явления сенсибилизации. В патогенезе поздних осложнений со стороны нервной системы определенную

роль могут играть аутоиммунные механизмы. Антитоксический иммунитет, развивающийся после перенесенной дифтерии, не всегда защищает от возможности повторного заболевания. Антитоксические антитела оказывают защитный эффект в титрах не менее 1:40.

Эпидемиология дифтерии. Источником возбудителя инфекции являются больной и бактерионоситель токсигенных штаммов коринебактерии дифтерии. Наибольшая роль в распространении инфекции принадлежит больным дифтерией ротоглотки, особенно со стертой и атипичными формами болезни. Реконвалесценты выделяют возбудитель в течение 15–20 сут (иногда до 3 мес.). Большую опасность для окружающих представляют бактерионосители, выделяющие возбудитель из носоглотки. В различных группах частота длительного носительства варьирует от 13 до 29%. Непрерывность эпидемического процесса обеспечивает длительное носительство даже без регистрируемой заболеваемости.

Механизм передачи – аэрозольный, путь передачи – воздушно-капельный. Интенсивность выделения возбудителя возрастает у лиц с воспалительными заболеваниями ротоглотки и носа, в т.ч. с острыми респираторными вирусными инфекциями. Иногда факторами передачи могут стать загрязненные руки и объекты внешней среды (предметы обихода, игрушки, посуда, белье и др.). Дифтерия кожи, глаз и половых органов возникает при переносе возбудителя через контаминированные руки. Также известны пищевые вспышки дифтерии, обусловленные размножением возбудителя в молоке, кондитерских кремах и др. [26, 28].

В регионах с жарким климатом регистрируется дифтерия кожи с контактно-бытовым механизмом передачи.

Важными социальными факторами, влияющими на распространение дифтерии и бактерионосительства, токсигенных коринебактерий дифтерии являются условия общения в коллективах. Занос инфекции в коллективы возможен при их формировании из детей и взрослых, прибывающих из различных местностей.

Распространению и накоплению возбудителя способствуют скученность в тесных помещениях; низкая санитарно-гигиеническая культура; вспышки острых респираторных вирусных инфекций (в т.ч. гриппа); ангины; ронические воспалительные заболевания ротоглотки и носа; несвоевременное выявление больных и бактерионосителей токсигенных коринебактерий дифтерии.

Бактерионосительство токсигенных коринебактерий в 4–6 раз чаще наблюдается в школах, чем в дошкольных учреждениях.

Коллективами риска распространения инфекции среди детей являются учащиеся школ-интернатов, первых классов школ, воспитанники детских домов, больные, находящиеся на лечении в санаториях; среди взрослых – новобранцы, первокурсники средних и высших учебных заведений, больные психоневрологических стационаров.

Профессиональные группы риска составляют работники коммунально-бытового обслуживания, детских учреждений, транспорта, торговли, общественного питания, преподаватели средних и высших учебных заведений, медработники, сотрудники полиции.

Дифтерия встречается во всех странах. Уровень заболеваемости зависит от объема специфической иммунизации населения. В развитых странах заболеваемость спорадическая, периодически регистрируются вспышки групповых заболеваний, чаще среди взрослых. В большинстве развивающихся стран отмечаются эпидемические показатели заболеваемости – более 2,0 на 100 тыс. человек, среди заболевших преобладают дети [26].

С 1962 г. отмечается спорадический уровень заболеваемости, характеризующийся преобладанием среди заболевших взрослых. В нашей стране восприимчивость к дифтерии в связи с отсутствием защитного уровня дифтерийного антитоксина в крови выявляется у 40–70% взрослых.

Периодические подъемы заболеваемости дифтерии, которые наблюдались до введения прививок, исчезли в 60–70-е гг. В результате массовой иммунизации детей и в настоящее время не отмечаются.

Сезонные подъемы заболеваемости дифтерией сглажены за счет преимущественной заболеваемости взрослых, болеющих равномерно в течение года.

Дети болеют чаще в осенне-зимнее время. Естественная восприимчивость людей высокая и определяется антитоксическим иммунитетом. Содержание в крови 0,03 АЕ/мл специфических антител обеспечивает защиту от заболевания, но не препятствует формированию носительства патогенных возбудителей. Дифтерийные антитоксические антитела, передающиеся трансплацентарно, защищают новорожденных от заболевания в течение первого полугодия жизни. У переболевших дифтерией или правильно привитых людей вырабатывается

антитоксический иммунитет, его уровень – надежный критерий защищенности от этой инфекции.

Дифтерию как заболевание, зависящее от привитости населения, по мнению специалистов ВОЗ, можно успешно контролировать. В Европе широкие программы иммунизации были начаты в 40-х гг. XX в., и заболеваемость дифтерией быстро снизилась до единичных случаев во многих странах. Значительное снижение иммунной прослойки всегда сопровождает рост заболеваемости дифтерией. Это произошло в Украине в начале 90-х гг., когда на фоне резкого снижения коллективного иммунитета был отмечен небывалый подъем заболеваемости, прежде всего взрослых людей. Вслед за повышением заболеваемости взрослых в эпидемический процесс оказались вовлеченными и дети, не имевшие антитоксического иммунитета, часто в результате необоснованных отводов от прививок. Миграция населения в последние годы также способствовала широкому распространению возбудителя. Периодические (в многолетней динамике) и осенне-зимние (внутригодовые) подъемы заболеваемости также наблюдают при дефектах вакцинопрофилактики. В этих условиях заболеваемость может «сдвигаться» с детского на более старший возраст с преимущественным поражением лиц угрожаемых профессий (работников транспорта, торговли, сферы обслуживания, медицинских работников, педагогов и др.). Резкое ухудшение эпидемиологической обстановки сопровождают более тяжелое течение болезни и увеличение летальности. Подъем заболеваемости дифтерией совпал с увеличением широты циркуляции биоваров gravis и intermedius. Среди заболевших по-прежнему преобладают взрослые. Среди привитых дифтерия протекает легко и не сопровождается осложнениями. Занос инфекции в соматический стационар возможен при госпитализации больного стертой или атипичной формой дифтерии, а также носителя токсигенного возбудителя [29].

Клиника дифтерии. Инкубационный период длится от 2 до 10 дней. Клиническая классификация дифтерии подразделяет заболевание на следующие формы и варианты течения:

– Дифтерия ротоглотки: дифтерия ротоглотки локализованная с катаральным, островчатым и пленчатым вариантами; дифтерия ротоглотки распространенная; дифтерия ротоглотки субтоксическая; дифтерия ротоглотки токсическая (I, II и III степеней); дифтерия ротоглотки гипертоксическая.

– Дифтерийный круп: дифтерия гортани (дифтерийный круп локализованный); дифтерия гортани и трахеи (круп распространенный); дифтерия гортани, трахеи и бронхов (нисходящий круп).

– Дифтерия носа.

– Дифтерия половых органов.

– Дифтерия глаз.

– Дифтерия кожи.

– Комбинированные формы с одновременным поражением нескольких органов.

Дифтерия ротоглотки. Дифтерия ротоглотки составляет 90–95% всех случаев заболевания у детей и взрослых; у 70–75% пациентов она протекает в локализованной форме. Заболевание начинается остро, повышенная температура тела от субфебрильной до высокой сохраняется 2–3 дня. Интоксикация умеренная: головная боль, недомогание, снижение аппетита, бледность кожи, тахикардия. При снижении температуры тела местные проявления в области входных ворот сохраняются и даже могут нарастать. Интенсивность болей в горле при глотании соответствует характеру изменений в ротоглотке, где отмечают неяркую застойную разлитую гиперемию, умеренный отек миндалин, мягкого неба и дужек. Налеты локализуются только на миндалинах и не выходят за их границы, располагаются отдельными островками или в виде пленки (островчатый или пленчатый варианты). Фибринозные налеты в первые часы болезни выглядят как желеобразная масса, затем – как тонкая паутинообразная пленка, однако уже на 2 сут болезни они становятся плотными, гладкими, сероватого цвета с перламутровым блеском, снимаются с трудом, при их снятии шпателем слизистая оболочка кровоточит. На следующий день на месте удаленной пленки появляется новая. Снятая фибринозная пленка, помещенная в воду, не распадается и тонет.

При локализованной форме дифтерии типичные фибринозные налеты наблюдают не более чем у 1/3 взрослых больных. В остальных случаях, а также в более поздние сроки (3–5 сут) болезни, налеты разрыхлены и снимаются легко, кровоточивость слизистой оболочки при их снятии не выражена. Регионарные и подчелюстные лимфатические узлы умеренно увеличены и чувствительны при пальпации. Процесс на миндалинах и реакция регионарных лимфатических узлов могут быть несимметричными или односторонними. Катаральный вариант локализованной дифтерии ротоглотки

регистрируют редко, он сопровождается минимальными общими и местными симптомами. При нормальной или кратковременной субфебрильной температуре тела и слабых проявлениях интоксикации возникают неприятные ощущения в горле при глотании, небольшая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, отечность миндалин. Диагноз дифтерии в таких случаях можно поставить только с учетом данных анамнеза, эпидемической ситуации и результатов лабораторного обследования [26, 27, 29].

Течение локализованной дифтерии ротоглотки, как правило, доброкачественное. После нормализации температуры тела уменьшается и затем исчезает боль в горле, тогда как налеты на миндалинах могут сохраняться 6–8 дней. Однако при отсутствии лечения локализованная форма дифтерии ротоглотки может прогрессировать и переходить в другие, более тяжелые формы. Распространенная форма дифтерии ротоглотки встречается сравнительно редко (3–11%). Она отличается от локализованной формы распространением налетов за пределы миндалин на любые участки слизистой оболочки ротоглотки. Симптомы общей интоксикации, отек миндалин, болезненность подчелюстных лимфатических узлов обычно более выражены, чем при локализованной форме. Отека подкожной клетчатки шеи не бывает.

Субтоксическая форма дифтерии ротоглотки. Отмечаются явления интоксикации, выраженные боли при глотании и иногда в области шеи. Миндалины багрово-цианотичного цвета с налетом, носящим локализованный характер или незначительно распространяющимся на небные дужки и язычок. Отек миндалин, дужек, язычка и мягкого неба умеренный. Отмечают увеличение, болезненность и плотность регионарных лимфатических узлов. Отличительная особенность этой формы – локальный отек подкожной клетчатки над регионарными лимфатическими узлами, часто односторонний. Токсическая форма дифтерии ротоглотки встречается достаточно часто (около 20% общего количества больных), особенно у взрослых. Она может развиться из нелеченой локализованной или распространенной формы, но в большинстве случаев возникает сразу и бурно прогрессирует. Температура тела, как правило, высокая (39–41 °С) уже с первых часов заболевания. Отмечают головную боль, слабость, сильные боли в горле, иногда в шее и животе. Могут возникнуть рвота, болевой тризм жевательных мышц, эйфория, возбуждение, бред, дели-

рий. Кожные покровы бледные (при токсической дифтерии III степени возможна гиперемия лица). Диффузная гиперемия и выраженный отек слизистой оболочки ротоглотки, при токсической дифтерии II и III степеней полностью закрывающий просвет зева, предшествуют появлению фибринозных налетов. Образующиеся налеты быстро распространяются на все отделы ротоглотки. В дальнейшем фибриновые пленки становятся толще и грубее, держатся до 2 нед. и более. Процесс часто носит односторонний характер. Регионарные лимфатические узлы увеличиваются рано и значительно, становятся плотными, болезненными, развивается периаденит.

Местные проявления при токсической дифтерии ротоглотки отличаются от всех других форм заболевания наличием безболезненного тестоватого отека подкожной клетчатки шеи, достигающего ее середины при токсической дифтерии I степени, ключицы – при II степени. При III степени отек спускается ниже ключицы, может распространяться на лицо, заднюю поверхность шеи, спину и быстро прогрессирует. Выражен общетоксический синдром, отмечают цианоз губ, тахикардию, снижение артериального давления. При снижении температуры тела симптомы остаются выраженными. Изо рта больных исходит специфический приторно-гнилостный запах, голос приобретает гнусавый оттенок. Токсическая дифтерия ротоглотки часто сочетается с поражениями гортани и носа. Такие комбинированные формы отличает тяжелое течение, они трудно поддаются терапии. Гипертоксическая форма – наиболее тяжелое проявление дифтерии. Чаще развивается у больных с неблагоприятным преморбидным фоном (алкоголизм, сахарный диабет, хронический гепатит и др.). Температура тела с ознобом быстро нарастает до высоких цифр, интоксикация резко выражена (слабость, головная боль, рвота, головокружение, признаки энцефалопатии). Отмечают прогрессирующие расстройства гемодинамики – тахикардию, слабый пульс, снижение артериального давления, бледность, акроцианоз. Возникают кожные кровоизлияния, органные кровотечения, пропитывание кровью фибринозных налетов, что отражает развитие ДВС-синдрома. В клинической картине доминируют признаки быстро развивающегося инфекционно-токсического шока, способного вызвать смерть больного уже на 1–2 сут заболевания.

Дифтерийный круп. Выделяют локализованную (дифтерия гортани) и распространенную (с одновременным поражением гортани,

трахеи и даже бронхов) формы. Распространенная форма чаще сочетается с дифтерией ротоглотки, носа. В последнее время эту форму дифтерии довольно часто встречают у взрослых больных. Клинически круп проявляется в виде трех последовательно развивающихся стадий – дисфонической, стенотической и асфиксической – при умеренно выраженных явлениях интоксикации.

Ведущие симптомы дисфонической стадии – грубый лающий кашель и нарастающая осиплость голоса. У детей она продолжается 1–3 дня, у взрослых – до 7 сут.

В стенотическую стадию (продолжается от нескольких часов до 3 сут) голос становится афоничным, кашель – беззвучным. Больной бледен, беспокоен, дыхание шумное, с удлиненным вдохом и втягиванием уступчивых участков грудной клетки. Нарастание признаков затруднения дыхания, цианоза, тахикардии рассматривают как показания к интубации или трахеостомии, предотвращающей переход дифтерийного крупа в асфиксическую стадию.

В асфиксическую стадию дыхание становится частым и поверхностным, затем – ритмичным. Нарастает цианоз, пульс становится нитевидным, артериальное давление падает. В дальнейшем нарушается сознание, появляются судороги, наступает смерть от асфиксии.

В силу анатомических особенностей гортани у взрослых развитие дифтерийного крупа занимает большее время, чем у детей, втяжение уступчивых мест грудной клетки может отсутствовать. В части случаев единственными признаками этой формы заболевания становятся осиплость голоса и чувство нехватки воздуха. Вместе с тем обращают на себя внимание бледность кожных покровов, ослабление проведения дыхания, тахикардия, снижение напряжения кислорода при исследовании кислотно-щелочного состояния. Безусловную помощь в постановке диагноза оказывает ларингоскопическое (в некоторых случаях и бронхоскопическое) исследование, выявляющее гиперемию и отек гортани, пленки в области голосовых связок, поражение трахеи и бронхов.

Дифтерия носа. Характерны незначительная интоксикация, затруднение носового дыхания, серозно-гнойные или сукровичные выделения (катаральный вариант). Слизистая оболочка носа гиперемирована, отечна, с эрозиями, язвочками или фибринозными наложениями в виде легко снимающихся «клочьев» (пленчатый вариант). На коже около носа появляются раздражение, мокнущие корочки.

Дифтерия носа обычно развивается в сочетании с поражением ротоглотки и (или) гортани, иногда глаз.

Дифтерия глаз. Может протекать в катаральном, пленчатом и токсическом вариантах. При катаральном варианте отмечают воспаление конъюнктивы (чаще одностороннее) с необильными выделениями. Температура тела нормальная или субфебрильная. Симптомы интоксикации и регионарный лимфаденит отсутствуют. При пленчатом варианте на фоне субфебрильной температуры тела и слабых общетоксических явлений формируется фибриновая пленка на гиперемированной конъюнктиве, нарастает отек век, появляются серозно-гнойные выделения. Процесс сначала бывает односторонним, но через несколько дней может перейти и на другой глаз. Токсическая дифтерия глаз имеет острое начало, отличается быстрым развитием симптомов интоксикации, отека век, обильным сукровично-гнойным секретом, раздражением и мокнутием кожи вокруг глаза. Отек распространяется захватывая различные области подкожной клетчатки лица. Пленчатый конъюнктивит часто сопровождают поражения других отделов глаза, вплоть до панофтальмии, а также регионарный лимфаденит.

Дифтерия уха, половых органов (анально-генитальная), кожи. Эти состояния встречают редко; обычно они развиваются в сочетании с дифтерией зева или носа. Общие черты этих форм – отек, гиперемия, инфильтрация, фибринозный налет в области поражения, регионарный лимфаденит. При дифтерии половых органов у мужчин процесс локализуется в области крайней плоти. У женщин он может стать распространенным и захватывать половые губы, влагалище, промежность и область заднего прохода, сопровождаться серозно-кровянистыми выделениями из влагалища, затрудненным и болезненным мочеиспусканием. Дифтерия кожи развивается в области ран, опрелостей, экземы, грибковых поражений с трещинами кожи, где формируется налет грязно-серого цвета с серозно-гнойным отделяемым. Общетоксические явления при этом незначительны, однако местный процесс регрессирует медленно (до 1 мес. и более). Развитию этих форм способствуют травматизация участков слизистых оболочек или кожи, занос возбудителей руками. У лиц, перенесших дифтерию или никогда ею не болевших, можно наблюдать бессимптомное носительство, длительность которого значительно варьирует. Формированию носительства способствуют сопутствующие

хронические заболевания носоглотки. Антитоксический иммунитет не препятствует развитию носительства.

Осложнения. К патогенетически обусловленным осложнениям дифтерии относят инфекционно-токсический шок, миокардиты, моно- и полиневриты, включая поражения черепных и периферических нервов, полирадикулоневропатию, поражения надпочечников, токсический нефроз. Частота их развития при локализованной форме дифтерии ротоглотки составляет 5–20%, при более тяжелых формах она значительно возрастает: при субтоксической дифтерии – до 50% случаев, при различных степенях токсической дифтерии – от 70 до 100%. Время развития осложнений, считая от начала заболевания, зависит прежде всего от клинической формы дифтерии и степени тяжести процесса. Тяжелый миокардит, представляющий собой наиболее частое осложнение токсической дифтерии, возникает рано – в конце первой или начале 2 нед. заболевания. Среднетяжелые и легкие миокардиты выявляют позже, на 2–3 нед. Токсический нефроз как частое осложнение только токсической дифтерии выявляют по результатам анализов мочи уже в острый период болезни. Проявления невритов и полирадикулоневропатии могут возникнуть как на фоне клинических проявлений заболевания, так и через 2–3 мес. после выздоровления [26, 29].

Диагностика дифтерии. Локализованную и распространенную дифтерию ротоглотки дифференцируют с ангинами различной этиологии (кокковыми, ангиной Симановского–Венсана–Плаута, сифилитической, туляремийной и др.), инфекционным мононуклеозом, синдромом Бехчета, стоматитами. Ее отличают умеренная интоксикация, бледность кожи, неяркая гиперемия ротоглотки, медленный регресс проявлений ангины при снижении температуры тела. При пленчатом варианте значительно облегчает диагностику фибринозный характер налетов. Наиболее труден для дифференциальной диагностики островчатый вариант дифтерии ротоглотки, зачастую клинически не отличимый от ангин кокковой этиологии.

При постановке диагноза токсической дифтерии ротоглотки необходимо проводить дифференциальную диагностику с паратонзиллярным абсцессом, некротическими ангинами при заболеваниях крови, кандидозом, химическими и термическими ожогами полости рта. Для токсической дифтерии ротоглотки характерны быстро распространяющиеся фибринозные налеты, отек слизистой оболочки

ротоглотки и подкожной клетчатки шеи, выраженные и быстро прогрессирующие проявления интоксикации.

Дифтерийный круп дифференцируют от ложного крупа при кори, ОРВИ и других заболеваниях. Круп часто сочетается с дифтерией ротоглотки или носа, клинически проявляется в виде трех последовательно развивающихся стадий: дисфонической, стенотической и асфиксической при умеренно выраженных явлениях интоксикации.

При лабораторной диагностике в гемограмме при локализованной форме дифтерии отмечают умеренный, а при токсических формах – высокий лейкоцитоз, нейтрофилию со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, нарастание СОЭ, прогрессирующую тромбоцитопению.

Основу лабораторной диагностики составляют бактериологические исследования: выделение возбудителя из очага воспаления, определение его типа и токсигенности. Материал должен быть посеян не позднее 2–4 ч после взятия. У больных ангиной, бывших в контакте с больными дифтерией, а также у лиц с типичными клиническими проявлениями дифтерии диагноз ставят даже при отрицательном результате бактериологического исследования. Вспомогательное значение имеет определение титров антитоксических антител в парных сыворотках при постановке РНГА. Токсинообразование выявляют используя РНГА с антительным эритроцитарным диагностикумом. Для выявления дифтерийного токсина предложено использовать ПЦР [28].

1.1.4. Инфекция гемофильная

Гемофильная инфекция (палочка инфлюэнцы, палочка Пфейффера) – острая антропонозная инфекционная болезнь с аэрогенным механизмом передачи возбудителя, которая характеризуется преимущественным поражением органов дыхания, центральной нервной системы и развитием гнойных очагов в различных органах.

Возбудитель этой инфекции в большинстве случаев является причиной поражения нервной системы и развития тяжелейших пневмоний. Микроорганизм начинает свое разрушающее действие тогда, когда организм наиболее ослаблен.

В конце XIX в. возбудитель гемофильной палочки впервые был выделен у больных в момент активного развития гриппа. Это и послужило основанием считать, что микроорганизм является причиной развития вирусных инфекций. Спустя почти 30 лет установили невирусную природу заболеваний, и что гемофильная палочка в момент размножения нуждается в присутствии одного из факторов крови.

Микроорганизм не относится к типу экзотических бактерий, которые могут быть завезены только из определенных стран. Гемофильная палочка является естественным обитателем организма каждого человека, она как представитель нормальной микрофлоры ротоглотки относится к типу условно-патогенных [30].

Этиология инфекции гемофильной. Возбудитель – Haemophilus influenzae (палочка Пфейффера) относится к семейству Pasteurellaceae, роду гемофилюсов (который включает 16 видов бактерий).

Впервые гемофильная палочка инфлюэнцы была выделена Рихардом Пфейффером во время пандемии гриппа в 1889 г. и была ошибочно принята за этиологическую причину гриппа, что и определило ее название (бацилла Пфейффера). В 1920 г. Винслоу с коллегами, открывшими необходимость для роста микроорганизма эритроцитарных факторов, была переименована в Haemophilus («любящая кровь»).

В 1933 г. была открыта вирусная природа гриппа, однако название influenzae сохранилось. Микробиологические и иммунологические свойства Haemophilus influenzae (H. Influenzae) были открыты М. Питтман в 1930 г. В 1933 г. Фотергиллом и Райтом была обнаружена зависимость заболеваемости гемофильной инфекцией от возраста.

H. Influenzae представляет собой мелкую грамотрицательную коккобациллу (0,3 мкм в диаметре), для своего роста требует наличия содержащихся в эритроцитах термолабильного фактора V (НАД) и термостабильного фактора X (гемин).

По культуральным свойствам (продукция индола, активность уреазы и др.) разделяется на 7 биотипов (от I до VII). Часть выделенных со слизистых оболочек палочек инфлюэнцы имеет защитные полисахаридные капсулы, которые позволяют ей выживать в организме человека, длительно уклоняться от иммунной системы. По этой причине защитные антитела либо не вырабатываются организмом вовсе, либо вырабатываются в небольшом количестве.

Наружная капсула (мембрана) гемофильных палочек содержит эндотоксин. Известно 6 антигенно различающихся капсульных типов, обозначаемых от a до f (a, b, c, d, e, f). Наибольшее значение в патологии человека имеет Haemophilus influenzae type b (отсюда и название ХИБ). Они вызывают развитие тяжелой формы инфекции. Это грамотрицательный микроорганизм (при окрашивании по Граму и микроскопии не окрашивается) очень мелких размеров (диаметр до 1 мкм), способный преобразовываться в S-форму (с образованием капсулы). Данный серотип является наиболее патогенным для человека, отличается от других наличием 8 генов, ответственных за образование фимбрий, которые способствуют улучшению адгезивных и пенетрантных свойств. Также в отличие от других серотипов ХИБ способна проникать в кровеносное русло и вызывать развитие множественных гнойно-септических очагов во внутренних органах. Гемофильная палочка является естественным обитателем организма каждого человека, она представитель нормальной микрофлоры ротоглотки [31, 32].

H. influenzae малоустойчива в окружающей среде. Возбудитель гибнет в течение 30 мин при температуре 55 °С, а также под воздействием солнечных лучей и при высыхании. Дезинфицирующие растворы в обычно применяемых на практике концентрациях убивают H. influenzae через несколько минут.

Патогенез инфекции гемофильной. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка верхних дыхательных путей, где возбудитель может длительно бессимптомно персистировать. Механизм передачи – воздушно-капельный, однако у маленьких детей путь передачи может быть контактным. В некоторых случаях, в основном у лиц с ослабленными защитными силами и лиц, входящих в группу риска, латентная форма переходит в манифестную. Риск перехода инаппарантного носительства в манифестную форму усиливается при наличии сопутствующей вирусной инфекции и повышении микробной массы. Необходимо отметить роль вторичных контактов. Данный механизм передачи наиболее актуален для детей в возрасте до двух лет.

Следует отличать первичное заболевание, которое возникает вследствие контакта со здоровым носителем и вторичное, которое возникает при контакте с больным в манифестной форме. Инфекция распространяется по окружающим тканям, обусловливая развитие

синуситов, отитов, бронхитов, пневмоний, воспаление подкожной жировой клетчатки, или путем гематогенной диссеминации поражает суставы и другие органы, протекая по типу сепсиса. Бактериемия приводит к развитию септицемии, артрита, остеомиелита и менингита Штаммы гемофильной палочки, не имеющие капсулы, поражают только слизистые оболочки. Системные заболевания вызывают, как правило, возбудители, обладающие капсулой, в 95% случаях это гемофильная палочка типа b. Уникальным свойством бактерий данного типа является их способность проникать в кровеносное русло путем разрывания межклеточных соединений. Также более выраженная патогенность этих штаммов связана с тем, что капсула способна подавлять фагоцитоз. Возбудитель может в течение нескольких суток персистировать в кровеносном русле бессимптомно до тех пор, пока масса микробных тел не станет критической. Затем бактерия проникает в ЦНС через хороидальные сплетения, вызывая инфильтрацию и гнойное воспаление мягких мозговых оболочек. У перенесших заболевание развивается стойкий иммунитет.

Иммунный отклик организма на данный вид инфекции имеет несколько особенностей. Вследствие подавления фагоцитоза, продукция антител В-лимфоцитами активируется без участия Т-хелперов. Именно поэтому иммунный отклик организма в ответ на инвазию Hib в большинстве случаев недостаточен, отсутствует так называемый бустерный (ударный) отклик при повторной экспозиции антигена гемофильной палочки. Также отмечается крайне слабая Т-независимая продукция специфических антител в возрасте до 8 мес. Кроме того, полисахариды являются набором олигосахаридов, каждый из которых способен индуцировать слабый иммунный отклик. Это в свою очередь обусловливает множественность и вариабельность продуцируемых антител в ущерб количественному фактору.

Местный иммунитет, представленный секреторными антителами класса IgA, изучен недостаточно. Более того, было обнаружено, что капсульные виды H.influenzae выделяют протеазы, инактивирующие антитела. Проведенные исследования местного иммунитета у здоровых носителей показали, что роль местного иммунитета может быть достаточно важной – блокировка пенетрации слизистой оболочки бактериями, предотвращение проникновения микроорганизмов в кровеносное русло.

Комплемент при гемофильной инфекции может быть активирован как по классическому (антителозависимому), так и по альтернативному путям. Антигены клеточной стенки H.influenzae способны активировать комплемент по альтернативному пути, в то время как комплекс антител и антигенов, способен активировать комплемент по классическому пути [33, 34].

Гемофильный менингит (Hib-менингит) – наиболее типичная и частая форма Hib-инфекции. В развитии болезни выявляют три фазы: фазу респираторной инфекции; бактериемию (частота выделения гемокультуры свыше 60 %); фазу менингита.

Эпидемиология инфекции гемофильной. Источником и резервуаром инфекции является только человек. Путь распространения – воздушно-капельный, при котором распространение возбудителя происходит при чихании, кашле, разговоре со слизью бронхиального дерева – мокротой, а также слизью рото- и носоглотки. Дополнительный путь инфицирования – контактно-бытовой (через предметы обихода – полотенца, посуду, игрушки).

Больной становится заразен с появлением симптомов болезни. Возбудитель локализуется на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. H.influenzae можно выделить из носоглотки 90 % здоровых людей, причем на более вирулентный тип b приходится около 5% всех выделенных штаммов. Здоровое носительство может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Носительство сохраняется даже при высоком титре специфических антител и даже при назначении высоких доз антибиотиков. Чаще всего заболевают дети в возрасте от 6 мес. до 4 лет, реже болеют новорожденные, дети старшего возраста и взрослые [16, 24].

До введения обязательной вакцинации против Hib в США (до 1990 г.), по данным AAP (American Academy of Pediatrics), ежегодно отмечалось около 20000 случаев заболевания и около 1000 летальных исходов у детей в результате гемофильной инфекции. Неврологические осложнения отмечались в 25–35% случаев. В настоящее время в европейских странах регистрируется 26–43 случаев заболеваний на 100000 детей, смертность составляет 1–3%, высок уровень неврологических осложнений.

Показатели заболеваемости гемофильной инфекцией типа b в тысячи раз выше у детей восприимчивых возрастов (75–85% случаев заболеваний – в возрасте до 24 мес., пик 6–12 мес.).

Выделяют следующие группы риска для данного заболевания:

– люди экстремальных возрастов (дети до 2 лет, пожилые люди);

– дети, посещающие детские дошкольные учреждения. В одном из исследований было показано, что до 50% инвазивных форм можно отнести за счет посещения детских учреждений;

– дети на искусственном вскармливании. У детей до года, находящихся на искусственном вскармливании и не получающих небольших дополнительных количеств материнских антител с грудным молоком, особенно высок риск самых тяжелых форм ХИБ-инфекции – воспаления легких и менингита. Фактор грудного вскармливания является отчасти гипотетическим, так как до конца не ясен механизм воздействия на защиту от гемофильной инфекции. Здесь могут играть роль как питательные, так и иммунные факторы, находящиеся в грудном молоке. После иммунизации женщин полисахаридной вакциной на 36–39 нед. беременности было отмечено 20-кратное возрастание выделения специфических антител с грудным молоком в послеродовом периоде;

– представители неевропейских рас. Этот фактор риска также является достаточно спорным, однако многие исследования заболеваемости показывали, что заболеваемость среди детей неевропейских рас значительно выше;

– лица с низким социально-экономическим статусом. Риск заболевания значительно увеличивается при скученном проживании;

– лица с различными видами иммунодефицита;

– крайне ослабленные и страдающие алкоголизмом;

– больные лимфогранулематозом (болезнь Ходжкина), серповидно-клеточной анемией;

– лица, подвергшиеся спленэктомии (удаления селезенки).

Заболеваемость повышается в конце зимы и весной. За последние годы заметно увеличилась заболеваемость взрослых.

Необходимо отметить, что вариант клинической формы гемофильной инфекции зависит от возраста. Так, согласно зарубежным данным, менингит встречается чаще у детей в возрасте 6–9 мес., эпиглоттит встречается чаще у детей старше 2 лет, целлюлит (воспаление подкожной клетчатки) чаще встречается у детей в годовалом возрасте. Для взрослых и пожилых людей менингит является нехарактерным – чаще встречается пневмония.

Сезонность при данной инфекции – зима-весна. Восприимчивость к данной инфекции высокая среди детей раннего возраста – с 6 мес. до 2, а иногда до 4 лет. До 6 мес. в силу «материнской защиты» дети заболевают редко. Старше 5 лет и взрослые болеют в единичных случаях [31].

Клиника инфекции гемофильной. Инкубационный период (с момента инфицирования до появления первых симптомов болезни) определить практически невозможно, ведь гемофильная палочка может длительно находиться на слизистой носоглотки, не вызывая никаких изменений (бессимптомное течение) и только при снижении защитных сил начинает размножаться.

Начало инфекции может быть схожим с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), затем наступает генерализация процесса (палочка проникает в кровь и разносится по организму) и возникает одна из клинических форм.

Гемофильная инфекция может протекать в следующих клинических формах:

– гнойный менингит (воспаление мягкой мозговой оболочки);
– острая пневмония (воспаление легких);
– сепсис, в частности его форма – септицемия;
– воспаление подкожной клетчатки (целлюлит или панникулит);
– эпиглоттит (воспаление надгортанника);
– острый гнойный артрит (поражение суставов);
– прочие редкие заболевания (перикардиты, синуситы, отиты, заболевания дыхательных путей и др.).

По данным Бостонского университета, самыми частыми клиническими формами гемофильной инфекции являются менингит, средний отит и пневмония.

Гнойный менингит наблюдается преимущественно у детей от 9 мес. до 4 лет (для данной возрастной группы это самая частая причина менингитов). Заболевание развивается остро, иногда с симптомов ОРЗ, затем быстро развивается клиническая симптоматика, характерная для бактериальных менингитов. Иногда менингиальный синдром сочетается с другими проявлениями гемофильной инфекции (гнойный артрит, воспаление надгортанника, целлюлиты. Заболевание протекает тяжело и нередко кончается летально (около 10–15% случаев). Процент неврологических осложнений высок – до 40%. Гемофильная инфекция в виде менингита сохраняет все

признаки воспаления головного мозга. Вначале болезнь можно спутать с острой вирусной инфекцией, так как проявляются ее типичные признаки: слабость, повышение температуры, боль в горле, насморк. Затем симптоматика нарастает и проявляются типичные симптомы менингита: многократная рвота, головные боли, спутанность сознания, бред, судороги в мышцах всего туловища, а также рук и ног; параличи мышц, бессознательное состояние, может появиться сыпь по всему телу. Человек находится в типичной позе больного менингитом с запрокинутой назад головой и приведенными к животу ногами.

Симптомы можно объединить в 3 синдрома:

– инфекционно-токсический синдром (особенностью является постепенное начало с ОРЗ, высокая температура до 38–39 °С и более, покраснение лиц и шеи);

– общемозговая симптоматика (головные боли выраженные, тошнота, рвота, часто повторная, повышенная чувствительность ко всем видам раздражителей);

– менингеальный синдром (ригидность затылочных мышц – невозможность пассивного сгибания головы в положении лежа, симптомы Кернига, Брудзинского). Течение гемофильного менингита длительное, волнообразное.

Гемофильная пневмония является второй по частоте среди всех бактериальных пневмоний у детей. Может проявляться как в виде очаговой, так и в виде долевой (крупозной), очень часто (до 70%) сопровождается гнойным плевритом (у детей), может осложняться гнойным перикардитом, средним отитом. Может принимать затяжное течение. У взрослых, особенно пожилых лиц, гемофильная инфекция может наслаиваться на другие виды инфекции. Для пневмонии, вызванной гемофильной палочкой, характерны высокая температура, сухой кашель, боль в области грудной клетки. При этом человека беспокоят симптомы общей интоксикации: слабость, вялость, отсутствие аппетита, нарушение сна, особенно у маленьких детей. Начало болезни в большинстве случаев постепенное, редко острое [16, 25].

Гемофильный сепсис чаще развивается у детей 6–12 мес., предрасположенных к этому заболеванию. Протекает бурно, без возникновения вторичных гнойных очагов, нередко как молниеносный, с септическим шоком и быстрой гибелью больного. Характеризуется высокой температурой (до 40 °С), увеличением селезенки, быстры-

ми нарушениями гемодинамики (падение АД, увеличение частоты пульса), появляются нарушения микроциркуляции (кровоизлияния на коже туловища, конечностей, лица).

Воспаление подкожной клетчатки (целлюлит) развивается у детей от 6 мес. до 2 лет, чаще локализуется на лице в области щек и вокруг глазницы, реже на конечностях. Начинается нередко с картины ОРЗ (ринофарингит), затем появляется припухлость в области щеки или вокруг глазницы, кожа над припухлостью гиперемирована, с цианотичным оттенком, иногда заболевание сопровождается воспалением средним отитом. Температура тела субфебрильная, симптомы общей интоксикации выражены слабо. У детей старших возрастов воспаление подкожной клетчатки может локализоваться на конечностях.

Воспаление надгортанника (эпиглоттит) является очень тяжелой формой гемофильной инфекции, в большинстве случаев (около 90%) сопровождается бактериемией. Чаще всего поражает детей в возрасте от 2 до 4–5 лет. Начинается остро, характеризуется быстрым подъемом температуры тела, выраженной общей интоксикацией и картиной быстро прогрессирующего крупа, который может привести к гибели ребенка от асфиксии (полная непроходимость дыхательных путей или остановка дыхания). Эпиглоттит сопровождается лихорадкой, сильнейшими болями в горле, затруднением глотания, осиплостью голоса, сильным слюнотечением и расстройствами дыхания. У пациента отмечаются нарушение речи (дисфония), бледность кожных покровов, избыточное слюнотечение, запрокидывание головы. При осмотре горла и надавливании шпателем на корень языка можно увидеть ярко-красный надгортанник. При ларингоскопии – воспаление надгортанника, отек в подсвязочном пространстве. Если вовремя не оказать помощь, возможна полная закупорка гортани в области воспаления вплоть до потери сознания и летального исхода. Пациенту срочно необходима интубация или трахеостомия.

Гемофильная инфекция по типу артрита сопровождается набуханием и покраснением воспаленного сустава, болезненностью при минимальных движениях, местно повышается температура. Одним из самых грозных осложнений артрита является гнойное расплавление костной ткани или остеомиелит.

Отит – воспаление среднего уха проявляется болью в области органа, больной жалуется на шум в области больного уха, иногда при

самопроизвольном прорыве барабанной перепонки может вытекать оранжево-красная жидкость. Заболевание сопровождается повышением температуры, головными болями и слабостью.

В детском возрасте чаще встречаются проблемы верхних дыхательных путей и поражение нервной системы. Взрослые в большинстве случаев страдают от пневмонии,

К осложнениям относятся: остеомиелит, эмпиема или гнойное воспаление пораженного органа (плевры, легких); остеомиелит; инфекционно-токсический шок; пороки развития у новорожденных; смерть [4, 16].

Диагностика инфекции гемофильной. Клиническая диагностика любых форм Hib-инфекции, кроме эпиглоттита, ориентировочная, так как Hib – наиболее частый его возбудитель. Диагноз Hib-инфекции устанавливают на основании выделения гемокультуры возбудителя и культуры из патологических секретов (СМЖ, гной, плевральный выпот, мокрота, мазки из носоглотки). В последнем случае диагностическое значение имеет только выделение капсульных штаммов. Для посева используют шоколадный агар с факторами роста. Для диагностики менингита применяют также бактериоскопию, ПЦР и реакцию РЛА СМЖ.

1.1.5. Инфекция менингококковая

Менингококковая инфекция – острое антропонозное инфекционное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем, причиной которого является бактерия Neisseria meningitidis. Болезнь характеризуется широким диапазоном клинических проявлений – от бессимптомного менингококконосительства и назофарингита до генерализованных форм (гнойного менингита, менингоэнцефалита и менингококкцемии с поражением различных органов и систем). Менингококковая инфекция – [греч. meninx, meningos мозговая оболочка + kokkos зерно, косточка (плода); инфекция] – болезнь, для которой наиболее типичны поражение слизистой оболочки носоглотки и генерализация в виде специфической септицемии и гнойного лептоменингита [2, 35, 36].

Заболевания с симптомами, характерными для воспаления оболочек мозга, упоминаются еще за несколько веков до новой эры,

а также в период средневековья. Описания вспышек менингококковой инфекции в своей наиболее яркой клинической форме – эпидемического цереброспинального менингита – содержатся в трудах Аретея (II в. до н.э.), Цельса (I в. н.э.), Павла Эгинского (VII в.). Как самостоятельное заболевание цереброспинальный менингит впервые был описан М. Вьесо, наблюдавший вспышку этого заболевания в Женеве в 1805 г. Однако окончательное выделение эпидемического цереброспинального менингита как самостоятельной болезни было сделано после открытия А. Вексельбаумом в 1887 г. возбудителя – грамотрицательного диплококка, расположенного в клетках спинномозговой жидкости. В 1889 г. У. Ослер выделил возбудитель из крови, что послужило основанием и доказательством того, что менингококк вызывает не только менингит, но и другие клинические формы заболевания – от назофарингита до сепсиса.

До конца XIX столетия ученые полагали, что менингококк вызывает лишь поражение оболочек головного мозга. Только в прошлом столетии биологи и врачи полностью изучили микроорганизм и его влияние на человека [37, 38].

В 1965 г. Всемирная Ассамблея здравоохранения в МКБ-8 ввела новое название болезни «менингококковая инфекция», исключив термин «эпидемический цереброспинальный менингит».

Этиология менингококковой инфекции. Возбудитель инфекции – менингококк – грамотрицательный диплококк Neisseria meningitidi. Грамотрицательные кокки имеют почти правильную округлую форму, размеры от 0,6 до 1,0 мкм, аэробы и факультативные анаэробы, жгутиков не имеют, спор и капсулы не образуют. Хорошо окрашиваются анилиновыми красителями. Оптимальная температура для роста менингококков – 37 °С.

В мазках крови, ликвора располагаются внутри- и внеклеточно, чаще всего попарно (диплококк), в виде кофейных зерен. Экзотоксин не образуют, при гибели микробной клетки высвобождается эндотоксин липополисахаридной природы.

По антигенной структуре менингококки делятся на три группы:

– эпидемические серогруппы (A, B и C);

– неэпидемические серогруппы (D, X, Y, Z, E29, W135 и др.);

– неагглютинируемые (НАГ) штаммы.

Все эпидемические вспышки и генерализованные формы менингококковой инфекции обусловлены эпидемическими серогруппами

А и С. Однако в последние годы в этих процессах значительно увеличилась доля серогруппы В. Неэпидемические серогруппы и НАГ-штаммы встречаются чаще всего у менингококконосителей. Внутри отдельных серологических групп также обнаруживается антигенная неоднородность. Например, только у менингококков серогрупы В выявлено 15 сероваринтов, а у менингококков серогруппы С – 20. В отношении серогруппы А вопрос окончательно не решен. Наиболее вирулентными в серогруппах В и С являются сероварианты 2, 4, 15 и 16.

Менингококки неподвижны, обладают низкой устойчивостью к действию факторов внешней среды. На предметах окружающей обстановки в жилых помещениях возбудитель способен сохраняться до 3 часов, при температуре 0 °С – от 3 до 5 дней, а при 35 °С и высокой влажности – всего 5 минут. Нагревание до температуры 55 °С и растворы дезинфектантов в обычных концентрациях приводят к гибели менингококков через несколько минут [2, 39, 40].

Возбудитель чувствителен к пенициллину, левомицетину, рифампицину и другим антибиотикам. Устойчив к полимиксину, линкомицину, ванкомицину и ристомицину. В последние годы появились сообщения о появлении штаммов, устойчивых к сульфаниламидам, а также возрастание доли L-форм менингококков в патологии человека.

Патогенез менингококковой инфекции. В большинстве случаев менингококк, попав на слизистую оболочку носоглотки, не вызывает ее местного воспаления или заметных нарушений состояния здоровья. Лишь в 10–15% случаев попадание менингококка на слизистую оболочку носоглотки, а возможно, и бронхов приводит к развитию воспаления.

В организме возбудитель распространяется гематогенным путем. Бактериемия сопровождается массивным распадом менингококков токсемией, играющей большую роль в патогенезе болезни. Причины, приводящие к генерализации процесса, до конца не выяснены. Важное значение имеют предшествовавшие вирусные заболевания (чаще грипп), резкая смена климатических условий, травмы и др. Генерализация процесса происходит на фоне изменения иммунологического статуса организма, на что указывает снижение уровня lg M и lg G в первые дни болезни.

В патогенезе менингококковой инфекции играет роль сочетание процессов септического и токсического характера с аллергически-

ми реакциями. Большинство поражений (менингит, отит, лабиринтит, артрит, перикардит, иридоциклит и др.), возникающих в начале болезни, обусловлено первично-септическим процессом. Токсикоз более свойственен менингококкцемии, но наблюдается и у больных менингитом. В результате гибели менингококков выделяются токсины, поражающие сосуды микроциркуляторного русла. Токсемия сопровождается стимуляцией симпато-адреналовой системы и развитием генерализованной вазоконстрикции (сменяющейся дилатацией), расстройствами микроциркуляции, приводящими наряду с угнетением окислительно-восстановительных процессов к тканевой гипоксии и ацидозу, нарушениям трансмембранных процессов и свертывания крови. Следствием этого является тяжелое поражение жизненно важных органов, прежде всего головного мозга, почек, надпочечников, печени. У больных менингококкемией недостаточность кровообращения связана также с падением сократительной способности миокарда и нарушением сосудистого тонуса. Геморрагические сыпи, кровоизлияния и кровотечения при менингококковой инфекции обусловлены развитием тромбо-геморрагического синдрома и повреждением сосудов [39, 40].

Менингококк способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и вызывать поражение мозговых оболочек и вещества головного мозга и тогда развивается клиническая и патоморфологическая картина менингита или менингоэнцефалита.

Важную роль в патогенезе генерализованных форм менингококковой инфекции играет эндотоксин, который является сильнейшим сосудистым ядом и высвобождается в большом количестве при гибели возбудителя. Воздействуя на эндотелий сосудов, эндотоксин вызывает микроциркуляторные расстройства, а также нарушения гемокоагуляции по тромбогеморрагическому типу, что ведет к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром) с образованием обширных кровоизлияний на коже и во внутренних органах, в том числе в почках, надпочечниках, в веществе головного мозга, миокарде, оболочках глаза и др., что в конечном итоге приводит к массивным кровоизлияниям во внутренние органы (в том числе в надпочечники с развитием смертельного синдрома Уотерхауса–Фридериксена).

Воспалительная инфильтрация может распространяться на эпендиму желудочков (эпендиматит), на влагалище черепных и спинномозговых нервов (инфильтративный неврит), через преддверие

улитки на улитку (лабиринтит). Отмечаются набухание и отек головного мозга. При микроскопическом исследовании слизистой оболочки носоглотки и околоносовых (придаточных) пазух выявляется картина острого воспаления.

Морфологические изменения при менингококкцемии соответствуют инфекционно-токсическому шоку с тромбогеморрагическим синдромом. В микроциркуляторном русле наблюдаются плазморрагия, гиперемия, стаз, обнаруживаются фибриновые тромбы и фибриноидный некроз стенок сосудов. Для менингококкцемии особенно характерны множественные кровоизлияния в кожу (геморрагическая пурпура), двусторонние массивные кровоизлияния в надпочечники с развитием острой надпочечниковой недостаточности и острый отек головного мозга. В почках отмечают дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, нередко тромбоз клубочковых кровеносных капилляров. В оболочках мозга менингококки вызывают вначале серозно-гнойное, реже серозное, воспаление, однако через несколько часов или к концу суток экссудат становится гнойным. Поражаются мягкая и паутинная оболочки головного и несколько позже спинного мозга, а также эпендима желудочков мозга.

Воспалительный процесс из оболочек мозга периваскулярно распространяется на вещество мозга, образуются периваскулярные инфильтраты. Гнойный экссудат располагается преимущественно на базальной поверхности головного мозга. Помимо воспалительных изменений в оболочках и веществе мозга наблюдаются выраженные сосудистые расстройства, полнокровие, стазы, тромбозы, кровоизлияния. Вещество головного мозга отечно, желудочки расширены и заполнены мутной жидкостью. К 5–6 дню болезни гнойный экссудат организуется, но при благоприятном течении болезни он в дальнейшем подвергается ферментативному растворению и рассасыванию, однако возможны адгезивные и склеротические изменения, приводящие к нарушению циркуляции цереброспинальной жидкости и гидроцефалии.

Иммунитет формируется после перенесения любой формы менингококковой инфекции, включая носительство. Наиболее важную роль в формировании иммунитета играют бактерицидные антитела. Повторные случаи генерализованной менингококковой инфекции возникают в редких случаях, в основном у лиц с врожденным дефицитом некоторых компонентов системы комплемента, обычно С5-С8.

Эпидемиология менингококковой инфекции. Менингококковая инфекция относится к антропонозам. Восприимчивость к инфекции – всеобщая. Распространено заболевание повсюду и не зависит от расы и места проживания. Для заражения нужен тесный контакт с больным или бактерионосителем. У большинства лиц, заразившихся менингококком, практически отсутствуют клинические проявления, примерно у 1/10–1/8 возникает картина острого назофарингита и лишь у отдельных лиц наблюдается генерализованная форма болезни. На одного заболевшего генерализованной формой приходится от 100 до 20 тыс. бактерионосителей [41, 42].

Механизм передачи возбудителя инфекции аспирационный: возбудитель передается с капельками слизи при кашле, чиханье, громком разговоре, плаче.

Заражению способствуют скученность людей, тесный контакт между ними, например, в школах, детских садах, общежитиях, казармах. Передача возбудителя инфекции происходит только при тесном и длительном общении с инфицированным лицом, что объясняется крайней нестойкостью менингококка вне организма человека.

Менингококковая инфекция поражает преимущественно детей, которые составляют более 70% от общего числа больных. Особенно высокая заболеваемость отмечается среди детей, посещающих дошкольные детские учреждения. Для менингококковой инфекции характерна периодичность подъемов заболеваемости с интервалами 10–15 лет. В периоды эпидемического подъема заболеваемость возрастает в десятки раз по сравнению с благополучными годами. Наиболее крупные подъемы заболеваемости обусловлены менингококком серогруппы А. Однако в ряде стран зарегистрированы эпидемические подъемы, вызванные менингококками серогрупп В и С. Заболеваемость менингококковой инфекцией подвержена сезонным колебаниям, что связано с изменением интенсивности общения людей в разные периоды года [7, 8, 9].

В странах умеренного климата ежегодный подъем заболеваемости начинается в ноябре–декабре и достигает максимума в марте–мае. Единичные случаи менингококковой инфекции тоже могут встречаться в течение всего года.

Заболеваемость генерализованными формами среди городского населения выше, чем в сельской местности [43].

Менингококковая инфекция относится к убиквитарным инфекционным болезням и распространилась по всем странам мира, в которых наблюдаются как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки, бывают и эпидемии. Самое большое распространение менингококковая инфекция получила в странах Экваториальной Африки, так называемого «менингококкового пояса» (Нигерия, Нигер, Чад, Судан и др.), в которых заболеваемость достигает 200–500 на 100 тыс. населения, в Китае и Южной Америке [42, 44].

Характерны эпидемиологические подъемы заболеваемости каждые 10–20 лет, что связано со сменой возбудителя и изменением иммунологической структуры населения (увеличение восприимчивой прослойки за счет родившихся детей, снижения иммунитета у взрослых).

На территории нашей страны было отмечено несколько подъемов заболеваемости (1905–1906, 1915–1919, 1929–1932, 1940–1942 гг.). При последнем подъеме, начавшемся в конце 60-х гг., наиболее высокая заболеваемость была зарегистрирована в 1973 г. (9,6 на 100 тыс. населения), однако и до настоящего времени сохраняется ее повышенный уровень (5–5,5 на 100 тыс. населения). Как показывает географический анализ, есть несколько неблагополучных зон, где показатель заболеваемости более высок. Это, в первую очередь, дальневосточные области, расположенные рядом с границей Китая и Монголии. Другой регион, который дает стабильно высокий уровень заболеваемости – Мурманская и Архангельская области [43].

Вспышки этого заболевания часто возникают там, где большая скученность населения сочетается с антисанитарными условиями обитания, поэтому болезнь называют «военной» инфекцией.

Около 10% заболевших менингококковой инфекцией умирают, а у 20% возникают инвалидизирующие осложнения. От 10 до 30% всех вариантов заболевания – это менингококковый назофарингит, основные симптомы которого насморк и боль в горле. Сложно заподозрить о тяжелой инфекции в организме с такими проявлениями [45].

Клиника менингококковой инфекции. Соответственно клинической классификации менингококковую инфекцию делят на локализованную и генерализованную. К локализованным формам относят менингококконосительство, острый назофарингит и изолированную менингококковую пневмонию. Генерализованные формы включают острую и хроническую менингококкцемию, менингококковый ме-

нингоэнцефалит, менингококковый менингит и сочетанные формы: менингит с менингококцемией и менингоэнцефалит с менингококцемией.

Существуют редкие формы: менингококковый артрит или полиартрит, менингококковый миокардитит, эндокардит и иридоциклит и др.

По тяжести клинического течения различают формы: легкую, среднетяжелую, тяжелую и гипертоксическую (молниеносную).

Инкубационный период при менингококковой инфекции длится от 1 до 10 сут, в среднем 2–3 сут. При менингококконосительстве чаще всего состояние здоровья не нарушается. Обычно болезнь начинается остро, однако у некоторых больных бывает продромальный период: слабость и потливость, головная боль и небольшое повышение температуры.

Менингококковый острый назофарингит может иметь субклиническое течение, когда отсутствуют клинические симптомы. Также он может протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме. Чаще всего встречается легкая форма назофарингита со слабой интоксикацией и субфебрильной температурой. При среднетяжелой форме температура повышается до 38–38,5 °С. У больных наблюдается такая симптоматика общей интоксикации, как головная боль и головокружение, слабость и разбитость. Наряду с этими симптомами дополнительно возникают першение и боли в горле, заложенность носа и небольшие слизисто-гнойные выделения, изредка сухой кашель. Кожные покровы обычно сухие и бледные. Тяжелое течение назофарингита проявляется высокой температурой, которая достигает 39 °С и более. Кроме головной боли наблюдается рвота, часто присоединяются менингеальные симптомы. Появляется вялость, адинамия, снижение аппетита. В зеве: гиперемия и отечность задней стенки глотки, ее зернистость – гиперплазия лимфоидных фолликулов [41].

Течение менингококкового назофарингита благоприятное, выздоровление наступает на 5–7 день болезни. Однако в некоторых случаях менингококковый назофарингит предшествует генерализованным формам менингококковой инфекции.

Для менингококкового менингита характерны острое начало, подъем температуры тела до 39–40 °С, сильный озноб. Общее состояние больного резко ухудшается. Появляется сильная головная

боль (у детей грудного возраста выражается «мозговым криком»), без четкой локализации, дети становятся беспокойными, могут хвататься за голову. Головная боль усиливается при любом движении, повороте головы, при прикосновении в голове, световых и звуковых раздражителях (выраженная гиперестезия). Также при менингите отмечаются светобоязнь и многократная рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения. У детей раннего возраста часто развиваются судороги. Ребенок с менингококковым менингитом может принимать характерную позу «легавой собаки» – лежа на боку, с согнутыми в коленных суставах ногами и согнутыми и приведенными к телу руками. Выявляют менингеальные симптомы – ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Лессажа. Однако они могут и отсутствовать или может отмечаться их диссоциация – наличие одних при отсутствии других. Общее состояние крайне тяжелое – пульс учащен, тоны сердца приглушены, артериальное давление с прогрессированием заболевания падает, возникает одышка.

Характерны двигательное беспокойство, гиперемия лица, горячая на ощупь кожа, красный дермографизм, иногда наблюдается гиперестезия кожи. Больной занимает в постели вынужденную позу, для которой характерно запрокидывание назад головы и подтягивание ног к животу.

При менингококковом менингите может наступить расстройство сознания и психические нарушения. Возможны бред, возбуждение, галлюцинации или адинамия, заторможенность, сопор, даже кома. У детей часто возникают судороги, иногда гиперкинезы. У большинства больных отмечается угнетение или усиление периостальных и сухожильных рефлексов, а также их неравномерность, происходит поражение черепных нервов. Может развиться гнойный лабиринтит, который приводит к полной потере слуха. Реже бывает неврит зрительного нерва.

Менингококкцемия представляет острый менингококковый сепсис, для которого типично острое начало, высокая лихорадка, головная боль, отказ от еды, выраженное недомогание, возможна повторная рвота и ряд септических явлений. Кроме того, у детей раннего возраста отмечаются судороги.

Симптомы нарастают в течение первых двух суток заболевания. В конце 1 или начале 2 дня заболевания появляется сыпь – сначала

розеолезная или розеолезно-папулезная, различного диаметра, исчезающая при надавливании, располагающиеся по всему телу. Уже через несколько часов появляются первые геморрагические элементы: багрово-красного цвета с синюшным оттенком, не исчезающие при надавливании, различной формы и размера, возвышающиеся над кожей. Локализуются на нижней части тела: пятки, голени, бедра, ягодицы. Розеолезно-папулезные элементы угасают бесследно через 1–2 сут, а геморрагические пигментируются. В центре геморрагических элементов возникают некрозы, и там, где имеются обширные геморрагические высыпания, некрозы отторгаются с образованием язвенных дефектов и рубцов. В тяжелых случаях возможна гангрена пальцев кистей, стоп, ушных раковин. Высыпания в первые часы болезни на лице, верхней части туловища являются прогностически неблагоприятным признаком.

При менингококкцемии отмечаются кровоизлияния в конъюнктивы, склеры и слизистые оболочки носоглотки. У больных могут наблюдаться носовые, маточные, желудочные кровотечения, субарахноидальные кровоизлияния, микро- и макрогематурия.

В отдельных случаях возникают артриты и полиартриты. Тяжелая менингококкцемия у взрослых часто сочетается с менингитом.

Менингококкцемия без менингита регистрируется редко, в основном у больных, госпитализированных в первые часы болезни. Начинается остро, но возможен продромальный период в виде назофарингита. Появляется озноб, сильная головная боль, боль в мышцах и суставах, возможна рвота, резко повышается температура тела до 40 °С и выше в 1 сут заболевания. Наиболее характерный симптом – геморрагическая сыпь, которая появляется через 12–24 ч от начала болезни. Излюбленная локализация сыпи – ягодицы, конечности, боковая поверхность туловища. Сыпь на лице – неблагоприятный прогностический признак. Элементы сыпи имеют неправильную звездчатую форму размером от мелких петехий до крупных экхимозов диаметром в несколько сантиметров. Элементы плотноваты на ощупь, слегка возвышаются над поверхностью кожи. В начальный период болезни у части больных наряду с геморрагической сыпью можно обнаружить элементы пятнистой или розеолезно-папулезной сыпи. Воспалительные элементы сыпи в течение 1–3 сут бесследно исчезают, мелкие геморрагии пигментируются, крупные элементы в первые дни болезни

некротизируются, что свидетельствует о крайне тяжелом состоянии больного [41].

Менингококковый менингоэнцефалит характеризуется судорогами и нарушением сознания уже с первых дней болезни, нередко появляются зрительные или слуховые галлюцинации. Для него типичны ранние параличи и парезы.

Особое внимание заслуживает молниеносная форма менингококцемии, которая протекает с инфекционно-токсическим шоком. Начало бурное с внезапного подъема температуры тела до 39,5–40 °С и выше, озноба, появления обильной геморрагической сыпи. Элементы сыпи быстро (на глазах) сливаются, образуя обширные геморрагии багрово-цианотичного цвета (напоминают трупные пятна). Кожа бледная, холодная на ощупь, может быть покрыта липким потом. Вначале заболевания отмечается выраженное беспокойство больного, но с прогрессированием шока сознание угнетается вплоть до развития комы. Артериальное давление в начале заболевания нормальное или даже повышенное, но с течением времени (при дальнейшем развитии шока) прогрессивно падает, возникает тахикардия, пульс нитевидный, выражена одышка. Все это говорит о развитии жизнеугрожающего синдрома Уотерхауса–Фридериксена. Также при молниеносной форме часто развиваются судороги. Температура тела в терминальной стадии шока снижается до нормальных значений, или даже низких. Кроме всего прочего, при данной форме менингококковой инфекции развивается острое набухание и отек головного мозга. Клинически это проявляется сильной головной болью, судорогами, повторной рвотой, потерей сознания.

При отсутствии должной и быстрой медицинской помощи менингококцемия неминуемо приводит к развитию инфекционно-токсического шока и смерти пациента.

Хроническое течение менингококкцемии наблюдается редко. Продолжительность заболевания от нескольких месяцев до нескольких лет. Характерна различного типа лихорадочная реакция (интермиттирующая, постоянная или субфебрильная), полиморфная экзантема, артриты и полиартриты, гепатоспленомегалия. Прогноз при этом клиническом варианте относительно благоприятный. При правильном лечении наступает выздоровление или длительная ремиссия.

Различают отдельные формы болезни, когда изолированно возникает поражение какого-то одного органа – легких, сердца, суставов,

глаз и др. К редким формам менингококковой инфекции относятся: эндокардит, перикардит, иридоциклит, панофтальмит, пневмония.

Возможны специфические осложнения в раннем и позднем течении болезни. К ним относятся:

– токсико-инфекционный шок;
– острая почечная недостаточность;
– желудочно-кишечное и маточное кровотечение;
– паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние;
– острое набухание и отек головного мозга;
– церебральная гипотензия;
– отек легких;
– параличи и парезы;
– гормональная дисфункция;
– эпилепсия;
– гидроцефалия.

К неспецифическим осложнениям относят такие, как герпес, отит, пневмония, пиелонефрит и др.

Диагностика менингококковой инфекции. Диагноз ставят на основании клинической картины, данных эпидемиологического анамнеза (контакт с больными и менингококконосителями) и результатов лабораторных исследований.

Острое начало болезни, высокая температура тела, резкая головная боль, нарушения психической деятельности, рвота, гиперестезия, менингиальный синдром, характерная сыпь позволяют клинически диагностировать менингококковую инфекцию.

В условиях эпидемической вспышки диагноз не представляет трудностей. Большое значение для постановки диагноза имеют результаты исследований крови и цереброспинальной жидкости.

В первые дни менингококкцемии возбудителя можно увидеть при бактериоскопии окрашенной толстой капли крови, взятой из пальца. При подозрении на менингококковый назофарингит или менингококконосительство производят бактериологическое исследование слизи с задней стенки глотки. Для серологической диагностики применяют реакцию пассивной гемагглютинации, встречный иммуноэлектрофорез и другие иммунологические методы (ИФА, РНГА, РЛА, ВИЭФ [40, 41].

РЕПОЗИТОРИЙ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

1.1.6. Инфекция пневмококковая

Пневмококковая инфекция – группа патологических состояний, вызываемых возбудителем пневмококком (Streptococcus pneumoniae). Поражает преимущественно детское население, проявляясь широким кругом характерных признаков с последующими осложнениями вроде пневмококковой пневмонии (пневмония до 70% от всех пневмоний), острый средний отит (около 25% от всех отитов), гнойный пневмококковый менингит (5–15% всех бактериальных менингитов), эндокардиты (около 3%), плевриты, артриты. Пневмококковая инфекция, как правило, является осложнением других инфекций – примером этого являются пневмококковая пневмония после перенесенного гриппа или кори, воспаление среднего уха (отит) у детей, после или на фоне любой респираторной вирусной инфекции.

Первоначально пневмококк называли Diplococcus pneumoniae. В настоящее время это название заменено на Streptococcus pneumoniae. По современной классификации, пневмококки отнесены к семейству Streptococcaceae, роду Streptococcus [46, 47].

Этиология пневмококковой инфекции. Пневмококк или Streptococcus pneumoniae – вид бактерий из рода стрептококков (Streptococcus), является представителем нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. В литературе известен так же как диплококк Вейксельбаума и диплококк Френкеля. В норме встречается носительство одного или нескольких типов пневмококков, показатель которого колеблется от 5–10 до 60–65%. Пневмококк – это грамположительный (при микроскопии окрашивается по Грамму в синий цвет), неподвижный ланцетовидный диплококк длиной 0,5–1,25 мкм кокк, окруженный полисахаридной оболочкой, которая содержит антифагин. Именно антифагин препятствует уничтожению (фагоцитированию) пневмококков лейкоцитами. Такая оболочка позволяет ускользать пневмококку от иммунной системы маленького ребенка от 0 до 2 лет. Иммунные клетки взрослого человека уже справляются с нейтрализацией пневмококка. Именно эта особенность и является причиной распространенности пневмококковой инфекции у детей раннего возраста.

Основные типы пневмококков, встречаемые у детей раннего возраста и ответственные за подавляющее число случаев данной инфекции, использованы при разработке вакцин для специфической профилактики.

Пневмококки представляют кокки овальной или сферической формы, располагающиеся попарно, иногда в виде коротких цепочек. Поскольку дистальный конец каждой пары заострен, кокки имеют форму ланцета, за что их раньше называли ланцетовидными диплококками. Строение клеточной стенки пневмококков типично для грамположительных бактерий. Ее основой является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками. Для пневмококков дополнительно характерно наличие мощной полисахаридной капсулы, которая выполняет защитную функцию, препятствуя опсонизации и последующему фагоцитозу.

Streptococcus pneumoniae – каталазо- и оксидазоотрицательные бактерии, являющиеся факультативными анаэробами, рост которых усиливается при повышении содержания углекислого газа в атмосфере инкубации до 5–7%.

По ее полисахаридному составу различают более 90 серотипов (сероваров) пневмококков, но инвазивными являются 23.

Кроме капсульных антигенов, пневмококки имеют 3 соматических антигена: протеиновый типоспецифический антиген М и два видоспецифических антигена С и R. Соматические антигены не обусловливают специфичности и вирулентности возбудителя. В ходе патологического процесса антитела вырабатываются ко всем пневмококковым антигенам, но наибольшее значение для защиты организма имеют антитела к капсульным антигенам.

При разрушении пневмококков высвобождается эндотоксин и β-гемолизин. Кроме того, пневмококки продуцируют некоторое количество агемолизина и нейраминидазы, обладающих слабыми гемотоксическими, фибринолитическими свойствами и способностью разрушать лейкоциты .

Пневмококки плохо растут на обычных питательных средах, но хорошо развиваются на сывороточном или асцитическом агаре, создавая мелкие округлые колонии с зеленым окрашиванием среды. На сахарном бульоне образуют муть и осадок.

Пневмококки относительно устойчивы во внешней среде. В высушенной мокроте они сохраняются в течение 1–2 мес., на инфицированных пеленках – 1–2 нед., при кипячении погибают мгновенно, а при температуре 50–60 °С – в течение 10 мин. Пневмококки высокочувствительны к обычным дезинфицирующим растворам.

На сегодня существует большая проблема антибиотикорезистентности, то есть устойчивости пневмококков к ряду антибактериальных препаратов, что создает дополнительные сложности в лечении заболевания [46, 48, 49].

Патогенез пневмококковой инфекции. Пневмококки могут поражать любые органы и системы, но тропным органом следует считать легкие и дыхательные пути. Причины, определяющие тропизм пневмококков к бронхолегочной системе, доподлинно не установлены. Вероятно, капсульные антигены пневмококков имеют сродство к тканям легких и эпителию дыхательных путей. Внедрению возбудителя в легочную ткань способствуют острые респираторные заболевания (ОРЗ), устраняющие защитную функцию эпителия дыхательных путей и понижающие общую иммунореактивность. Имеют значение и различные врожденные и приобретенные дефекты системы элиминации бактериальных антигенов: дефекты сурфактантной системы легкого, недостаточная фагоцитарная активность нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, нарушение проходимости бронхов, снижение кашлевого рефлекса и др. Особое место в патогенезе поражения легкого при пневмококковой инфекции отводится нарушениям функции реснитчатого эпителия бронхов, а также изменениям химического состава и реологических свойств бронхиального секрета [16, 24].

В результате взаимодействия микро- и макроорганизма в бронхолегочной системе формируется очаг воспаления с характерным морфологическим субстратом, свойственным тем или иным клиническим формам болезни (бронхит, пневмония, плеврит и др.).

Из первичного очага поражения пневмококки начинают распространяться с током лимфы и крови, формируя пролонгированную бактериемию. Клинически это может проявляться инфекционно-токсическим синдромом, но возможна и бессимптомная бактериемия.

У ослабленных детей пневмококки порой преодолевают гематоэнцефалический барьер и вызывают гнойный менингит или менингоэнцефалит.

Распространение инфекции контактным бронхогенным путем способно привести к возникновению гнойного плеврита, гайморита, среднего отита, мастоидита, перикардита, эпидурального абсцесса, эмпиемы. Пневмококковая бактериемия иногда заканчивается развитием остеомиелита, гнойного артрита, абсцесса мозга.

Тяжелые формы пневмококковой инфекции формируются почти исключительно у детей раннего возраста, при этом тяжесть клинических форм определяется не только реактивностью макроорганизма, но и вирулентностью возбудителя. Особенно тяжело инфекция протекает при массивной бактериемии и высокой концентрации капсульного антигена в крови [3, 24].

В тяжелых случаях пневмококковая инфекция сопровождается развитием реологических и гемодинамических нарушений вплоть до возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, острой надпочечниковой недостаточности, отека и набухания вещества мозга.

Эпидемиология пневмококковой инфекции. Пневмококки – практически постоянные обитатели верхних дыхательных путей человека и в этом смысле их можно отнести к условно-патогенным микроорганизмам.

В посевах слизи из ротоглотки их удается обнаружить у большинства здоровых детей. Наибольшее число пневмококконосителей выявляется среди детей раннего возраста, а также пожилых людей. Преобладает носительство сероваров, не обладающих выраженными вирулентными свойствами. В ходе носительства вероятнее всего вырабатывается иммунитет. Однако его нельзя назвать напряженным и, кроме того, он типоспецифичен. Развитие заболевания в этих случаях возможно лишь при резком снижении иммунной реактивности организма (тяжелые формы гриппа и ОРВИ, длительное применение кортикостероидных гормонов, цитостатиков, рентгенотерапия и др.) [26].

В эпидемиологическом отношении важнейшее значение имеют клоны пневмококков с большей вирулентностью и инвазивностью. Они формируются у ослабленных детей при неблагоприятных условиях внешней среды (холодное время года, скученность, повышенная заболеваемость гриппом, ОРВИ и др.).

Источником инфекции всегда является человек – больной или носитель пневмококков. Зараженные среды источника инфекции – носоглоточная слизь, слизь бронхиального дерева (мокрота). Основной механизм заражения – аэрогенный, а возбудитель передается воздушно-капельным и контактно-бытовым путем. Инфицирование происходит при чихании, кашле, разговоре с источником инфекции. Наиболее подвержены заражению лица, находящиеся в непосредственном

контакте с источником инфекции (при чихании и кашле – это аэрозольное облако 3 м в диаметре).

Восприимчивость человека к пневмококкам точно не установлена. Возможны семейные вспышки и вспышки в детских коллективах. Заболевание обычно развивается у детей с дефицитом типоспецифических антител и протекает особенно тяжело у детей с серповидноклеточной анемией, другими формами гемоглобинопатии, дефицитом C_3. Считается, что в этих случаях заболевание развивается на фоне неполноценной опсонизации пневмококков, что делает невозможной их элиминацию с помощью фагоцитоза. В настоящее время выделяют следующие группы риска заражения:

1. Дети до 2 лет, иммунные клетки которых не способны бороться с возбудителем. Дети первого полугодия жизни имеют материнские антитела, количество которых спустя 6 мес. жизни сильно снижается, в связи с чем увеличивается риск развития инфекции.

2. Дети и взрослые с иммунодефицитом (хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, болезнью Ходжкина; ВИЧ-инфекция, онкологические болезни, заболевания крови).

3. «Организованные» контингенты (дети, посещающие детские дошкольные учреждения, студенты, проживающие в общежитиях, военнослужащие, жители домов инвалидов, заключенные и другие взрослые и дети, пребывающие в условиях скученности).

4. Лица преклонного возраста старше 65 лет с возрастным иммунодефицитом.

5. Лица с табачной и алкогольной зависимостью.

Самая высокая заболеваемость тяжелыми пневмококковыми инфекциями регистрируется у детей в возрасте до 5 лет и среди пожилых людей (старше 65 лет). Особенно беззащитными перед пневмококком оказываются маленькие дети до 2 лет, чей организм не в состоянии противостоять инфекции. Для этой возрастной группы – это инфекция номер один и наиболее частая причина тяжелых форм пневмонии, отита, менингита. Среди пожилых лиц наиболее уязвимы те, кто постоянно находится в специальных учреждениях по уходу за престарелыми [50].

Заболевание быстро распространяется среди детей, особенно в детских коллективах, дети заражают взрослых, причем процент носителей, которые живут вместе с детьми очень высокий. Пневмокок-

ковая инфекция у детей очень опасна, так как иммунитет ребенка развит еще недостаточно и не всегда способен защитить его. У детей заболевания верхних дыхательных путей часто осложняются пневмонией, отитом, причем ребенок может несколько раз перенести пневмококковую инфекцию. Наиболее тяжело болезни, вызываемые пневмококком, протекают у младенцев. Но заразиться они могут, когда исполнится 5–6 мес., т.к до этого у них есть пассивный иммунитет – антитела против пневмококка, полученные от матери.

Клиника пневмококковой инфекции. Как уже отмечалось ранее пневмококковая инфекция – это комплекс заболеваний, среди которых чаще всего встречаются пневмонии, хронические бронхиты, острые отиты, гнойные менингиты, острые респираторные заболевания, эндокардиты, плевриты, артриты, сепсис [51].

Инкубационный период длится от 1 до 3 сут. Обычно пневмококковая пневмония считается осложнением острого респираторного вирусного заболевания. Причем ее развитие, возможно, как путем проникновения пневмококка в легкие из верхних дыхательных путей (нисходящая инфекция), так и через кровь (гематогенно).

Симптомы пневмококковой пневмонии включают слабость, лихорадку, одышку, головную и боль в груди, кашель, сначала сухой, затем влажный с коричневатой мокротой «ржавая мокрота». Быстро повышается температура до 39–40 °С, появляются озноб, симптомы нарушения работы сердца (снижение давления, тахикардия). Если в процесс вовлекается плевра, бывают сильные боли при дыхании, возможны боли в животе, вздутие.

У маленьких детей при дыхании можно заметить отставание одной половины грудной клетки. Ребенок становится бледным, появляется цианоз конечностей, кожа влажная.

Пневмония при пневмококковой инфекции может быть крупозной (внезапное начало, высокая температура, выраженные ознобы, румянец на щеках, резкие боли в грудной клетке и мокрота с коричневым оттенком – «ржавая», при выслушивании влажные хрипы, крепитация, «шум трения плевры», притупление перкуторного звука) или очаговой (возникает на фоне проявлений острой респираторной инфекции – появляется слабость, влажный кашель, потливость, одышка, мокрота слизисто-гнойная, боли в небольшом участке грудной клетки, бледность кожных покровов, выслушиваются мелко и среднепузырчатые хрипы). Крупозная пневмония протекает тяжелее,

возможно развитие острой дыхательной недостаточности, формирование абсцессов, плеврит [16].

Очаговая пневмония легче по тяжести, однако инфильтрация рассасывается в более длительный срок – до 4 нед.

Начальные проявления пневмококковой бактериемии (заражение крови, самая тяжелая форма с летальностью до 50%) могут быть сходны с некоторыми симптомами пневмонии и менингита, а также включать боли в суставах и озноб. При этом регистрируются симптомы пневмококкового гнойного менингита – ригидность затылочных мышц, лихорадка, спутанность сознания и нарушение ориентации, светобоязнь. Пневмококковый сепсис обычно развивается на фоне снижения общего иммунитета, если присутствует первичный очаг пневмококковой инфекции. Это может быть воспаление легких, отит, синуситы. Пневмококковая инфекция проникает в сосудистое русло и возникает бактериемия, выделяемые пневмококком токсические вещества вызывают сильную интоксикацию, повышают проницаемость сосудов, что и приводит к развитию следующих симптомов.

Температура резко повышается и через несколько часов может снизиться с ознобом. Часто это имеет циклический характер, что сильно ослабляет организм заболевшего. Одышка, пульс частый до 120–140 ударов в мин, давление низкое. Кожа бледная, может иметь сероватый желтушный оттенок. В некоторых случаях появляется сыпь, кровоизлияния по всему телу, в том числе на слизистых и белках глаз. Сознание спутанное, пациент возбужден или заторможен.

Сепсис – это очень опасное состояние, которое может привести к смерти в течение 1–2 сут. В других случаях сепсис протекает несколько недель, месяцев и даже лет (хронический сепсис).

Самая высокая заболеваемость тяжелыми пневмококковыми инфекциями регистрируется у детей в возрасте до 5 лет и среди пожилых людей (старше 65 лет). Именно в этих возрастных группах, грипп и пневмонии занимают первое место как причина смерти среди всех инфекций и 5 место среди всех причин смерти. Существуют и другие группы риска тяжелого течения пневмококковых инфекций. В Российской Федерации на внебольничную пневмококковую пневмонию, по данным разных авторов, приходится от 15 до 76% этиологически расшифрованных случаев у взрослых и до 94% – у детей. Пневмококк нередко служит и причиной обострений хронического бронхита [3].

Пневмококковый менингит возникает на фоне пневмонии, отита, синусита у детей старше 10 лет, но может встречаться и у малышей. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 40 °С, появляется диффузная головная боль распирающего характера. У большинства больных несколько позже присоединяются многократная рвота, повышенная чувствительность ко всем видам раздражителей. В течение первых 12–24 ч от начала заболевания менингитом формируется развернутая картина менингеального и общемозгового синдромов. Появляются и быстро нарастают менингеальные симптомы: ригидность мышц затылка, симптом Кернига, Брудзинского и др. Для больных характерна «менингеальная поза» или «поза легавой собаки». Сознание сначала сохранено, а затем сменяется состоянием оглушенности, ступора, комы. Спинномозговая жидкость при анализе – вытекает под давлением, мутная, цитоз несколько десятков тысяч клеток в 1 мкл, нейтрофилов до 90%, нередко увеличен белок.

Если вовремя не начать лечение пневмококковой инфекции появляются неврологические симптомы (судороги, парезы, глазодвигательные расстройства), отек мозга и возможен смертельный исход. Прогноз при гнойном пневмококковом менингите неблагоприятный, даже после его излечения неврологическая симптоматика может остаться, что приводит к инвалидности больного. Менингит у детей вызывает замедление в развитии, глухоту, слепоту.

Острый средний отит является первой причиной назначения антибиотиков у детей в возрасте до 4 лет. Практически каждый ребенок до возраста 5 лет один или более раз переносит острый отит. Согласно статистике такой экономически развитой страны, как США, пневмококковый отит является самой частой причиной снижения слуха у детей. Пневмококк второй по частоте возбудитель среднего отита у малышей. Воспаление среднего уха возникает на фоне развития пневмококковой инфекции. Пневмококковый отит характеризуется повышенной температурой, ощущением заложенности в ушах, резкой болью в области уха, гиперакузией (повышением чувствительности к слуховым раздражителям), снижением слуха. Гнойные выделения из наружного слухового прохода свидетельствуют о разрыве барабанной перепонки.

Синусит – это воспаление пазух носа (гайморовой, лобной). Пневмококковая инфекция может вызвать синусит, для которого

характерны повышение температуры, выделения из носа, отечность, покраснение в области глаз. При надавливании в области лба или под глазами, рядом с крыльями носа, возникает боль.

Осложнения связаны с той или иной клинической формой заболевания. При развитии пневмонии стоит опасаться острой дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности, плеврита, абсцесса легких. Пневмококковый менингит может осложниться отеком головного мозга. Осложнением пневмококкового синусита может стать остеомиелит верхней челюсти. В случае сепсиса летальность достигает до 50 % и может завершиться любым из осложнений [52].

После перенесенной пневмококковой инфекции формируется малонапряженный, кратковременный, типоспецифический иммунитет, который не защищает от повторного заражения другим серотипом пневмококка.

Предварительный диагноз – клинический. Выставляется врачом при осмотре пациента на основании симптоматики после проведения дифференциального диагноза. Отличить пневмококковую инфекцию от заболеваний со схожей клиникой, вызванных другими бактериями, очень сложно. В процессе дифференциальной диагностики необходимо исключать пневмонии другой этиологии (стафилококковые, стрептококковые, легионеллезные, клебсиеллезные и др.); бактериальные менингиты и др. Диагностика болезни проводится на основании анализа клинических симптомов и результатов исследования крови. При анализе крови выявляются анемия, повышение лейкоцитов, снижение количества тромбоцитов. Чтобы подтвердить наличие пневмококковой инфекции берут кровь на посев или используют полимеразную цепную реакцию ПЦР.

Окончательный диагноз выставляется только после лабораторного подтверждения диагноза. Для исследования отбираются: ротоглоточная слизь, мокрота, кровь, спинномозговая жидкость, воспалительные экссудаты. Взятие определенного вида материала для лабораторных исследований осуществляется с учетом клинической картины заболевания. Особенности: быстрая гибель пневмококка во внешней среде определяет быструю доставку материала в лабораторию.

Основными методами лабораторной диагностики являются:

1. Микроскопия окрашенных по Грамму и методом Гиса мазков – под микроскопом видны ланцетовидные диплококки.

2. Бактериологический метод – посев материала на специальные среды (кровяной агар и сывороточный бульон, 10 %-ный желчный бульон).

3. Серологический метод – исследование крови при помощи реакции агглютинации только подтверждает основной диагноз.

1.1.7. Коклюш

Коклюш (от фр. coqueluche; лат. pertussis) – это острое антропонозное инфекционное заболевание дыхательных путей, которое вызывается специфическими бактериями Bordetella pertussis (коклюшная палочка, палочка Борде–Жангу), характеризуется острым катаром дыхательных путей и приступами спазматического кашля. Опасное инфекционное заболевание дыхательных путей. Очень опасен для детей младше 2 лет. Вызывается бактериями Борде–Жангу (по имени впервые описавших ее в 1906 г. бельгийского ученого Ж. Борде и французского – О. Жангу). Первые сведения о болезни появились в середине XVI в., когда была зафиксирована вспышка коклюша в Париже. С тех пор заболевание все чаще появлялось в странах Европы [16, 25, 36].

В 1937 г. выделен микроорганизм, сходный с палочкой коклюша, – паракоклюшная палочка. Заболевание, вызываемое этим микроорганизмом, протекает как легкая форма коклюша, но иммунитета к коклюшу не оставляет.

Этиология коклюша. Возбудитель коклюша (Bordetella pertussis) представляет собой мелкую неподвижную короткую палочку с закругленными концами (0,2–1,2 мкм), грамотрицательную, хорошо окрашивающуюся анилиновыми красками. Микроорганизм сходен по своим морфологическим признакам с возбудителем паракоклюша (инфекции со сходной, но менее выраженной симптоматикой) – Bordetella parapertussis. В антигенном отношении Bordetella pertussis неоднородна. Антиген, который обусловливает образование агглютининов (агглютиноген), состоит из нескольких компонентов. Они названы факторами и обозначаются цифрами от 1 до 14. Фактор 7 является родовым, фактор 1 содержит Bordetella pertussis, 14 – B. parapertussis, остальные встречаются в разных комбинациях; для возбудителя коклюша это факторы 2, 3, 4, 5, 6, для паракоклюша – 8, 9, 10. Реакция агглютинации с адсорбированными факторными

сыворотками позволяет дифференцировать виды бордетелл и определять их антигенные варианты.

Коклюшевая палочка продуцирует термолабильный дерматонекротоксин, термостабильный эндотоксин, а также трахеальный цитотоксин [26].

Возбудители коклюша очень неустойчивы во внешней среде. Микроорганизмы мало устойчивы к воздействию внешней среды, сохраняют жизнеспособность при действии прямого солнечного света не более 1 ч, погибают через 15–30 мин при температуре 56 °С, легко уничтожаются дезинфицирующими средствами. Несколько часов сохраняют свою жизнеспособность в сухой мокроте.

Размножаются на средах, богатых кровью. Виды отличаются по следующим признакам: Bordetella pertussis имеет нежную капсулу, а у Bordetella parapertussis капсулы нет. В отличие от Bordetella pertussis утилизирует цитраты, растет на МПА, МПБ, образуя растворимый пигмент, продуцирует уреазу, не восстанавливает нитраты. Чувствительны к эритромицину, левомицетину, антибиотикам тетрациклиновой группы, стрептомицину.

Патогенез коклюша. Коклюшные палочки попадают на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Они прикрепляются к клеткам мерцательного эпителия, где размножаются на поверхности слизистой оболочки, не проникая в глубокие ткани и кровоток, тем самым не распространяясь по организму. На месте внедрения возбудителя под действием бактериальных токсинов развивается воспалительный процесс, угнетается деятельность ресничного аппарата клеток эпителия и увеличивается секреция слизи. В дальнейшем происходит изъязвление эпителия дыхательных путей и очаговый некроз. Патологический процесс наиболее выражен в бронхах и бронхиолах, менее выраженные изменения развиваются в трахее, гортани и носоглотке. Слизисто-гнойные пробочки закупоривают просвет мелких бронхов, развивается очаговый ателектаз, эмфизема. Наблюдается перибронхиальная инфильтрация. В генезе судорожных приступов имеет значение сенсибилизация организма к токсинам коклюшной палочки.

Bordetella pertussis обладает гистаминсенсибилизирующей, лейкоцитозстимулирующей, дерматонекротической, гемагглютинирующей и гемолитической активностью. Патогенез коклюша связан с выделением токсических субстанций: филаментозного гемагглю-

тинина (ФГА); коклюшного токсина (КТ); липополисахарида (ЛПС); термолабильного токсина (ТЛТ); трахеального цитотоксина (ТЦ); аденилатциклазы (АЦ) и др.

Проявлению патогенного потенциала способствуют ферменты патогенности – коагулаза, гиалуронидаза, лецитиназа и др. [26].

Постоянное раздражение рецепторов дыхательных путей обусловливает кашель и приводит к формированию в дыхательном центре доминантного очага возбуждения. Вследствие этого типичные приступы спазматического кашля могут быть вызваны и неспецифическими раздражителями.

В результате развивается спазм диафрагмы и мышц бронхов (бронхоспазм), и возникает так называемый спастический кашель. Кашлевой рефлекс постепенно закрепляется в дыхательном центре продолговатого мозга (отдел головного мозга), что приводит к усилению и учащению приступов кашля

Из доминантного очага возбуждение может иррадиировать и на другие отделы нервной системы, например на сосудодвигательный (повышение АД, спазм сосудов). Иррадиацией возбуждения объясняется также появление судорожных сокращений мышц лица и туловища, рвоты и других симптомов коклюша. Перенесенный коклюш (как и противококлюшные прививки) не обеспечивает напряженного пожизненного иммунитета, поэтому возможны повторные заболевания коклюшем (около 5% случаев коклюша приходится на взрослых людей). Врожденный иммунитет, обусловленный материнскими антителами, не развивается. Вероятность заражения при контакте составляет 90%. Очень опасен для детей младше 2 лет [12, 26, 53].

Период заразности длится от одной недели до появления кашля и 3 нед. после. Поскольку до появления характерного кашля отличить коклюш от других инфекций тяжело, в течение одной недели инфицированные успевают заразить всех окружающих.

Выделяемый коклюшной палочкой токсин действует непосредственно на центральную нервную систему, раздражает нервные рецепторы слизистой оболочки дыхательных путей и приводит в действие кашлевой рефлекс, в результате возникают характерные приступы судорожного кашля. Кашель рефлекторно возникает в ответ на различные раздражители (прикосновение, боль, смех, разговор и др.). Если в процесс вовлекаются соседние нервные центры, возникает рвота (характерна для окончания кашлевого приступа), сосудистые

расстройства (падение артериального давления, сосудистый спазм), нервные расстройства (судороги).

Эндотоксин коклюша вместе с продуцируемым бактериями ферментом – аденилатциклазой способствует снижению защитных свойств организма, что повышает вероятность развития вторичной инфекции, а также – распространения возбудителя, и в некоторых случаях – длительного носительства.

Эпидмиология коклюша. Коклюш широко распространен в мире. Ежегодно заболевает около 60 млн человек, из которых около 600 тыс. умирает. Коклюш встречается и в странах, где в течение многих лет широко проводятся противококлюшные прививки. Так, в США с 1980 по 1989 год зарегистрировано 27826 случаев коклюша, причем 12% из них были лица 15 лет и старше [40]. В 1950-х гг., до введения иммунизации, в Англии регистрировалось ежегодно более 100 тыс. случаев. Для сравнения: в 1980 г. В Англии был отмечен только 1471 случай.

В нашей стране после быстрого падения заболеваемости (с 450 до 10 на 100 тыс.) вслед за введением массовой вакцинации снижение охвата прививками в 80–90-е гг. привело к ее трехкратному подъему. Повышение охвата прививками (выше 90% после 2000 г.) дало хороший результат, однако не сопровождалась снижением заболеваемости ниже 8–10 на 100 тыс., которая к тому же сдвинулась на подростковый возраст [7, 40].

Дело в том, что вакцинация против коклюша в России заканчивается в 18 мес., в отсутствии дальнейшего бустирования иммунитет снижается, так что начиная со школьного возраста дети вновь становятся восприимчивыми к коклюшу, хотя он у них течет нетипично. Подростки (и взрослые) с недиагностированным коклюшем являются основными источниками заражения детей первых месяцев жизни, еще не выработавших вакцинальный иммунитет. А грудные дети болеют коклюшем очень тяжело.

Недоучет коклюша связан с низкой чувствительностью бактериологического метода. Исследованиями Л.С. Намазовой показана высокая чувствительность и специфичность определения IgG антител к коклюшному токсину (PT), с помощью этого метода среди длительно (более 2 нед.) кашляющих детей и подростков в 25% диагностирован коклюш.

Перспективы снижения заболеваемости коклюшем всецело связаны с введением дополнительной ревакцинации перед школой бес-

клеточной коклюшной вакциной, как это сделано в большинстве развитых стран. Бесклеточная вакцина Инфанрикс, как показало многоцентровое исследование, проводившееся с нашим участием, намного менее реактогенна, чем цельноклеточные вакцины, так что дело за финансированием, которое, будем надеяться, долго ждать не придется. Использование этой вакцины для ревакцинации перед школой в Свердловской области привело к снижению заболеваемости коклюшем – как общей так и, что особенно важно, детей грудного возраста.

Вероятно, среди взрослых коклюш встречается чаще, но не выявляется, так как протекает без характерных судорожных приступов.

В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости коклюшем. Причинами периодического роста заболеваемости коклюшем являются:

– антигенный дрейф коклюшной палочки в результате адаптации патогена к популяции детей с выраженным поствакцинальным иммунитетом;

– низкая эффективность «старых вакцин»;

– низкий уровень привитости (70% и менее);

– рост заболеваемости коклюшем среди подросткового и взрослого населения вследствие снижения протективного иммунитета;

– рост заболеваемости у детей раннего возраста;

– дефекты иммунизации; отсутствие бустера в 6 лет жизни;

– улучшение диагностики и регистрации.

При обследовании лиц с упорным продолжительным кашлем у 20–26% серологически выявляется коклюшная инфекция. Резервуаром и источником инфекции является только человек (больные типичными и атипичными формами коклюша, а также здоровые бактерионосители). Особенно опасны больные в начальной стадии болезни (катаральный период). Микроорганизм распространяется в окружающей среде не более, чем на 2,5 метра. А так как он чувствителен к факторам внешней среды – передача происходит при близком контакте. Важную роль в распространении инфекции играют бактерионосители и люди с атипичной или стертой клинической картиной.

Самым опасным периодом в отношении распространения коклюша считается первые 4 нед. с момента возникновения удушающего кашля. В это время бактерия выделяется в окружающую среду. Вероятность заражения окружающих постепенно снижается [12, 25, 35].

Первая неделя спазматического кашля способствует заражению практически 100% окружающих, на 2 нед. такая вероятность снижается до 60%. Третья неделя менее опасна – коклюш поражает только 30–35 % людей. И на 4 нед. могут заразиться не более 10%. Под влиянием антибактериальных препаратов освобождение организма от микроба ускоряется.

При контакте с больными у восприимчивых людей заболевание развивается с частотой до 90%. Более 50% случаев коклюша у детей раннего возраста связывают с недостаточностью материнского иммунитета и возможно отсутствием трансплацентарной передачи протективных специфических антител. В странах, где количество привитых детей снижается до 30% и ниже, уровень и динамика заболеваемости коклюшем становится такой, какой она была в довакцинальный период. Сезонность не очень выражена, отмечается некоторое повышение заболеваемости осенью и зимой.

В каждой конкретной местности заболевание приобретает эпидемический характер с периодичностью в 2–4 года.

Около половины случаев приходится на детей до 2 лет, начиная с первого месяца жизни. Естественный иммунитет стойкий, повторные заболевания крайне редки. Иммунитет после вакцинации менее стойкий и требует повторной вакцинации.

Клиника коклюша. Инкубационный период коклюша может длиться от 3 дней до 2 нед. (чаще 5–7 дней). Общепринятой считается клиническая классификация коклюша [40]:

1) по форме – типичная и атипичная (стертая и субклиническая);

2) по тяжести процесса – легкая, среднетяжелая и тяжелая;

3) по течению заболевания – острое и затяжное;

4) по характеру осложнений – специфические: ателектаз, эмфизема, пневмония; неспецифические: инфекция мочевыводящих путей, отит, дисбактериоз и др.;

5) микст-инфекция.

Заболевание протекает с последовательной сменой следующих периодов: катарального, спазматического кашля и разрешения. Катаральный период начинается постепенно, появляются умеренный сухой кашель и насморк (у детей ринорея может быть довольно выражена). Ринит сопровождается вязким отделяемым слизистого характера. Интоксикация и лихорадка обычно отсутствуют, температура тела может подниматься до субфебрильных значений, общее

состояние больные признают удовлетворительным. Со временем кашель становится частым, упорным, могут отмечаться его приступы (в особенности по ночам). Постепенно кашель усиливается, дети становятся раздражительными, капризными. Этот период может продолжиться от нескольких дней и до двух недель. У детей обычно кратковременный.

Постепенно катаральный период переходит в период спазматического кашля (иначе – судорожный). Приступы кашля учащаются, становятся интенсивнее, кашель приобретает судорожный спастический характер. Больные могут отмечать предвестники приступа – першение в горле, дискомфорт в груди, беспокойство. Из-за спастического сужения голосовой щели перед вдохом отмечается свистящий звук (реприз). Приступы судорожного кашля начинаются внезапно, проявляются серией кашлевых толчков, затем следует глубокий свистящий вдох – реприз, за которым снова следует ряд коротких судорожных толчков. Число таких циклов во время приступа колеблется от 2 до 15. Длительность приступов в среднем составляет 4 мин. Приступ заканчивается выделением вязкой стекловидной мокроты, иногда в конце приступа отмечается рвота. Во время приступа ребенок возбужден, лицо приобретает синюшную окраску, вены шеи расширены, глаза наливаются кровью, язык высовывается изо рта, уздечка языка часто травмируется, может наступить остановка дыхания с развитием удушья. У детей раннего возраста репризы не выражены. В зависимости от тяжести заболевания число приступов может варьировать от 5 до 50 в сут. Период судорожного кашля длится 3–4 нед., затем приступы становятся реже и, наконец, исчезают, хотя «обычный» кашель продолжается еще в течение 2–3 нед. (период разрешения) [3, 24, 40].

Тяжесть течения коклюша определяется частотой и продолжительностью приступов кашля. Приступы учащаются в ночное время и утренние часы. Частое напряжение способствует тому, что лицо больного становится гиперемированным, отечным, могут отмечаться небольшие кровоизлияния на коже лица и слизистой ротоглотки, конъюнктиве. Температура тела сохраняется в нормальных пределах. Лихорадка при коклюше является признаком присоединения вторичной инфекции.

Период спазматического кашля длится от 3 нед. до 1 мес., после чего заболевание вступает в фазу выздоровления (разрешения):

при кашле начинает отхаркиваться слизистая мокрота, приступы становятся реже, теряют спазматический характер и постепенно прекращаются. Продолжительность периода разрешения может занимать от нескольких дней до нескольких месяцев (несмотря на стихание основной симптоматики, нервная возбудимость, покашливание и общая астения могут отмечаться у больных длительное время).

Для стертой формы коклюша характерно отсутствие последовательной смены периодов болезни, приступов судорожного кашля. Кашель сухой, навязчивый, преимущественно в ночное время. Изредка появляются единичные типичные приступы кашля при наслоении интеркуррентных заболеваний. Состояние больных остается удовлетворительным, иногда отмечаются бледность лица и небольшая пастозность век. При физикальном исследовании легких выявляется эмфизема. Температура тела повышается редко. Длительность кашля колеблется от 7 до 50 сут. Гематологические сдвиги незначительные.

Субклиническая форма характеризуется выделением возбудителя, нарастанием титра противококлюшных антител в крови больного и отсутствием характерных клинических симптомов.

Абортивная форма характеризуется прекращением заболевания на стадии катаральных признаков или в первые дни судорожного периода и быстрым регрессом клиники.

У взрослых заболевание протекает без приступов судорожного кашля, проявляется длительным бронхитом с упорным кашлем. Температура тела остается нормальной. Общее самочувствие удовлетворительное.

Бактерионосительство наблюдается не более чем у 2 % детей, преимущественно школьного возраста, привитых против коклюша. В течение 2 нед. происходит очищение организма от коклюшной палочки.

Выделяют 3 формы тяжести коклюша: легкая, среднетяжелая, тяжелая.

Для оценки тяжести инфекционного процесса необходимо учитывать:

– частоту приступов судорожного кашля;
– признаки гипоксии (периоральный, акро - и тотальный цианоз);
– частоту и продолжительность приступов апноэ;
– частоту рвоты при кашле;
– степень нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы;

– энцефалитические явления;

– наличие осложнений.

При оценке тяжести коклюша необходимо принимать во внимание возраст ребенка и его преморбидный статус.

Заболеваемость коклюшем среди привитых варьирует от 1,5 до 43,5% и в 4–6 раз ниже, чем среди непривитых. При развитии коклюшной инфекции у привитых отмечаются следующие особенности клинического течения: инкубационный период колеблется от 7 до 15 сут; чаще развиваются легкая, атипичная стертая формы (до 86%); репризы и рвота в периоде спазматического кашля наблюдаются достаточно редко, а геморрагический и отечный синдромы вообще не характерны; заболевание характеризуется гладким течением, без осложнений.

Коклюш чаще всего вызывает осложнения, связанные с присоединением вторичной инфекции, особенно часты заболевания дыхательной системы: бронхит, пневмония, плеврит. В результате деструктивной деятельности коклюшевых бактерий возможно развитие эмфиземы. Тяжелое течение в редких случаях приводит к ателектазу легких, пневмотораксу. Кроме того, коклюш может способствовать возникновению гнойного отита. Имеется вероятность (при частых интенсивных приступах) инсульта, разрыва мышц брюшной стенки, барабанных перепонок, выпадение прямой кишки, геморрой. У детей раннего возраста коклюш может способствовать развитию бронхоэктатической болезни. Из других осложнений наблюдается острый ларингит (воспаление гортани) со стенозом гортани (ложный круп), бронхиолиты, носовые кровотечения, остановка дыхания, пупочная, паховая грыжа. Может также возникнуть энцефалопатия – невоспалительное изменение головного мозга, которое вследствие возникновения судорог может привести к смерти или оставить после себя стойкие повреждения: глухоту или эпилептические приступы. У взрослых осложнения бывают редко [24, 40].

Субклиническая форма характеризуется выделением возбудителя, нарастанием титра противококлюшных антител в крови больного и отсутствием характерных клинических симптомов.

Абортивная форма характеризуется прекращением заболевания на стадии катаральных признаков или в первые дни судорожного периода и быстрым регрессом клиники.

Диагностика коклюша. Специфическая диагностика коклюша производится бактериологическими методами: выделение возбудителя

из мокроты и мазков слизистой верхних дыхательных путей (бакпосев на питательную среду). Серологическая диагностика с помощью РА, РСК, РНГА производится для подтверждения клинического диагноза, поскольку реакции становятся положительными не ранее второй недели судорожного периода заболевания (а в некоторых случаях могут давать отрицательный результат и в более поздние сроки).

Неспецифические диагностические методики отмечают признаки инфекции (лимфоцитарный лейкоцитоз в крови), характерно незначительное повышение СОЭ. При развитии осложнений со стороны органов дыхания пациентам с коклюшем рекомендована консультация пульмонолога и проведение рентгенографии легких.

Достоверный диагноз в катаральном периоде может быть поставлен после получения результатов бактериологических исследований. Основанием для исследования в этих случаях обычно служат эпидемиологические данные (контакт с больными коклюшем, отсутствие данных о прививках и др.). В периоде спазматического кашля диагноз коклюша поставить значительно легче, так как появляются типичные приступы. Однако нужно учитывать, что иногда приступы кашля, сходные с коклюшными, могут быть обусловлены другими причинами (аденовирусная инфекция, вирусные пневмонии, сдавление дыхательных путей при злокачественных новообразованиях, инфекционном мононуклеозе и др.), с другой стороны, коклюш может протекать атипично без характерных приступов (у привитых детей, у взрослых). Основным методом лабораторного подтверждения диагноза является выделение возбудителя коклюша. Коклюшевую палочку высеивают на среду Борде–Жангу. Частота выделения зависит от сроков взятия материала; на 1 нед. заболевания положительные результаты удается получить у 95% больных, на 4 нед. – лишь у 50%, а начиная с 5 нед. микроб выделить уже не удается. Материал из носоглотки берут сухим тампоном с немедленным посевом на чашки с селективной питательной средой. Используют также метод «кашлевых пластинок», при котором чашка Петри с питательной средой устанавливается перед ртом кашляющего ребенка (на расстоянии около 10 см), удерживается в таком положении несколько секунд, чтобы уловить 5–6 кашлевых толчков. Чашку с посевом быстро закрывают крышкой и помещают в термостат. При транспортировке оберегают от охлаждения (заворачивают в бумагу, вату, в контейнер помещают грелку, заполненную горячей водой). Однако по частоте выделения

возбудителей коклюша метод «кашлевых пластинок» значительно уступает взятию материала тампоном. Серологические методы (РНГА и РА) можно использовать для ретроспективной диагностики, а также у больных с отрицательными результатами бактериологических исследований. Из старых методов можно использовать РСК, РПГА, реакцию агглютинации. Диагностическим считается нарастание титров антител в 4 раза и более, а также высокие титры антител (1:80 и выше) [2, 3, 7].

В последнее время успешно используют иммуноферментный метод для обнаружения антител в сыворотке (иммуноглобулины класса М) и в носоглоточной слизи (иммуноглобулины класса А). Эти антитела появляются со 2–3 нед. болезни и сохраняются в течение 3 мес.

1.1.8. Тиф сыпной

Сыпной тиф (typhus exanthematicus; синоним эпидемический, европейский, исторический, космополитический, вшиный, болезнь Брилла) – антропонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся цикличным течением, лихорадкой, тифозным статусом, выраженной интоксикацией, розеолезно-петехиальной сыпью, поражением сосудистой и центральной нервной систем [3, 16].

Термин «тиф» был введен еще Гиппократом и означает в переводе с греческого – «дым», «туман», «помрачнение сознания» и использовался для обозначения всех состояний, сопровождающихся помрачнением сознания.

Возбудителем сыпного тифа является риккетсия Провачека (Rickettsia prowazekii).

Заболевание является классическим трансмиссивным антропонозом. Источником инфекции обычно служит человек, больной эпидемической или спорадической рецидивной (болезнь Брилля–Цинсера) формой сыпного тифа.

Впервые достоверное описание сыпного тифа в Европе сделал Джироламо Фракасторо (1546) во время эпидемии в Европе. Лишь в середине XIX в. благодаря работам Т. Мерчисона (1862), С.П. Боткина (1868) и В. Гризингера (1887) сыпной тиф был выделен в отдельную нозологическую единицу, дифференцирующую его от других

«тифозных» поражений. В опыте по самозаражению кровью больного О.О. Мочутковским (1876) доказана инфекционная природа болезни. Д.В. Попов описал характерные гранулемы в головном мозге при сыпном тифе. Возбудитель был обнаружен в крови больных Г. Риккетсом и Р. Удлером в 1909 г. Впервые выделен от инфицированных вшей, снятых с больных сыпным тифом С. Провачеком (1913), поэтому по предложению бразильского исследователя Э. да Роха-Лима (1916) он назван Rickettsia prowazekii.

Прежде сыпной тиф был распространен повсеместно, большие эпидемии наблюдались во время войн, голода и иных социальных катастроф и чрезвычайных потрясений, когда наблюдается массовая завшивленность населения (отсюда множество названий этой болезни – военный, голодный тиф, военная, корабельная, тюремная лихорадка и др.).

В истории войн сыпной тиф нередко оказывался решающим фактором: число жертв этой болезни часто превышало потери в сражениях, как, например, в Тридцатилетней войне, во время вторжения Наполеона в Россию, в Крымской войне, в Первой мировой войне.

На сегодняшний день в развитых странах сыпной тиф практически не встречается, случаи заболевания регистрируются главным образом в развивающихся странах Азии, Африки. Эпидемия наибольшего масштаба зарегистрирована в России в период с 1914 по 1922 год, когда заболели более 25 млн человек и 3 млн погибли. В СССР в 1958 г. были зарегистрированы единичные случаи болезни. Возможно повышение заболеваемости в связи с распространенностью педикулеза.

Переносчиком инфекции служит в основном платяная вошь. За установление этого факта французский бактериолог Шарль Николь получил в 1928 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине (также существует мнение, что факт был установлен задолго до Николя, в 1892 г. русским врачом Г. Минхом, подтвержден Н.Ф. Гамалея в 1908 г.). Возможность размножения и сохранения возбудителя в головных вшах доказана экспериментально, а фактическое ограничение их эпидемического значения может быть объяснено тем, что они заселяют площадь несравнимо меньшую, чем платяные; они более эстетически непривлекательны для человека; как правило, не покидают сыпнотифозного больного, а также тем, что в периоды прошлых эпидемий платяные вши были больше распространены [7, 13, 26].

В естественных условиях циркуляция возбудителя ограничена цепочкой человек – вошь – человек.

Этиология сыпного тифа. Возбудитель – грамотрицательная мелкая неподвижная бактерия Rickettsia prowazeki. Содержит эндотоксины и гемолизин, обладает типоспецифическим термолабильным и типоспецифическим соматическим термостабильным антигеном. Спор и капсул не образует, морфологически полиморфна: может иметь вид кокков, палочек; все формы сохраняют патогенность. Обычно окрашивается по методу Романовского–Гимзы или серебрением по Морозову. Обладает гемолитическими свойствами, способна формировать негативные колонии («бляшки») в культуре клеток; при окраске по Здродовскому окрашивается в красный цвет. Культивируется на сложных питательных средах, в желточном мешке куриных эмбрионов, в легких белых мышей. Размножается только в цитоплазме инфицированных клеток. В испражнениях вшей, попадающих на одежду, сохраняет жизнеспособность и патогенность в течение 3 мес. и более. При температуре 56 °С погибает за 10 мин, при 100 °С – за 30 с. Быстро инактивируется под действием хлорамина, формалина, лизола, кислот, щелочей в обычных концентрациях. Отнесена ко второй группе патогенности [12, 16, 47].

Патогенез сыпного тифа. После проникновения риккетсий в организм человека бактерии попадают в кровоток, где их небольшое число гибнет под действием бактерицидных факторов, а основная масса риккетсий по лимфатическим путям попадает в регионарные лимфатические узлы.

В эпителиальных клетках лимфатических узлов происходит их первичное размножение и накопление в течение инкубационного периода заболевания. Последующий массивный и одномоментный выброс риккетсий в кровеносное русло (первичная риккетсиемия) сопровождается частичной гибелью возбудителей под влиянием бактерицидной системы крови с высвобождением липополисахаридного комплекса (эндотоксина). Токсинемия обусловливает острое начало заболевания с его первичными клиническими общетоксическими проявлениями и функциональными сосудистыми нарушениями во всех органах и системах – вазодилатацией, паралитической гиперемией, замедлением тока крови, тканевой гипоксией.

Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов поглощают риккетсий, где они не только выживают, но и размножаются. В эндотелии развиваются деструктивные и некробиотические процессы, приводящие к гибели эндотелиальных клеток. Прогрессирует токсинемия за счет нарастания концентрации в плазме крови не только токсинов возбудителя, но и токсических веществ, образовавшихся в результате гибели эндотелиальных клеток. Развитие интоксикации приводит к изменениям свойств крови, нарушениям микроциркуляции с расширением сосудов, повышением проницаемости сосудистых стенок, паралитической гиперемией, стазом, тромбозами, возможным формированием ДВС-синдром [13, 26, 52].

В кровеносных сосудах развиваются специфические патоморфологические изменения – универсальный генерализованный панваскулит. На участках погибших клеток эндотелия формируются пристеночные конусовидные тромбы в виде бородавок с ограниченными перифокальными деструктивными изменениями (бородавчатый эндоваскулит). В месте дефекта формируется клеточный инфильтрат – периваскулит («муфты»). Возможны дальнейшее прогрессирование деструктивного процесса и обтурация сосуда тромбом – деструктивный тромбоваскулит. Истончается стенка сосудов, повышается ее ломкость. При нарушении целостности сосудов вокруг них развивается очаговая пролиферация полиморфноядерных клеток и макрофагов, в результате чего образуются сыпнотифозные гранулемы – узелки Попова–Давыдовского. Их образованию способствует и присоединяющийся воспалительный процесс с гранулоцитарной реакцией. В результате указанных патоморфологических изменений формируется деструктивно-пролиферативный эндотромбоваскулит, представляющий патоморфологическую основу сыпного тифа [16, 26].

Клинически гранулемы проявляют себя с 5 дня болезни, после завершения их формирования во всех органах и тканях, но наиболее выраженно – в головном мозге и его оболочках, сердце, надпочечниках, коже и слизистых оболочках. Вместе с расстройствами микроциркуляции и дистрофическими изменениями в различных органах создаются специфические патоморфологические предпосылки к клиническому развитию менингитов и менингоэнцефалитов, миокардитов, патологии печени, почек, надпочечников, розеолезно-петехиальной экзантемы и энантемы в виде петехий и геморрагии.

Нарастание титров специфических антител в ходе инфекционного процесса, формирование иммунных комплексов с избытком антител обусловливают снижение риккетсиемии и токсинемии (клинически проявляется улучшением состояния больного, обычно после 12 сут болезни), а в дальнейшем приводят к элиминации возбудителя. Вместе с тем возбудитель может длительно латентно сохраняться в мононуклеарных фагоцитах лимфатических узлов с развитием нестерильного иммунитета.

Эпидемиология сыпного тифа. Резервуаром и источником инфекции сыпного тифа является только больной человек, который заразен в течение последних 2–3 сут инкубационного периода, весь лихорадочный период и до 7–8 сут нормальной температуры.

Перенос инфекции осуществляется трансмиссивным путем через вшей (как правило, платяных, реже головных). После кровососания больного человека вошь становится заразной через 5–7 сут (при минимальном сроке жизни 40–45 сут).

Риккетсии Провачека, попавшие в организм вши, вместе с кровью проникают в эпителиальные клетки кишечной стенки, где размножаются и выходят в просвет кишечника. При сосании крови на человеке у вши происходит дефекация, вместе с фекалиями выделяется большое количество риккетсий. На месте укуса возникает зуд, человек расчесывает кожу и втирает в нее фекалии вши, содержащие риккетсии.

Заражение человека происходит во время втирания испражнений вшей при расчесывании кожи. Иногда отмечается респираторный путь передачи при вдыхании высохший фекалий вшей вместе с пылью и контактный путь при попадании риккетсий на конъюнктиву. Восприимчивость высокая, после перенесения заболевания формируется стойкий иммунитет, но возможно рецидивирование (болезнь Брилля–Цинссера). Отмечается зимне-весенняя сезонность заболеваемости, пик приходится на январь–март.

В отличие от прочих риккетсиозов сыпной тиф не имеет истинных эндемических очагов. Его отличает некоторая «эндемичность» для стран Юга Африки, Центральной и Южной Америки, некоторых азиатских регионов. Эндемический вариант сыпного тифа обусловлен возникновением у человека посредством укусов крысиных блох. Случаи возникновения этого вида чаще всего фиксируются в Америке, ежегодно врачами диагностируется порядка 40 случаев.

Эндемический сыпной тиф преобладает преимущественно в теплых климатических районах, а максимальный наплыв заболевания наблюдается в летние периоды. Эндемический сыпной тиф носит еще название «корабельной лихорадки» [12, 36, 47].

На распространенность сыпного тифа прямо влияют социальные факторы, в частности педикулез у людей, живущих в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях (скученность в жилищах или в производственных помещениях, массовая миграция, недостаточные санитарно-гигиенические навыки, отсутствие централизованного водоснабжения, бань, прачечных и др.). Эпидемический характер заболевание приобретает во время войн, голода, стихийных бедствий (засуха, наводнения и др.). Группу риска составляют люди без определенного места жительства, работники сферы обслуживания – парикмахерских, бань, прачечных, транспорта, лечебно-профилактические учреждения и др. Для заболевания характерна зимне-весенняя сезонность (январь–март). Отмечено формирование внутрибольничных вспышек, возникающих в результате непринятия мер по борьбе с педикулезом, несвоевременного выявления больных рецидивной формой инфекции и их изоляции.

После перенесенного сыпного тифа остается стойкий иммунитет; однако через много лет вследствие активизации сохраняющихся в организме риккетсий и снижении иммунитета иногда наблюдаются повторные заболевания – так называемая болезнь Брилла.

Клиника сыпного тифа. Инкубационный период может продолжаться от 5 до 25 сут, чаще всего 2 нед. Сыпной тиф протекает циклически, в его клиническом течении выделяют периоды: начальный, разгара и реконвалесценции.

Начальный период сыпного тифа характеризуется подъемом температуры до высоких значений, головной болью, головокружением, ломотой в мышцах, симптомами интоксикации. Иногда перед этим могут отмечаться продромальные симптомы (бессонница, снижение работоспособности, тяжесть в голове). В дальнейшем лихорадка становится постоянной, температура сохраняется на уровне 39–40 °С. На 4–5 сут кратковременно может отмечаться снижение температуры, но состояние при этом не улучшается, и в дальнейшем лихорадка возобновляется. Интоксикация нарастает, усиливаются головные боли, головокружения, возникают расстройства со стороны органов чувств (гиперестезии), упорная бессонница, иногда рвота, язык су-

хой, обложенный белым налетом. Развиваются нарушения сознания вплоть до сумеречного [3, 26].

При осмотре отмечают гиперемию и отечность кожи лица и шеи, конъюнктивы, инъекцию склер. Наблюдается одутловатость лица (вид человека, вышедшего из парильни). На ощупь кожа сухая, горячая, со 2–3 сут отмечают положительные эндотелиальные симптомы, а на 3–4 сут выявляется симптом Киари–Авцына (на переходных складках конъюнктив обнаруживаются характерные точечные пятна красного или темно-красного цвета с цианотическим оттенком диаметром 0,1–1,5 мм). На 4–5 сут развивается умеренная гепатоспленомегалия. О повышенной хрупкости сосудов говорят точечные кровоизлияния неба, слизистой глотки (энантема Розенберга). Могут отмечаться герпетические высыпания на губах и крыльях носа. Симптомы щипка и жгута положительны. Язык сухой, обложен грязно-серым налетом, наблюдаются запоры. С 3–4 сут обычно увеличивается селезенка, позже – печень. Появляются эйфория и возбуждение, возможны бред, реже – состояние заторможенности, тремор рук, языка, головы. При попытке высунуть язык отмечаются его толчкообразные движения (симптом Говорова – Годелье). На 4–6 сут возникает один из наиболее важных клинических признаков – розеолезно-петехиальная сыпь. Типичная локализация сыпи – на боковых поверхностях туловища, сгибательных поверхностях рук, спине, внутренней поверхности бедер. Элементы сыпи находятся в состоянии «цветения» (розовая, ярко-красная или несколько цианотическая окраска) в течение 3–5 сут, после чего начинают бледнеть и через 7–10 сут постепенно исчезают. Размеры элементов сыпи от 1 до 3 мм в диаметре, края их неровные. Повторные высыпания не наблюдаются. В разгаре болезни возможно падение сосудистого тонуса вплоть до коллапса. Почти всегда отмечаются тахикардия, глухие тоны сердца, одышка. В крови обнаруживают умеренный нейтрофильный лейкоцитоз.

Период разгара характеризуется появлением сыпи на 5–6 сут заболевания. При этом постоянная или ремиттирующая лихорадка и симптоматика выраженной интоксикации сохраняется и усугубляется, головные боли становятся особенно интенсивными, пульсирующими. Розеолезно-петехиальная экзантема проявляется одномоментно на туловище и конечностях. Сыпь густая, более выражена на боковых поверхностях туловища и внутренних конечностей,

локализация на лице, ладонях и подошвах не характерна, как и последующие дополнительные высыпания.

Налет на языке приобретает темно-коричневую окраску, отмечается прогрессирование гепатомегалии и спленомегалии (гепатолиенальный синдром), нередко возникают запоры, вздутие живота. В связи с патологией сосудов почек может отмечаться болезненность в зоне их проекции в области поясницы, положительный симптом Пастернацкого (болезненность при поколачивании), появляется и прогрессирует олигурия. Токсическое поражение ганглиев вегетативной иннервации органов мочеиспускания приводит к атонии мочевого пузыря, отсутствию рефлекса к мочеиспусканию, парадоксальному мочеизнурению (моча выделяется по капле).

В разгар сыпного тифа происходит активное развертывание бульбарной нейрологической клиники: тремор языка (симптом Говорова-Годелье: язык при высовывании задевает за зубы), нарушения речи и мимики, сглаженные носогубные складки. Иногда отмечают анизокорию, нистагм, дисфагию, ослабление зрачковых реакций. Могут отмечаться менингеальные симптомы.

Тяжелое течение сыпного тифа характеризуется развитием тифозного статуса (10–15% случаев): психическое расстройство, сопровождающееся психомоторным возбуждением, говорливостью, нарушениями памяти. В это время происходит дальнейшее углубление расстройств сна и сознания. Неглубокий сон может вести к появлению пугающих видений, могут отмечаться галлюцинации, бред, забытье.

Период разгара сыпного тифа оканчивается снижением температуры тела до нормальных цифр через 13–14 сут с начала заболевания и облегчения симптомов интоксикации. Период реконвалесценции характеризуется медленным исчезновением клинических симптомов (в частности, со стороны нервной системы) и постепенным выздоровлением. Слабость, апатия, лабильность нервной и сердечно-сосудистой деятельности, ухудшение памяти сохраняются до 2–3 нед. Иногда (довольно редко) возникает ретроградная амнезия. Сыпной тиф не склонен к раннему рецидивированию [13, 16, 37].

Выздоровление характеризуется снижением температуры с 9–11 сут болезни в течение 2–3 сут в виде ускоренного лизиса до нормы.

Осложнения встречаются при позднем и недостаточно эффективном лечении. К ним относятся пневмония, которая возникает

в любом периоде вследствие активизации вторичной микрофлоры, энцефалит, менингит и менингоэнцефалит (в том числе гнойный), фурункулез, психозы, миокардит, коллапс, тромбофлебит, тромбоэмболии, трофические язвы и пролежни.

В разгар заболевания крайне опасным осложнением может стать инфекционно-токсический шок. Такое осложнение обычно может наступить на 4–5 или 10–12 сут болезни. При этом происходит падение температуры тела до нормальных цифр в результате развития острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Длительный постельный режим может привести к образованию пролежней, а характерное для данной патологии поражение периферических сосудов может способствовать развитию гангрены терминальных отделов конечностей.

Диагностика сыпного тифа. Осуществляется по клинико-эпидемиологическим данным, подкрепляется лабораторным исследованием на специфические антитела (РСК, РНГА, ИФА и др.).

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

1.1.9. Туберкулез

Туберкулез (от лат. tuberculum – бугорок, англ. tuberculosis, греч. Φυματίωση) – инфекционное заболевание человека и животных (чаще крупного рогатого скота, свиней, кур), вызываемое несколькими разновидностями бактерий рода Mycobacterium. (палочка Коха). Устаревшее название туберкулеза легких – чахотка (от слова чахнуть), в древней Руси называлась сухотная [3, 36, 54].

Туберкулез – одна из древнейших болезней человечества.

Многочисленные исторические документы и материалы медицинских исследований свидетельствуют о повсеместном распространении туберкулеза в далеком прошлом.

В древнем Риме в I в. н. э. Аретей дает описание phthisis (древнегреч. phthisis – чахотка, истощение), сохранившее свое значение на все последующие тысячелетия. Подтверждением являются археологические находки: туберкулезное поражение позвонков с образованием горба у скелета было найдено у египетских мумий, живших за 5 тыс. лет до н. э. Описание туберкулеза имеется в медицинских трудах древнего Китая (V–VI вв. до н. э.).

Греки называли это заболевание phtisis, что переводится как «истощение», «чахотка». От этого слова происходит и современное название науки, изучающей туберкулез – фтизиатрия; а специалисты, изучающие туберкулез, называются фтизиатрами.

Знаменитый труд Гиппократа называет туберкулез самой распространенной болезнью, поражающей людей обычно в возрасте 18–35 лет, и содержит подробное описание комплекса симптомов туберкулеза легких: лихорадку, озноб, поты, кашель, боли в груди, мокроту, исхудание, упадок сил, отсутствие аппетита и общий вид больного туберкулезом – habitus phtisicus.

Врачи средневекового Востока дали подробное описание клиники туберкулеза (Авиценна, 980–1037 гг.). В «Каноне врачебной науки» Авиценна (Абу-Али Ибн-Сина) говорит о чахотке как болезни, преходящей на других и передающейся по наследству, доказав заражение туберкулезом «испорченным воздухом», то есть заразным воздухом или воздушно-капельным путем.

В 1540 г. Фракасторо указывал, что основным источником распространения чахотки является больной человек, выделяющий мокроту, частицами которой заражаются воздух, белье, посуда, жилище.

Важнейшими достижениями в области изучения этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клиники и профилактики явились открытия, сделанные учеными из разных стран:

И.Л. Шенлейн (1839 г.) предложил термин «туберкулез»; Р. Кох (1882 г.) обнаружил бактерию Mycobacterium tuberculosis и позднее создал туберкулин; Ж-А. Вильмен (1865 г.) экспериментально доказал, что туберкулез заразная («вирулентная») болезнь [12, 25, 36, 54].

Н.И. Пирогов и Т. Лангганс (1868 г.) обнаружили в туберкулезном бугорке гигантские клетки (клетки Лангганса); А. Абрикосов (1904 г.) опубликовал работы, в которых описал картину очаговых изменений в легких на рентгенограмме при начальных проявлениях туберкулеза у взрослых (очаг Абрикосова); К. Пирке (1907 г.) предложил накожную пробу с туберкулином для выявления людей, инфицированных микобактерией туберкулеза [3, 13, 36, 55].

Ш. Манту, Ф. Мендель (1910 г.) предложили внутрикожный метод введения туберкулина, который в диагностическом плане оказался чувствительнее накожного.

А. Кальметт, К. Герен (1919 г.) создали вакцинный штамм микобактерии туберкулеза для противотуберкулезной вакцинации людей.

Штамм был назван «бациллы Кальметта–Герена» (Bacilles Calmette-Guerin, BCG). Впервые вакцина БЦЖ была введена новорожденному ребенку в 1921 г.

З. Ваксман, А. Шац (1943 г.) получили стрептомицин – первый противомикробный препарат, который оказывал бактериостатическое действие на микобактерии туберкулеза.

В России в XIX в. больших успехов в изучении туберкулеза и разработке методов лечения и реабилитации достигли Н.И. Пирогов и С.П. Боткин.

Для человека заболевание является социально зависимым. До XX в. туберкулез был практически неизлечим.

Этиология туберкулеза. Туберкулез – широко распространенное в мире инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое различными видами микобактерий из группы Mycobacterium tuberculosis complex (M. tuberculosis и другими близкородственными видами) или иначе палочками Коха.

Отличительной особенностью туберкулезной палочки является ее особая оболочка, которая помогает бактерии выжить в весьма суровых условиях окружающей среды, и в том числе противостоять основным противомикробным препаратам.

Кроме того, микобактерии туберкулеза чрезвычайно медленно размножаются, что несколько затрудняет диагностику.

Возбудитель представляет собой грамположительные кислотоустойчивые палочки семейства актиномицетов, рода микобактерий. Всего известно 74 вида таких микобактерий. В редких случаях туберкулез вызывается другими представителями этого рода. Эндотоксинов и экзотоксинов M. tuberculosis не выделяют.

Микобактрии туберкулеза широко распространены в почве, воде, среди людей и животных. Туберкулез у человека вызывает условно выделенный комплекс M. tuberculosis, включающий в себя Mycobacterium tuberculosis humanus (Человеческий вид. Самый распространенный подвид. Именно этот микроорганизм вызывает заболевание в 85% случаев туберкулеза), Mycobacterium tuberculosis bovines (Бычий вид. Является основной причиной возникновения туберкулеза у крупного рогатого скота. Пятнадцать процентов случаев туберкулеза у людей приходится на этот возбудитель. Стоит отметить, что именно эта бактерия и стала источником для синтеза вакцины БЦЖ (BCG)).

Mycobacterium tuberculosis microti (Редкий для человека возбудитель, но достаточно распространенный среди грызунов), Mycobacterium tuberculosis africanus (Региональный подвид, имеющий значение только для Африканских стран, где становится причиной в 90% случаев) [25, 56, 57].

Основной видовой признак микобактерии туберкулеза (МБТ) – патогенность, которая проявляется в вирулентности. Вирулентность может существенно изменяться в зависимости от факторов внешней среды и по-разному проявляться в зависимости от состояния макроорганизма, который подвергается бактериальной агрессии. Туберкулез у людей чаще всего возникает при заражении человеческим и бычьим видами возбудителя. Выделение Mycobacterium tuberculosis complex bovis отмечается преимущественно у жителей сельской местности, где путь передачи в основном алиментарный. Отмечается также птичий туберкулез, который встречается преимущественно у иммунодефицитных носителей. МБТ относятся к прокариотам (в их цитоплазме нет высокоорганизованных органелл аппарата Гольджи, лизосом). Отсутствуют также характерные для части прокариотов плазмиды, обеспечивающие для микроорганизмов динамику генома. Форма – слегка изогнутая или прямая палочка 1–10 мкм × 0,2–0,6 мкм. Концы слегка закруглены. Обычно они длинные и тонкие, но возбудители бычьего вида более толстые и короткие. МБТ неподвижны, не образуют микроспор и капсул.

В бактериальной клетке дифференцируется:

– микрокапсула – стенка из 3–4 слоев толщиной 200–250 нм, прочно связана с клеточной стенкой, состоит из полисахаридов, защищает микобактерию от воздействия внешней среды, не обладает антигенными свойствами, но проявляет серологическую активность;

– клеточная стенка – ограничивает микобактерию снаружи, обеспечивает стабильность размеров и формы клетки, механическую, осмотическую и химическую защиту, включает факторы вирулентности;

– липиды, с фосфатидной фракцией которых связывают вирулентность микобактерий;

– гомогенная бактериальная цитоплазма;

– цитоплазматическая мембрана – включает липопротеиновые комплексы, ферментные системы, формирует внутрицитоплазматическую мембранную систему (мезосому);

– ядерная субстанция – включает хромосомы и плазмиды. Белки (туберкулопротеиды) являются главными носителями антигенных свойств МБТ и проявляют специфичность в реакциях повышенной чувствительности замедленного типа. К этим белкам относится туберкулин. С полисахаридами связано обнаружение антител в сыворотке крови больных туберкулезом. Липидные фракции способствуют устойчивости микобактерий к кислотам и щелочам.

Mycobacterium tuberculosis – аэроб, Mycobacterium bovis и Mycobacterium africanum – аэрофилы. В пораженных туберкулезом органах (легкие, лимфатические узлы, кожа, кости, почки, кишечник и др.) развивается специфическое «холодное» туберкулезное воспаление, носящее преимущественно гранулематозный характер и приводящее к образованию множественных бугорков со склонностью к распаду.

Микобактерии крайне устойчивы к воздействию окружающей среды, длительно сохраняются вне организма, но погибают под воздействием прямого солнечного света и ультрафиолетового облучения. Могут образовывать маловирулентные L-формы, способствующие при присутствии в организме формировать специфический иммунитет без развития заболевания [13, 25, 37].

Патогенез туберкулеза. Первичное заражение человека МБТ обычно происходит аэрогенным путем. Другие пути проникновения – алиментарный, контактный и трансплацентарный – встречаются значительно реже. Система дыхания защищена от проникновения микобактерий мукоцилиарным клиренсом (выделение бокаловидными клетками дыхательных путей слизи, которая склеивает поступившие микобактерии, и дальнейшая элиминация микобактерий с помощью волнообразных колебаний мерцательного эпителия). Нарушение мукоцилиарного клиренса при остром и хроническом воспалении верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов, а также под воздействием токсических веществ делает возможным проникновение микобактерий в бронхиолы и альвеолы, после чего вероятность инфицирования и заболевания туберкулезом значительно увеличивается. Возможность заражения алиментарным путем обусловлена состоянием стенки кишечника и его всасывающей функции.

Возбудители туберкулеза не выделяют какой-либо экзотоксин, который мог бы стимулировать фагоцитоз. Возможности фагоцитоза микобактерий на этом этапе ограничены, поэтому присутствие

в тканях небольшого количества возбудителя проявляется не сразу. Микобактерии находятся вне клеток и размножаются медленно, и ткани некоторое время сохраняют нормальную структуру. Это состояние называется «латентный микробизм». Независимо от начальной локализации они с током лимфы попадают в регионарные лимфатические узлы, после чего лимфогенно распространяются по организму – происходит первичная (облигатная) микобактериемия. Микобактерии задерживаются в органах с наиболее развитым микроциркуляторным руслом (легкие, лимфатические узлы, корковый слой почек, эпифизы и метафизы трубчатых костей, ампуллярно-фимбриональные отделы маточных труб, увеальный тракт глаза). Поскольку возбудитель продолжает размножаться, а иммунитет еще не сформировался, популяция возбудителя значительно увеличивается. Тем не менее в месте скопления большого числа микобактерий начинается фагоцитоз. Сначала возбудителей начинают фагоцитировать и разрушать полинуклеарные лейкоциты, однако безуспешно – все они гибнут, вступив в контакт с МБТ, из-за слабого бактерицидного потенциала. Затем к фагоцитозу МБТ подключаются макрофаги. Однако МБТ синтезируют АТФ-положительные протоны, сульфаты и факторы вирулентности (корд-факторы), в результате чего нарушается функция лизосом макрофагов. Образование фаголизосомы становится невозможным, поэтому лизосомальные ферменты макрофагов не могут воздействовать на поглощенные микобактерии. МБТ располагаются внутриклеточно, продолжают расти, размножаться и все больше повреждают клетку-хозяина. Макрофаг постепенно погибает, а микобактерии вновь попадают в межклеточное пространство. Этот процесс называется «незавершенным фагоцитозом» [16, 26].

В пораженных туберкулезом органах (легкие, мочеполовая система, лимфатические узлы, кожа, кости, кишечник и др.) развивается специфическое «холодное» туберкулезное воспаление, носящее преимущественно гранулематозный характер и приводящее к образованию множественных бугорков со склонностью к распаду.

Отличительной особенностью микобактерии туберкулеза является крайне изменчивая вирулентность. Это означает, что микроорганизм реагирует на состояние сопротивляемости организма хозяина.

Разнообразие реактивных реакций человека на микобактерию туберкулеза, предопределяет многочисленные клинико-морфологические проявления болезни.

Никак не выражая себя при нормальном состоянии иммунной системы, возбудитель стремительно размножается и проявляет агрессию при малейшем снижении ее уровня. От момента заражения, до первых развернутых клинических проявлений, у некоторых больных может пройти до десяти лет.

Основные процессы, происходящие в пораженном органе на тканевом (гистологическом) уровне после проникновения туда возбудителя:

– инфильтрация. Прибытие на место обнаружения «чужеродного агента» клеток крови (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы), ответственных за его нейтрализацию;

– гибель мягких тканей, окружающих скопление микобактерий;

– размножение микобактерий и распространение их вокруг или с током лимфы и крови в отдаленные органы;

– активация иммунной системы с целью удаления погибших тканей и замещения их рубцами (склерозированием). Это может быть как завершающим процессом заболевания при гибели всех микобактерий, но может и служить целью ограничения оставшихся в живых бактерий от здоровых клеток и всего организма. Во втором случае жизнедеятельность бактерий сохраняется и в любой момент они могут стать причиной новой агрессии.

Последовательность этих процессов при туберкулезе постоянно нарушается. Иногда в одном органе можно наблюдать одновременно и рубцевание и свежие очаги некрозов ткани [26, 55].

Основной и наиболее частой формой поражения человека является туберкулез легких. Особое значение этой формы заболевания в том, что именно она является ведущим источником распространения заболевания, по причине обсеменения больным окружающего его пространства при разговоре, кашле.

Наряду с этим необходимо помнить, что туберкулез легких является частным проявлением поражения всего организма. И вариации сочетания поражения легких и других органов и систем могут быть различны.

Практическим значением в прогнозировании тяжести изменений в легких становятся индивидуальные особенности возбудителя (агрессивность, чувствительность к антибиотикам), объем микробной массы при заражении, состояние иммунного статуса заразившегося и другое.

Эпидемиология туберкулеза. Резервуаром инфекции и источником заражения туберкулезом являются больные люди (чаще всего заражение происходит при контакте с больными туберкулезом легких в открытой форме – когда туберкулезные бактерии выделяются с мокротой). При этом реализуется респираторный путь заражения (вдыхание воздуха с рассеянными бактериями). Больной с активным выделением микобактерий и выраженным кашлем способен в течение года заразить более десятка человек.

Инфицирование от носителей со скудным выделением бактерий и закрытой формой туберкулеза возможно только при близких постоянных контактах. Иногда случается заражение алиментарным (бактерии попадают в пищеварительный тракт) или контактным путем (через повреждения кожных покровов). Источником заражения может стать больной крупный рогатый скот, домашняя птица. Туберкулез при этом передается с молоком, яйцами, при попадании испражнений животных в водные источники. Далеко не всегда попадание туберкулезных бактерий в организм вызывает развитие инфекции. Туберкулез – заболевание, зачастую связанное с неблагоприятными условиями жизни, снижением иммунитета, защитных свойств организма [25, 36, 54, 58].

В течении туберкулеза выделяют первичную и вторичную стадии. Первичный туберкулез развивается в зоне внедрения возбудителя и характеризуется высокой чувствительностью к нему тканей. В первые же дни после заражения активизируется иммунная система, вырабатывая специфические антитела для уничтожения возбудителя. Чаще всего в легких и внутригрудных лимфоузлах, а при алиментарном или контактном пути инфицирования – и в желудочно-кишечном тракте и коже, формируется очаг воспаления. При этом бактерии могут рассеиваться с током крови и лимфы по организму и формировать первичные очаги в других органах (почках, костях, суставах). Вскоре первичный очаг заживает, а организм приобретает стойкий противотуберкулезный иммунитет. Однако при снижении иммунных свойств (в юношеском или старческом возрасте, при ослаблении организма, синдроме иммунодефицита, гормональной терапии, сахарном диабете и др.) происходит активизация инфекции в очагах и развивается вторичный туберкулез.

Чаще всего микобактерии туберкулеза передаются воздушно-капельным путем. Больные туберкулезом при кашле, чихании,

разговоре выделяют в окружающий воздух возбудителя в составе мельчайших капель. При высыхании капель образуются еще меньшие частицы, состоящие из 1–2 микробных клеток, эти частицы не оседают под действием силы тяжести и подолгу находятся в воздухе во взвешенном состоянии, откуда попадают в легкие здорового человека.

Для другого вида микобактерий – Mycobacterium bovis – которые также могут вызывать туберкулез у человека, характерен пищевой путь заражения – через сырое молоко. В настоящее время этот путь передачи инфекции утратил свою актуальность.

Риск заражения зависит от характера и продолжительности контакта с источником инфекции, степени заразности больного. Вероятность заражения многократно увеличивается при наличии у больного активного туберкулеза легких, т.е. при наличии в легком туберкулезной полости, а также при поражении верхних дыхательных путей (бронхов, трахеи, гортани).

Кроме того, заражение обычно происходит при тесном и длительном контакте с больным – чаще всего в том случае, если больной человек является членом семьи.

Туберкулез не относится к высококонтагиозным заболеваниям, но как показали современные исследования, бацилловыделитель способен заразить около 15 человек. Важно отметить, что заразиться туберкулезом, не значит им заболеть. Все зависит от состояния иммунной системы человека, сопутствующих заболеваний, а также образа жизни. Существует несколько предрасполагающих факторов к развитию туберкулеза: употребление наркотических средств; курение; злоупотребление спиртных напитков; предрасположение к болезням дыхательной системы; сахарный диабет; неправильное питание; частые депрессии и стрессы; внутренние хронические заболевания; неблагоприятные условия жизни и работы, в том числе скопление людей в плохо проветриваемых помещениях.

В первой половине XX в. заболеваемость туберкулезом в развитых странах стала снижаться, несмотря на отсутствие эффективных методов лечения, что было обусловлено улучшением социально-экономических условий жизни, а также изоляцией больных. Однако к 80-м гг. XX в. в развитых странах был вновь зарегистрирован подъем заболеваемости туберкулезом. Согласно докладу ВОЗ, в 2015 г. насчитывалось 10,4 млн новых случаев заболевания

туберкулезом во всем мире, из которых 5,9 млн (56%) было отмечено среди мужчин, 3,5 млн (34%) – среди женщин и 1,0 млн (10%) – среди детей. Люди, имеющие ВИЧ, составляли 1,2 (11%) всех новых случаев заболевания туберкулезом.

Эксперты ВОЗ объясняют это распространением ВИЧ-инфекции, наплывом иммигрантов из неблагополучных по туберкулезу стран, а также социальными факторами – нищетой, бродяжничеством, наркоманией. В ряде мест (в том числе в России) ситуация усугубилась значительным снижением контроля органов здравоохранения за туберкулезом. В России подъем заболеваемости туберкулезом начался в 1991 г. и достиг максимального значения – 83 человека на 100 тыс. населения – в 2000 г., с тех пор уровень заболеваемости не снижается. В настоящее время Россия относится к 22 странам с самой высокой заболеваемостью туберкулезом.

В 2009 г. в России отмечено 105 530 случаев впервые выявленного активного туберкулеза (в 2007 г. – 117 738 случаев, в 2008 г. – 107 988). Показатель заболеваемости туберкулезом составил 74,26 на 100 тыс. населения (в 2007 г. – 82,6 на 100 тыс., в 2008 г. – 75,79) [58].

В 2014 г. впервые выявленных – 86953 человека, показатель заболеваемости – 59,5 на 100 тыс.

Наиболее высокие показатели заболеваемости в 2009 г., как и в предыдущие годы, отмечались в Дальневосточном (124,1), Сибирском (100,8), Уральском (73,6) федеральных округах. В пятнадцати субъектах Российской Федерации показатель заболеваемости в 1,5 и более раза превышает средний по стране: Еврейской автономной области (159,5), Амурской (114,4), Омской (112,0), Кемеровской (110,9), Иркутской (101,2), Новосибирской (98,10), Курганской (94,94), Сахалинской (94,06) областях, республиках Тыва (164,2), Бурятия (129,8), Хакасия (103,6), Алтай (97,45), Приморском (188,3) Хабаровском (110,0), Алтайском краях (102,1) [58].

Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом бациллярные больные (бактериовыделители) в 2007 г. составили 40% (47239 человек, показатель – 33,15 на 100 тыс. населения).

В России смертность от туберкулеза за 2007 г. составила 18 человек на 100 тыс. жителей (на 7% ниже, чем в 2006 г.), таким образом, в год умирает от туберкулеза около 25 тыс. человек (в среднем по Европе смертность от туберкулеза приблизительно в 3 раза меньше).

В структуре смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний в России доля умерших от туберкулеза составляет 70%.

Согласно медицинским показателям, ежегодно в мире от туберкулеза умирает 3 млн человек, а частота заболеваемости среди населения составляет 8 млн больных в год. Коварство данного заболевания заключается в том, что от момента инфицирования возбудителем болезни, до острого периода ее развития может пройти немало времени, вплоть до нескольких лет. Причиной повышенной заболеваемости туберкулезом среди населения считается снижение иммунных сил организма, некачественное и несбалансированное питание, плохие социально-бытовые условия, тяжелые условия труда и другие факторы, которые значительно ухудшают качество жизни человека. В группе риска к развитию туберкулеза находятся люди всех возрастных категорий, от младенцев и детей, до взрослых и пожилых людей. Несмотря на большую смертность от туберкулеза, он все же подается лечению, особенно в начальных стадиях своего развития. Поэтому очень важно определить туберкулез – симптомы и первые признаки. Только тогда появится шанс на успешное выздоровление, предотвращение развития хронической формы болезни и осложнений, которые могут быть опасны для жизни человека.

Клиника туберкулеза. После проникновения палочки туберкулеза в организм, она внедряется в легочные ткани, где и начинает активно размножаться, вызывая воспалительный процесс. Вначале развития болезни инфицированный туберкулезом человек не ощущает выраженных симптомов.

На первых этапах развития болезни человек может ощущать упадок сил, резкую потерю в весе, ночную потливость. Повышение температуры в начальных этапах не отмечается, также отсутствует кашель. Кашель и повышение температуры тела отмечаются только тогда, когда возбудитель туберкулеза проник в кровь и обширно поразил легочные ткани. Стертая картина туберкулеза в начале его развития, как правило, не вызывает у человека подозрений, а болезнь в свою очередь прогрессирует, обретает новые стадии развития, которые и заставляют обращаться к врачу.

Туберкулез имеет свои стадии развития:

– Первичная форма – период развития, когда возбудитель находится в легких.

– Латентная инфекция – скрытый период, который не позволяет инфицированному человеку заражать других людей.

– Активная болезнь или открытая форма туберкулеза – заразна для окружающих.

– Вторичная стадия болезни – палочка туберкулеза агрессивна и распространяется по всему организму.

Большинство людей имеют латентную форму туберкулеза, когда палочка Коха находится в организме, но не доставляет человеку никакого дискомфорта. Довольно часто первичный туберкулез переходит в открытую форму туберкулеза. Для этого МБТ понадобится до 2 лет обитания в организме человека.

Клинические признаки туберкулеза проявляются далеко не сразу, а только тогда, когда возбудитель болезни проник в ток крови или поразил большую часть легких. Вначале симптомы туберкулеза слабовыраженные, но по мере прогрессирования болезни, они становятся более выраженными. Основными признаками туберкулеза в острый период считаются следующие симптомы:

– кашель с выделением мокроты, который длится более 3 нед.;
– примесь крови в мокроте;
– повышение температуры до небольших цифр;
– снижение массы тела;
– повышенная утомляемость;
– отсутствие аппетита;
– резкие смены настроения;
– повышенная раздражительность;
– снижение работоспособности.

Кашель при туберкулезе обычно влажный и частый, особенно по утрам. Люди, которые курят, такой кашель воспринимают за «кашель курильщика».

Возбудитель туберкулеза может поражать не только легкие, но и другие внутренние органы человека. В таких случаях речь идет о внелегочном туберкулезе. Поражение любого внутреннего органа или системы палочкой Коха сложно распознать, поэтому диагноз туберкулеза внутренних органов чаще всего ставится после исключения других патологий. Симптомы внелегочного туберкулеза зависят от локализации болезни и пораженного органа [25, 59, 60].

Туберкулез головного мозга – развивается медленно, чаще у детей или людей болеющих сахарным диабетом или ВИЧ инфекцией.

Характеризуется данная форма болезни повышением температуры тела, нарушением сна, нервозностью, увеличением затылочных мышц шеи, болью в спине при вытягивании ног или наклоне головы вперед. Данная форма туберкулеза способна провяляться всевозможными нарушениями в работе центральной нервной системы.

Туберкулез органов пищеварения – характеризуется периодическим нарушением стула, вздутием живота, болью в области кишечника, примесью крови в кале, высокой температурой тела до 40 ºС.

Туберкулез костей, суставов – встречается редко и проявляется болями в пораженных участках тела, ограничением подвижности суставов. Данную форму туберкулеза сложно отличить от других заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Туберкулез органов мочеполовой системы – поражает почки и органы малого таза. Характеризуется болью в спине, повышением температуры тела, частым и болезненным мочеиспусканием, присутствием крови в моче.

Туберкулез кожи – проявляется в виде высыпаний на коже, которые быстро распространяются по всему телу, образуя плотные узелки.

Палочка туберкулеза может поражать и другие органы и системы, но определить ее по самым клиническим признакам сложно и практически невозможно. Внелегочный туберкулез развивается в случае, когда возбудитель проник в кровь и с потоком крови распространился по целому организму, внедрился в один из внутренних органов или систем человеческого организма. Прогноз после лечения внелегочного туберкулеза зависит от многих факторов: локализации возбудителя, степени и стадии пораженного органа, а также общего состояния здоровья и других факторов.

Туберкулез легких может осложняться кровохарканьем и легочным кровотечением, ателектазом, пневмотораксом и сердечно-легочной недостаточностью. Кроме того, туберкулез может способствовать возникновению свищей (бронхиальных и торакальных, иной локализации при внелегочных формах), амилоидоза органов, почечной недостаточности [12, 25].

Диагностика туберкулеза. Диагностика туберкулеза состоит из собранного анамнеза пациента, изучения истории болезни, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований:

1. Реакция Манту – простой способ выявить палочку туберкулеза. Если человек болеет туберкулезом, тогда реакция пробы появится

уже через 72 ч. Проба Манту покажет, присутствует ли туберкулезная инфекция в организме человека, но многие специалисты в области фтизиатрии считают данный метод исследования очень низким.

2. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – информативный метод диагностики туберкулеза, который позволяет в 98 % выявить палочку туберкулеза. В данном случае исследуется мокрота больного.

3. Флюорография, рентгенографии и компьютерная томография пораженных органов и систем, микробиологические исследовании различного биологического материала позволяют провести полноценную дифференцированную диагностику заболеваний.

1.1.10. Холера

Холе́ра (от древнегреч. χολή «желчь» и ῥέω «теку», синонимы: холера азиатская, холера Эль-Тор) – острая, особо опасная, карантинная, кишечная, антропонозная инфекционная болезнь, вызываемая бактериями вида Vibrio cholerae. Характеризуется фекально-оральным механизмом заражения, эпидемической распространенностью и поражением преимущественно тонкого кишечника, водянистой диареей, рвотой, быстрой потерей организмом жидкости (до 40 литров в сутки) и электролитов с развитием различной степени обезвоживания вплоть до летального исхода.

В истории человечества периодически возникали разрушительные вспышки холеры. Все пандемии этой инфекции распространялись из долины Ганга, где болезнь хорошо известна с античности [61]. Чрезмерная жара, загрязнение речных вод и массовое скопление людей у рек во время религиозных церемоний, способствовали распространению заболевания по Индийскому субконтиненту.

Хотя в Европе о холере писали еще Гиппократ и Гален до XIX в. заболевание локализовалось на юге Азии. Современные представления о холере начали появляться лишь к началу XIX века, когда начались первые исследования, направленные на лучшее понимание причин возникновения и распространения этой болезни и способов ее адекватного лечения. С 1817 г. начинается волна непрерывных пандемий, которые унесли в XIX в. больше человеческих жизней, чем вспышка любой другой болезн [62]. Число жертв этой инфекции исчисляется сотнями тысяч и даже миллионов жизней. Существует

предположение, что причиной пандемий стала мутация возбудителя холеры, произошедшая в Бенгалии в «год без лета» и вызванная аномальными погодными условиями 1816 г. [63].

В 1817 г. первая пандемия холеры охватила все без исключения страны Азии и докатилась до Астрахани. В одном Бангкоке погибло не менее 30 тысяч жителей, а общая численность жертв пандемии исчисляется шестизначными цифрами. Только аномально холодная зима 1823–1824 гг., сковавшая льдом реки даже в южных странах, не позволила болезни проникнуть в Европу.

Вторая пандемия вспыхнула на равнинах Ганга в 1829 г. и продолжалась целых 20 лет [63]. Усовершенствование путей сообщения, непрерывные передвижения армий и колониальная торговля облегчали распространение заболевания между странами. Во время этой пандемии болезнь впервые проникла в Европу, в США, в Японию [64].

Пик эпидемии в России пришелся на вторую половину 1830 г. и первую половину 1831 г. Невежественные люди принимали отряды, занимавшиеся дезинфекцией колодцев хлорной известью, за отравителей и врывались в поисках врагов в казенные больницы – по стране прокатилась волна холерных бунтов [65].

Третья пандемия пришлась на 1850-е гг. и совпала по времени с Крымской войной. Только в России число жертв превысило миллион человек. Эта эпидемия была самой смертоносной в XIX веке [66]. Заражение в сентябре 1854 г. пятисот человек в самом центре Лондона шокировало викторианскую Англию и благодаря исследованиям Дж. Сноу стимулировало усовершенствование систем водоснабжения и канализации. Всего учеными выделяется семь пандемий холеры: Первая пандемия, 1816–1824 гг.; Вторая пандемия, 1829–1851 гг.; Третья пандемия, 1852–1860 гг.; Четвертая пандемия, 1863–1875 гг.; Пятая пандемия, 1881–1896 гг.; Шестая пандемия, 1899–1923 гг.; Седьмая пандемия, 1961–1975 гг.

С началом пандемий стали формироваться научные знания о холере. Когда болезнь ударила по частям британской армии, расквартированным в Индии, появились первые исследования, направленные на лучшее понимание причин возникновения и распространения этой болезни и способов ее адекватного лечения. Однако до середины XX в. холера оставалась одной из наиболее опасных эпидемических болезней, уносившей сотни тысяч и даже миллионы жизней.

В современном мире холера уже не представляет серьезной эпидемической опасности. Однако до сих пор регистрируются наряду с отдельными случаями и вспышки, даже эпидемии холеры в развивающихся и в бедных странах, особенно при массовых стихийных бедствиях. Это связано с антисанитарными условиями, в которых живут люди, с отсутствием доброкачественной питьевой воды. Так, начавшаяся в октябре 2010 г. эпидемия на Гаити затронула 7% населения этого государства и по состоянию на май 2015 г. унесла жизни 9700 человек [66].

Этиология холеры. Впервые холерный вибрион, как вероятный возбудитель болезни, был описан в 1849 г. Poucliet, в 1853 г. Pacini и в 1874 г. Е. Недзведской. Однако лишь в 1883 г. в начале пятой пандемии R. Koch выделил холерный вибрион в чистой культуре и описал его свойства. В 1906 г. F. Gotschlich на карантинной станции Эль-Тор выделил другой биологический вариант вибриона, который отличался от «классического» способностью гемолизировать эритроциты барана. Этот вибрион был известен и раньше как возбудитель холероподобных болезней, но его не признавали за возбудитель холеры [65].

Возбудителями холеры являются биовары Vibrio cholerae: Vibrio choleare asiaticae и Vibrio El-Tor из рода Vibrio, семьи Vibrionaceae.

Холерные вибрионы имеют форму изогнутой палочки-запятой 1,5–3 мкм длиной, 0,2–0,3 мкм толщиной; очень подвижны, монотрихи, не образующие спор и капсул, грамотрицательные, полиморфные. Хорошо растут на простых щелочных средах при температуре от 10 до 40 °С. На плотных питательных средах образуют прозрачные, имеющие голубой оттенок, выпуклые, дисковидные колонии.

Вибрионы относятся к хемоорганотрофам с окислительным и бродильным типами метаболизма. Ферментируют многие углеводы: глюкозу, мальтозу, сахарозу и другие с образованием кислоты. Разжижают желатин, образуют индол, восстанавливают нитраты в нитриты. Продуцируют такие ферменты, как лецитиназа, лизиндекарбоксилаза, орнитиндекарбоксилаза, нейраминидаза. Способность восстанавливать нитраты и образовывать индол лежит в основе положительной нитрозоиндоловой пробы – реакции холера-рот. Вибрионы хорошо растут на простых средах при щелочной реакции pH = 8,5–9,0. На плотных средах образуют небольшие

прозрачные круглые колонии, на жидких – пленку с легким помутнением среды. Вибрионы – факультативные анаэробы, образуют цитохромоксидазу.

Известно более 150 серогрупп Vibrio cholerae; их разделяют на агглютинирующиеся типовой холерной сывороткой О1 (V. cholerae O1) и на не агглютинирующиеся типовой холерной сывороткой О1 (V. cholerae non O1) .

«Классическая» холера вызывается холерным вибрионом серогруппы О1 (Vibrio cholerae O1). Различают два биовара (биотипа) этой серогруппы: классический (Vibrio cholerae biovar cholerae) и Эль-Тор (Vibrio cholerae biovar eltor).

По морфологическим, культуральным и серологическим характеристикам они сходны: короткие изогнутые подвижные палочки, имеющие жгутик, грамотрицательные аэробы, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, растут на щелочных средах (pH 7,6–9,2) при температуре 10–40 °С. Холерные вибрионы Эль-Тор в отличие от классических способны гемолизировать эритроциты барана (не всегда).

Каждый из этих биотипов по О-антигену (соматическому) подразделяется на серотипы. Серотип Инаба (Inaba) содержит фракцию С, серотип Огава (Ogawa) – фракцию В и серотип Хикодзима (Hikojima) – фракции А, В и С. Н-антиген холерных вибрионов (жгутиковый) является общим для всех серотипов. По отношению к холерным фагам вибрионы делятся на 5 основных фаготипов: А, В, С, D, Е.

Холерные вибрионы способны продуцировать термостабильный эндотоксин, термолабильный экзотоксин (холероген) с сильным энтеротоксичным действием, а также фибринолизин, гиалуронидазу, коллагеназу, нейраминидазу и другие ферменты [61].

Vibrio cholerae non-O1 вызывают различной степени тяжести холероподобную диарею, которая также может закончиться летальным исходом.

Как пример можно привести большую эпидемию, вызванную Vibrio cholerae серогруппы О139 Bengal. Она началась в октябре 1992 г. в порту Мадрас Южной Индии и, быстро распространяясь по побережью Бенгалии, достигла Бангладеш в декабре 1992 г., где только за первые 3 мес. 1993 г. вызвала более чем 100 тыс. случаев заболевания [64].

Холерные вибрионы сравнительно устойчивы к факторам внешней среды, особенно биовар Эль-Тор. Они долго сохраняют жизнеспособность в воде, почве, сточных водах, канализации, в пляжном песке, морской воде, на продуктах (в течение 1–4 мес.), в фекалиях без высыхания – до 2 лет. При определенных условиях они могут размножаться даже в водоемах, иле. Все вибрионы малоустойчивы к действию прямого солнечного света, высушивания. При температуре 80 °С они погибают в течение 5 мин, весьма чувствительны к действию дезинфицирующих средств. Важной особенностью всех вибрионов является их высокая чувствительность к кислотам. Так, хлороуглеродная (соляная) кислота, даже разведенная 1:10000 действует на них губительно.

Патогенез холеры. Входными воротами инфекции является пищеварительный тракт. Часть вибрионов гибнет в кислой среде желудка под воздействием соляной кислоты. Если микроорганизмы преодолевают желудочный барьер, то они проникают в тонкий отдел кишечника, где, найдя благоприятную щелочную среду, начинают размножаться. У больных холерой возбудитель может быть обнаружен на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, но в желудке при pH не более 5,5 вибрионы не обнаруживаются [16, 26].

Вибрионы колонизируют поверхность эпителия тонкого отдела кишечника, не проникая, однако, внутрь его и выделяют холерный токсин – белковый энтеротоксин, состоящий из двух частей: субъединицы А и субъединицы В. Симптомы заболевания вызываются не самим холерным вибрионом, а продуцируемым им холерным токсином.

Субъединица В соединяется с рецептором – ганглиозидом GM1, находящемся на поверхности эпителиальных клеток. После прикрепления субъединицы В к ганглиозиду субъединица А проникает через мембрану внутрь эпителиальной клетки.

Активированная субъединица А (А1) транспортирует АДФ-рибозную половину расщепленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД) на регуляторный белок аденилатциклазного комплекса, находящегося на внутренней стороне мембраны эпителиоцита.

В результате происходит активация аденилатциклазы, приводящая к повышению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – одного из внутриклеточных стимуляторов кишечной

секреции. Присутствие повышенного цАМФ ведет к выделению в просвет кишечника огромного количества изотонической жидкости с низким содержанием белка и высокой концентрацией ионов натрия, калия, хлоридов, гидрокарбонатов. Развивается диарея, рвота, обезвоживание, снижается объем циркулирующей крови.

Потеря жидкости, гидрокарбонатов и калия ведет к развитию метаболического ацидоза, гипокалиемии, нарушению всасывания солей натрия в кишечнике, что приводит к изменению водно-солевого баланса и к судорогам.

В конечной фазе процесса больной может погибнуть на фоне шока, тромбогеморрагического синдрома, экстраренальных нарушениях мочеиспускания, холерной комы [16, 26].

Эпидемиология холеры. Холера – типичный антропоноз. Источником инфекции являются больные люди и бактерионосители. Больные выделяют возбудителя с фекалиями и рвотными массами в любом периоде болезни, в 1 мл жидких фекалий содержится 107–110 вибрионов. Однако более опасными в эпидемиологическом отношении являются больные легкой, стертой формой холеры. Большое значение для распространения заболевания играют здоровые вибриононосители. Соотношение носители/больные может достигать 4:1 при варианте Vibrio cholerae O1 и 10:1 при non-O1 Vibrio cholerae (НАГ-вибрионы) [12, 16, 24].

Реконвалесценты и вибриононосители после перенесенной болезни, вызванной классическим биоваром возбудителя, могут выделять вибрионы от 2–3 нед. до 2 мес. (редко до 1–2 лет). Носительство вибрионов Эль-Тор длится 5–7 лет. В среднем носительство среди реконвалесцентов при холере Эль-Тор составляет 30–50%, тогда как при классической – не превышает 20%. В очаге холеры отношение больных к носителям составляет 1:10–20, а при холере Эль-Тор – 1:20–40.

По оценке ВОЗ в 2010 г. в мире было от 3 до 5 млн случаев заболевания холерой и 100–130 тыс. смертельных случаев . Эти заболевания происходили главным образом в развивающихся странах [61]. Точное количество случаев заболевания оценить трудно, поскольку о многих из них не сообщается из-за опасений, что вспышки холеры могут оказать негативный эффект на приток туристов в этих странах [67]. В настоящее время холера продолжает носить эпидемический и эндемичный характер во многих регионах мира [61].

Все способы передачи холеры – варианты фекально-орального механизма. Источником инфекции является человек – больной холерой и здоровый (транзиторный) вибриоситель, выделяющие в окружающую среду Vibrio cholerae с фекалиями и рвотными массами.

Заражение происходит главным образом при питье необеззараженной воды, заглатывании воды при купании в загрязненных водоемах, во время умывания, а также при мытье посуды зараженной водой. Заражение может происходить при употреблении пищи, инфицированной во время кулинарной обработки, ее хранения, мытья или раздачи, особенно продуктами, не подвергающимися термической обработке (моллюски, креветки, вяленая и слабосоленая рыба). Возможен контактно-бытовой (через загрязненные руки) путь передачи. Кроме того, холерные вибрионы могут переноситься мухами.

При распространении заболевания важную роль играют плохие санитарно-гигиенические условия, скученность населения, большая миграция населения. Здесь надо отметить эндемичные и завозные очаги холеры. В эндемичных районах (Юго-Восточная Азия, Африка, Латинская Америка) холера регистрируется в течение всего года. Завозные эпидемии связаны с интенсивной миграцией населения. В эндемичных районах чаще болеют дети, так как взрослое население уже обладает естественно приобретенным иммунитетом. В большинстве случаев подъем заболеваемости наблюдают в теплый сезон.

Примерно у 4–5% выздоровевших больных формируется хроническое носительство вибриона в желчном пузыре. Это особенно характерно для лиц пожилого возраста. После перенесенной болезни в организме переболевших вырабатывается иммунитет, что не исключает заражение другими серотипами Vibrio cholerae. Восприимчивость к холере высокая. Наиболее восприимчивы лица с гипо-, анацидным состоянием желудочной секреции. В эндемичных регионах преобладают заболевания среди детей и пожилых людей. В начале эпидемии чаще болеют мужчины 20–40 лет. Сезонность летне-осенняя, что связывается с более благоприятными условиями относительно хранения и размножения возбудителя во внешней среде, активизацией факторов передачи, увеличение потребления продуктов, имеющих щелочную реакцию (овощи, фрукты), а также с увеличением употребления воды, различных напитков, вследствие чего уменьшается кислотность содержимого желудка, что способствует переходу вибрионов в тонкую кишку. Перенесенная болезнь

оставляет достаточно устойчивый видоспецифический иммунитет. Повторные заболевания наблюдаются редко. Такие особенности холеры Эль-Тор, как частое и продолжительное носительство, большая устойчивость возбудителя к факторам внешней среды и антибиотикам, обусловливают более серьезный эпидемиологический прогноз.

Клиника холеры. Инкубационный период длится от нескольких часов до 5 сут, чаще 24–48 ч. Тяжесть заболевания варьирует от стертых, субклинических форм до тяжелых состояний с резким обезвоживанием и смертью в течение 24–48 ч.

По данным ВОЗ, «многие пациенты, инфицированные V. cholerae, не заболевают холерой несмотря на то, что бактерии присутствуют в их фекалиях в течение 7–14 дней. В 80–90% тех случаев, когда развивается болезнь, она принимает формы легкой или средней тяжести, которые трудно клинически отличить от других форм острой диареи. Менее чем у 20% заболевших людей развивается типичная холера с признаками умеренного или тяжелого обезвоживания» [3, 24, 37].

Для типичной клинической картины холеры характерно три степени течения.

При легкой форме наблюдается жидкий стул и рвота, которые могут быть однократными. Обезвоживание за счет рвоты и поноса до 10 раз в сут не превышает 1–3% массы тела (дегидратация I степени). Самочувствие больного удовлетворительное. Жалобы на сухость во рту, повышенную жажду, мышечную слабость. Такие больные не всегда обращаются за медицинской помощью, чаще всего их обнаруживают в очагах. Через 1–2 сут все клинические признаки исчезают, хотя вибрионосительство еще некоторое время остается.

При средней степени тяжести течения холеры начало заболевания острое, с частым стулом (до 20 раз в сут), который постепенно теряет каловый характер и принимает вид рисового отвара. При поносе отсутствуют боль в животе, тенезмы. Иногда могут быть незначительные боли в области пупка, дискомфорт, урчание и «переливание жидкости» в животе. Вскоре к поносу присоединяется обильная рвота без тошноты. Нарастает обезвоживание, потеря жидкости составляет 4–6% от общей массы тела (дегидратация II степени). Появляются судороги отдельных групп мышц. Голос становится сиплым. Больные жалуются на сухость во рту, жажду, слабость. Отмечается цианоз губ и носогубного треугольника. Тургор кожи уменьшается. Регистрируется тахикардия.

Тяжелая степень течения холеры характеризуется выраженной степенью обезвоживания с потерей массы тела на 7–9%, и нарушением гемодинамики (дегидратация III степени). У больных отмечается частый, обильный и водянистый стул (более 20 раз в сутки), рвота, выраженные судороги мышц. Отмечается снижение температуры до 34 °С (поэтому эту степень часто называют «алгидной» – холодной). Артериальное давление падает, пульс слабый, частый. Появляется одышка, цианоз кожного покрова, или анурия. Черты лица заостряются, глаза западают, голос становится сиплым вплоть до афонии. Тургор кожи снижен, кожная складка не распрямляется, пальцы рук и ног в морщинах. Язык сухой. Отмечается незначительная болезненность в эпигастрии и околопупочной области. Больные жалуются на значительную слабость и неукротимую жажду. Появляется цианоз на конечностях, судороги становятся более обширными и болезненными, голос слаб и еле слышен. Из-за большой потери жидкости, происходит снижение тургора и эластичности кожи, она становится морщинистой (симптом «рука прачки»). На лице появляется «маска Гиппократа» – заостренные черты, запавшие глаза. Как компенсаторная реакция происходит централизация кровообращения, вследствие чего вся кровь с периферии устремляется к внутренним органам и особенно к мозгу, наблюдается бледность кожных покровов с пепельным оттенком. При этом возникает тахикардия (учащение сердцебиения) и тахипное (частое дыхание). Эта степень может быть как следствие предыдущих степеней, так и отдельно начавшееся заболевание.

Клинически выделяют 4 степени обезвоживания: при I степени потеря жидкости составляет около 3% первоначальной массы тела, II степень – 4–6%, III степень – 7–9% и IV степень – более 9% [37].

При большой потере жидкости развивается алгид (лат. algidus холодный) – симптомокомплекс, обусловленный IV степенью обезвоживания организма с потерей хлоридов натрия и калия и гидрокарбонатов, сопровождающийся гипотермией; гемодинамическими расстройствами; анурией; тоническими судорогами мышц конечностей, живота, лица; резкой одышкой; снижением тургора кожи, появляется симптом «рука прачки»; уменьшением объема стула до полного его прекращения.

В клинической практике втречается сухая холера (cholera sicca) – очень тяжелая («трагическая») форма болезни со злокачественным

течением. У больных с такой формой среди полного здоровья появляется резкая слабость, быстро развивается коллапс, одышка, судороги, цианоз, коматозное состояние. Эта форма в течение нескольких часов приводит к летальному исходу при недостаточности кровообращения и дыхания. Такой вариант наблюдается редко, как правило, у истощенных больных.

Наиболее частыми осложнениями холеры являются холерный тифоид, гиповолемический шок и острая почечная недостаточность: олигурия, анурия.

Другими осложнениями холеры являются пневмония, которая часто сопровождается отеком легких, а также флегмона, абсцесс, гнойный паротит, цистит и др.

Диагностика холеры. В диагностике холеры важное место занимают данные анамнеза: эндемичный район, известная эпидемия, а также клинические симптомы болезни. Во время эпидемической вспышки холеры и наличии типичных проявлений болезни диагностика не является сложной и может основываться только на клинической симптоматике. Однако при легкой форме болезни с обезвоживанием I и II степени возникают значительные диагностические трудности, особенно в межэпидемический период.

При лабораторной диагностике осуществляются индикация Vibrio cholerae в испражнениях и/или рвотных массах, воде, а также определение агглютининов и вибриоцидных антител в парных сыворотках крови больных. При бактериологическом методе диагностики материал (рвотные массы, испражнения, остатки пищи, вода) засевается на щелочные питательные среды (тиосульфат-цитрат-желчно-солевой-сахарозный агар, 1%-ная щелочная пептонная вода). Последующий пересев проводится на вторую пептонную воду и на чашки со щелочным агаром. После роста культур проводят биохимическую и серологическую (с помощью антител) идентификацию бактерий. Результат получают через 24–48 ч. Микроскопия материала является экспресс методом диагностики холеры. Положительным результат считается при выявлении изогнутых палочковидных бактерий, которые располагаются в мазке в виде стайки рыб. С помощью этого метода можно не только определить возбудителя, но и отличить холерный вибрион от других, подобных ему, видов.

С помощью серологических методов в сыворотке крови определяется антиген холерного вибриона в реакциях РИФ (реакция

иммунофлуоресценции) и РНГА (реакция непрямой гемагглютинации). Применение ИФА (иммуноферментный анализ) способствует определению напряженности противохолерного иммунитета. Выявление ДНК Vibrio cholerae методом ПЦР позволяет выявить принадлежность к патогенным штаммам и серогруппам О1 и О139 [26].

1.2. Инфекции вирусной этиологии

В группу вирусных инфекций включены вирусные гепатиты, грипп, инфекция ротавирусная, корь, краснуха, оспа ветряная, оспа натуральная, паротит эпидемический и полиомиелит.

1.2.1. Вирусные гепатиты

Вирусные гепатиты – это группа распространенных и опасных для человека инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами, относящимися к разным таксономическим группам, но обладающими общими признаками – выраженной гепатотропностью и способностью вызывать специфическое поражение печени у человека. Вирусные гепатиты разных видов часто объединяются под названием «желтуха» по одному из наиболее распространенных симптомов гепатита. Эпидемии желтухи были описаны еще в V в. до н.э. Гиппократом, но возбудители гепатита были открыты только в середине прошлого века [4]. Кроме того, необходимо отметить, что понятие гепатит в современной медицине может обозначать не только самостоятельные заболевания, но и один из компонентов генерализованного, то есть затрагивающего организм в целом, патологического процесса.

Вирусные гепатиты – антропонозные вирусные инфекции с фекально-оральным и парентеральным путями передачи возбудителя. К настоящему времени идентифицированы следующие разновидности вирусных гепатитов – гепатиты А (ВГА), В (ВГВ), С (ВГС), D (ВГD), Е (ВГЕ), F (ВГF), G (ВГrG), SEN и TTV. Из верифицированных вирусных гепатитов наиболее подробно изучены гепатиты ВГА и ВГВ [26, 69, 70].

Вирусные гепатиты – относятся к самым распространенным заболеваниям в мире и являются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Этим не исчерпывается все разнообразие вирусных поражений печени у человека. Доказана антигенная неоднородность вирусов, вызывающих гепатиты С и Е, что дает основание для прогноза выявления новых этиологически самостоятельных форм болезни. Этим определяется их повсеместное распространение и высокий уровень заболеваемости [71, 72].

Этиология вирусных гепатитов. Воспаление печени (гепатит) может быть вызвано различными гепатотропными факторами, способными повреждать паренхиму печени. В нашем случае исключены гепатиты, развивающиеся при алкоголизме, заболеваниях желтой лихорадкой, цитомегаловирусной инфекцией, краснухой, эпидемическим паротитом, инфекцией вируса Эпштейна–Барр, разнообразных инфекций герпеса, лихорадки Ласса, СПИДа и др.

В этиотропной классификация гепатитов будут рассмотрены только инфекционные гепатиты вирусной этиологии.

Гепатит А – острое циклически протекающее инфекционное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом и характеризующееся кратковременными симптомами интоксикации и преходящими нарушениями функций печени. Альтернативное название – болезнь Боткина. Отличается относительно легким течением и созданием стойкого иммунитета. Это самая распространенная и наиболее безопасная форма вирусного гепатита, так как не влечет за собой хронизации или тяжелых последствий.

Вирус гепатита А открыли в 1970 г. S. Feinstone и сотрудники. Причина болезни – РНК-вирус, относится к семейству пикорновириды, роду энтеровирусы, содержащий энтеровирус 72. Он не имеет оболочки, содержит сферическую (+) одноцепочечную РНК, упакованную в белковый капсид. Локализуется в цитоплазме гепатоцитов. Его размер 27–30 нм. Описан лишь один серотип вируса, однако существует много вирусных генотипов [72, 73].

Типирование проведено в 1973 г., описан лишь один серотип вируса. Далее выделено еще 4 генотипа вируса человека и 3 генотипа обезьян. Установлено, что независимо от генотипов, все вирусы А типа имеют сходные антигенные, иммуногенные и протективные свойства. То есть один серотип, вируса, определяется одинаковыми

стандартными наборами реактивов, поддается профилактике одинаковыми вакцинами.

Показана возможность репродукции вируса в первичных и перевиваемых монослойных линиях культур клеток человека и обезьян, что открывает источник реагентов для производства диагностикумов, а также для конструирования вакцинальных препаратов.

Устойчивость вируса во влажной среде, при температуре от 20 до 22 °С – 3–4 нед.; от 4 до 6 °С – 3–4 мес.; до 60 °С – до 12 ч; 100 °С – до 5 мин.

Активный хлор в концентрации до 2,0 мг/мл и выше инактивирует вирус в течение 15 мин. Концентрация активного хлора ниже 2,0 мг/мл подавляет вирус через 30 мин. Возбудитель устойчив к высушиванию, к кислотам и щелочам, эфиру.

Гепатит В (сывороточный, парентеральный)) – это опасное инфекционное заболевание, характеризующееся тяжелым поражением печени. Возбудитель гепатита В – вирус, содержащий ДНК, включен в состав рода Orthohepadnavirus семейства Hepadnaviridae. Обнаружен в 1970 г. Д. Дейн с соавт. Вирионы вируса гепатита В (частицы Дейна) сферической формы, 42 нм в диаметре, имеют суперкапсид. Геном образует неполная (одна нить короче) двухнитевая кольцевая молекула ДНК [72, 74].

Вирус, вызывающий гепатит В, провоцирует как острые, так и хронические формы гепатита. Хронический гепатит развивается у 10% взрослых больных, перенесших гепатит В. Наружный слой вируса, состоящий из частичек жиробелковой оболочки, содержит поверхностный антиген – HbsAg, который вызывает образование в организме антител к нему, и сердцевинный HB_cAg.

HB_sAg постоянно циркулирует в сыворотке инфицированных лиц, а его очищенные агрегаты входят в состав вакцины против вируса гепатита В. Наличие антител к HBsAg – причина невосприимчивости к инфекции (постинфекционного или поствакцинального иммунитета).

HB_cAg представлен единственным антигенным типом; его обнаруживают только в сердцевине частиц Дейна. Может быть обнаружен только при морфологическом исследовании биоптатов или аутопсийного материала печени. В крови в свободном виде его не определяют.

HB_eAg не входит в состав частиц Дейна, но связан с ними, так как появляется в сыворотке в инкубационном периоде, сразу после появления HB_sAg (антиген заразности). HB_eAg можно расценивать как наиболее чувствительный диагностический показатель активной инфекции.

Обнаружение HB_eAg у пациентов с хроническим гепатитом указывает на активацию процесса, что представляет высокую эпидемическую опасность. HB_eAg может отсутствовать при инфекции, вызванной мутантным штаммом вируса.

Антитела (АТ) к HB_sAg и HB_cAg появляются в течение заболевания. Наличие АТ к HB_sAg – причина невосприимчивости к инфекции (постинфекционного или поствакцинального иммунитета).

Вирус чрезвычайно устойчив к высокой и низкой температурам, химическим и физическим воздействиям. Он сохраняет инфекционность в сыворотке крови при 30–32 °С в течение 6 мес., при минус 20 °С – 15 лет, после прогревания до плюс 60 °С – в течение часа, и лишь при 20-минутном кипячении она полностью исчезает. По этой причине вирусный гепатит В имеет широкое распространение в природе.

Гепатит С – острое вирусное заболевание с парентеральным путем передачи и преимущественным развитием хронических форм гепатита с исходом в цирроз и первичную карциному печени. Гепатит С или посттрансфузионный гепатит считается наиболее тяжелой формой вирусного гепатита.

Вирус гепатита С (HCV) включен в состав рода семейства Flaviviridae. Вирионы сферической формы, диаметром 35–50 нм, окружены суперкапсидом. Геном образует РНК. Выделяют 6 сероваров вируса [72].

Гепатит С (ранее назывался «гепатит ни А ни В», а в настоящее время описывается как системная HCV-инфекция) передается при контакте с зараженной кровью. На данный момент различают 11 основных генотипов вируса гепатита С: 1a, 1b, 1c; 2a, 2b, 2c; 3a, 3b; 4a, 4b, 4c, 4d, 4e; 5a; 6a; 7a, 7b; 8a, 8b; 9a; 10a; 11a. По показателям устойчивости во внешней среде вирус близок к ВГВ.

Возбудитель гепатита D (гепатит дельта) – дефектный РНК-содержащий вирус Deltavirus семейства Togaviridae. Его выделяют только от больных, инфицированных вирусом гепатита В. Дефектность возбудителя проявляется в полной зависимости его передачи

и репродукции от наличия вируса гепатита В, так как для выхода из клетки частицы дельта-вируса используют белки вируса гепатита В. Соответственно моноинфекция вирусом гепатита D абсолютно невозможна.

По этой причине дельта-гепатит может рассматриваться скорее не как самостоятельное заболевание, а как осложнение клинического течения гепатита В, болезнь-спутник (ко-инфекция). Когда эти два вируса сосуществуют в организме больного, возникает тяжелая форма заболевания, которую называют суперинфекцией.

Вирионы вируса гепатита D имеют сферическую форму, 35–37 нм в диаметре. Геном вируса образует однонитевая кольцевая молекула РНК. Суперкапсид вируса гепатита D включает значительное количество $HBsAg$ вируса гепатита В. По показателям устойчивости во внешней среде вирус близок к ВГВ.

Гепатит Е – заболевание провоцируется РНК-содержащим вирусом. Он относится к роду Calicivirus семейства Caliciviridae. Вирус был открыт и описан в начале 80-х гг. XX в. в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов (Москва) группой ученых под руководством Н. Балаянца. Вирионы сферической формы, 27–38 нм в диаметре.

Гепатит Е провоцирует симптомы, схожие с симптомами гепатита А, хотя иногда может принимать фульминантное развитие, в особенности у беременных женщин. По способам передачи гепатит Е близок к гепатиту А. Он может передаваться через зараженную вирусом воду, пищу, а кроме того – через кровь.

Тяжелые исходы в виде фульминантного гепатита, приводящего к смерти, при гепатите Е встречаются значительно чаще, чем при гепатите А и остром гепатите В.

Вирус гепатита Е (Калицивирус) – представитель нового, еще не установленного семейства вирусов. По сравнению с вирусом гепатита А он менее устойчив к разным факторам внешней среды [75].

Гепатит F – тип вирусного гепатита человека, существование которого предполагается на основании эпидемиологических данных и предварительного изучения в опытах на обезьянах отдельных изолятов вируса от больных посттрансфузионным гепатитом. Имеются сведения, что некоторая доля больных, перенесших явно посттрансфузионный гепатит, остается серонегативной в отношении всех маркеров известных вирусных гепатитов человека; в различных странах

Запада эта доля достигает 15–20%. Более того, длительные наблюдения за отдельными больными – лицами с высоким риском заражения посттрансфузионным гепатитом – такими, как наркоманы или больные гемофилией, показали, что у них имеют место повторные заболевания желтухой, в том числе этиологически не связанные с вирусами гепатитов A, B, C, D, E и G.

Под термином «гепатит F» рассматриваются очевидно два разных вируса посттрансфузионного гепатита, которые по некоторым свойствам отличаются от вирусов гепатита B, гепатита C и гепатита G. Один из них присутствовал в образцах донорской крови; он был устойчив к жирорастворителям и не вызывал образования характерных для гепатита C ультраструктурных изменений в гепатоцитах (так называемых тубулярных структур); заражение шимпанзе, иммунных к гепатиту C, приводило к развитию гепатито-подобного заболевания, а заражение неиммунных шимпанзе не сопровождалось появлением антител к вирусу гепатита C. Другой был выделен из фекалий больного посттрансфузионным гепатитом; при заражении макак-резусов он вызывал гепатит; был способен размножаться в монослойных культурах клеток и по своим морфологическим свойствам напоминал аденовирус.

Гепатит G. Вирус гепатита G был выделен в 1995 г. научной группой фирмы «Abbott» под руководством I. Mushahvar от больного хроническим гепатитом C, а впоследствии и от больных гепатитом «ни-A-ни-E». Высказывается предположение о наличии как минимум 3 генотипов и нескольких субтипов вируса. Возможны пути передачи с кровью и через половой контакт, но пока еще не совсем ясно вызывает ли он гепатит сам или ассоциируется с гепатитом другой этиологии. Его первичное размножение в печени на данный момент не доказано. Вирус гепатита G относят к пегивирусам, однонитевый РНК-содержащий. Неустойчив в окружающей среде, мгновенно погибает при кипячении.

Важно подчеркнуть, что вирусные гепатиты F (ВГF), G (ВГrG), SEN и TTV только начинают изучаться и имеющиеся научные данные пока противоречивы.

Патогенез вирусных гепатитов. Вирус ВГА со слюной, пищевыми массами или водой проникает в желудок, а затем – в тонкую кишку, где всасывается в портальный кровоток (фаза кратковременной вирусемии) и через родственный рецептор проникает в гепатоциты,

начинает активно размножаться и взаимодействует с биологическими макромолекулами, принимающими участие в процессах детоксикации. Следствием такого взаимодействия становится высвобождение свободных радикалов, выступающих инициаторами процессов перекисного окисления липидов мембран клеток. Усиление процессов пероксидации приводит к изменению структурной организации липидных компонентов мембран за счет образования гидроперекисных групп, что обусловливает появление «дыр» в гидрофобном барьере биологических мембран и, следовательно, повышает их проницаемость. Возникает центральное звено патогенеза гепатита А – синдром цитолиза [77, 77, 78]. Максимальная концентрация вируса в крови возникает в конце инкубационного периода и в преджелтушном периоде. В это время возбудитель выделяется с фекалиями.

Инкубационный период равен в среднем 35 сут с вариациями от 7 до 50 сут. Происходит движение биологически активных веществ по градиенту концентрации. В сыворотке крови повышается активность печеночно-клеточных ферментов с цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной и другой локализацией, что косвенно указывает на снижение их содержания во внутриклеточных структурах, а следовательно, на пониженный биоэнергетический режим химических превращений. Нарушаются все виды обмена (белковый, жировой, углеводный, пигментный и др.), вследствие чего возникает дефицит богатых энергией соединений и биоэнергетический потенциал гепатоцитов падает. Нарушается способность синтезировать альбумин, факторы свертывания крови, различные витамины, ухудшается использование глюкозы, аминокислот для синтеза белка, сложных белковых комплексов, биологически активных соединений; замедляются процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот, возникают затруднения в экскреции конъюгированного билирубина, эстерификации холестерина и глюкуронизации многих других соединений, что свидетельствует о резком нарушении детоксицирующей функции печени.

Цитопатический эффект усиливают иммунные механизмы, в частности естественные киллеры, активированные интерфероном, синтез которого индуцируется вирусом. Вследствие лизиса гепатоцитов в сыворотке крови повышается активность печеночных ферментов. Фаза реконвалесценции характеризуется усилением репаративных процессов и восстановлением функционального состояния

печени. У подавляющего большинства детей наступает выздоровление с полным восстановлением структуры и функций органа в сроки от 1,5 до 3 мес. от начала болезни. У 3–5% больных болезнь принимает затяжное течение. Хронизации гепатита А не происходит [79].

Морфология гепатита А изучена на основе данных прижизненных пункционных биопсий печени. Изменения отмечаются во всех ее тканевых компонентах: паренхиме, соединительной строме, ретикулоэдотелии, желчевыводящих путях. Степень поражения органа может варьировать от незначительно выраженных дистрофических и некротических изменений в эпителиальной ткани дольки при легких формах до более распространенных очаговых некрозов печеночной паренхимы при среднетяжелых и тяжелых формах. Распространенных некрозов печеночной паренхимы и тем более массивного некроза печени при гепатите А не бывает.

Патогенез ВГВ имеет некоторые отличия. Вирус гепатита В гематогенно заносится в печень и размножается в гепатоцитах. В патогенезе поражений важную роль играют аутоиммунные гуморальные и клеточные реакции, что подтверждает связь между началом клинических проявлений и появлением специфических антител. Патологический процесс начинается после распознавания вирусиндуцированных Аг на мембранах гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, что приводит к цитолизу гепатоцитов. Высвобождение вирусных Аг приводит к образованию специфических антител, прежде всего анти-HB_c и анти-HB_c, с последующей элиминацией возбудителя. Анти-HB,, появляются через 3–4 мес. от начала заболевания и сохраняются длительное время. Появление анти-HB_s, свидетельствует о выздоровлении и формировании иммунитета. HB_cAg свободно не выявляется, но у большинства лиц, инфицированных гепатитом В, сыворотка содержит антитела к нему (анти-HB_c). Передача вируса ВГВ осуществляется парентерально естественными и искусственными путями. Из естественных путей наиболее распространен половой путь передачи инфекции. Также возможна передача инфекции во время родов от больной матери ребенку или трансплацентарное заражение плода во время беременности. Искусственный путь передачи инфекции осуществляется при переливании зараженной крови или ее компонентов, при использовании нестерилизованных хирургических или стоматологических инструментов, шприцов и т.п. Для такого заражения достаточно 0,0001 мл крови.

Проникнув в кровяное русло, вирус с током крови заносится в печень, где внедряется в гепатоциты. Вследствие внутриклеточного размножения вируса, в мембрану гепатоцитов встраиваются вирусные белки, которые, будучи распознанными клетками иммунной системой, вызывают развитие иммунного ответа. Дальнейшее разрушение клеток печени происходит под влиянием Т-лимфоцитов (киллеры).

При адекватном иммунном ответе на Аг вируса развивается типичный острый гепатит с циклическим течением и полным выздоровлением, при недостаточном ответе цитолиз выражен незначительно, быстрой элиминации возбудителя не происходит. Клиническая картина атипична. Вирус в организме персистирует длительно, возможно развитие хронического гепатита. Чрезмерная активность аутоиммунных процессов может привести к гибели не только инфицированных, но и здоровых гепатоцитов, что приводит к тяжелым и злокачественным формам болезни.

Патогенез вирусных гепатитов C, D, E ,F, G, SEN и TTV в настоящее время изучается [26]. Считают, что вирус гепатита С может оказывать на гепатоциты прямое цитотоксическое действие. В то же время в повреждении гепатоцитов не исключают и роль иммунного цитолиза. Существует связь между тяжестью заболевания и уровнем виремии. При инокуляции значительного количества вирусных частиц (при переливании крови) заболевание протекает тяжелее, чем при менее массивном попадании вирусов в организм.

Механизмы поражения печени при дельта-инфекции точно не определены. Нельзя исключить цитопатическое действие вируса гепатита D на гепатоциты.

Механизмы, приводящие к поражению печени при гепатите Е, точно не известны. В эксперименте на обезьянах было показано, что к концу первого месяца от момента заражения в печени животных обнаруживают картину острого гепатита, сопровождающуюся повышением активности трансаминаз. Одновременно в фекалиях появляются вирусоподобные частицы, а в сыворотке крови на 8–15 сут после появления вирусоподобных частиц выявляют антитела к ним.

Таким образом, основные патогенетические особенности вирусных гепатитов обусловлены нарушением функции гепатоцитов – главной мишени вирусов. Механизм повреждения гепатоцитов различен при вирусных гепатитах различной этиологии. При

ВГА происходит непосредственное воздействие вируса, проникшего в клетку, размножение вируса приводит к ее гибели. В случаях ВГВ главная роль принадлежит иммунным реакциям – иммунный цитолиз с участием Т-лимфоцитов-киллеров, в дальнейшем – антителозависимый иммунный цитолиз, аутоиммунные реакции. При ВГС многие механизмы сходны с таковыми при ВГВ. Кроме того, велика роль аутоиммунных реакций, а вот антителозависимый иммунный цитолиз выражен слабее. Вирус гепатита D оказывает прямое цитопатогенное действие, иммунное воспаление слабо выражено, что и объясняет отсутствие эффекта от применения иммуносупрессивных препаратов. При ВГЕ, как и при ВГА, преобладает непосредственное цитопатогенное действие вируса на клетку, но холестазы и железистая трансформация клеток встречаются чаще.

Желтуха, один из наиболее ярких симптомов вирусных гепатитов, обусловлена тем, что при повреждении гепатоцита нарушается разделение его функций (в норме через билиарный полюс клетки в желчные канальцы выделяются различные компоненты желчи, через синусоидальный – продукты метаболизма в кровь и лимфу), все продукты поступают непосредственно в кровь. Нарушается отток желчи, возникает отек печеночной паренхимы.

Очищение организма от возбудителя происходит благодаря действию специфических противовирусных антител, но ВГВ, ВГС, ВГД могут длительное время (пожизненно) сохраняться в гепатоците.

Эпидемиология вирусных гепатитов. Гепатит А – типичная антропонозная инфекция. Источниками заражения является только человек с явными или стертыми формами болезни, а также вирусоносители – здоровые или реконвалесценты. Основную роль в активном поддержании эпидемического процесса играют больные, особенно с атипичными формами. Зачастую заболевание у них остается нераспознанным, они ведут активный образ жизни, посещают организованные коллективы и становятся скрытыми и нередко мощными источниками инфицирования.

Вирус содержится в биологических субстратах (моче, фекалиях, крови и др.) и ткани печени. Больной становится заразным с последних дней инкубационного периода. Выделение вируса прекращается через 4–5 сут с момента появления желтухи.

Передача возбудителя происходит фекально-оральным путем (через воду, пищевые продукты, грязные руки, различные предметы).

Передача воздушно-капельным путем не подтверждается. Парентеральный путь передачи возможен, но наблюдают его исключительно редко, только при трансфузии крови донора, находящегося в инкубационном периоде болезни. Вирус не передается трансплацентарным путем. Фекальное загрязнение водных источников может вызвать развитие эпидемических вспышек. Роль мух как фактора передачи преувеличена. Возможны локальные эпидемические вспышки в детских учреждениях, среди военнослужащих. Восприимчивость к вирусу чрезвычайно высока. Пик заболеваемости приходится на позднюю осень. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

Заболеваемость гепатитом А имеет сезонные подъемы и периодичность. Наибольшая заболеваемость регистрируется в осенне-зимний период (сентябрь – январь), наименьшая – летом (июль – август). Эпидемические вспышки обычно отмечаются в детских учреждениях.

Около 40% всех острых вирусных форм гепатитов вызвано вирусом гепатита А [13, 80]. Гепатит А – распространенное инфекционное заболевание в детском возрасте. По количеству регистрируемых случаев гепатит А занимает третье место после ОРВИ и ОКИ. Заболеваемость бывает спорадической или в виде эпидемических вспышек.

В общей структуре заболеваемости гепатитом А на долю детей приходится более 60%. Чаще болеют дети в возрасте 3–7 лет, инфицирование взрослых обычно происходит при контакте с зараженными детьми. Дети первого года жизни практически не болеют из-за трансплацентарного иммунитета, полученного от матери.

По этиологическим, патогенетическим и клиническим показателям к вирусу гепатита наиболее близок вирус гепатита Е.

Гепатиты А и Е объединяет фекально-оральный механизм передачи. Отличительной особенностью гепатита Е является то, что он может передаваться через зараженную кровь. Источником инфекции являются больные любой формой болезни: желтушной, безжелтушной, стертой, в инкубационном и начальном периодах болезни, в фекалиях которых обнаруживается вирус гепатита А или Е. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные безжелтушными, стертыми формами, количество которых может в 2–10 раз превышать число больных с желтушными формами болезни. Выделение вируса с фекалиями начинается со второй половины инкубационного перио-

да, а максимальная заразительность отмечается в последние 7–10 сут инкубации и в преджелтушном периоде. Когда больной желтеет, он уже, как правило, не заразен. Заражение чаще всего происходит через инфицированную нечистотами воду. Восприимчивость неболевших к вирусу – абсолютная. Гепатитом А болеют преимущественно дети, гепатитом Е – преимущественно взрослые.

Гепатит А встречается повсеместно, в то время как гепатит Е – в основном в тропических и субтропических регионах, в странах Средней Азии [74, 75].

Гепатиты В, С и D передаются парентерально. Заражение происходит с кровью, ее продуктами, спермой, слюной, вагинальными выделениями, потом и слезами от лиц с выраженными и невыраженными формами острых и хронических гепатитов, циррозов печени, носителей HBsAg (поверхностного антигена вируса гепатита В или «австралийского» антигена) и лиц с наличием анти-HCV (антител к вирусу гепатита С), 70–80% из которых являются хроническими носителями вируса гепатита С. Вирус проникает через поврежденную кожу и слизистые оболочки при внутривенном введении наркотиков, наколках, лечебно-диагностических манипуляциях, при беременности и родах, при половых контактах, при бытовых микротравмах (маникюр, причесывание у парикмахера острыми гребешками, бритье чужим бритвенным прибором и т.п.). Женское молоко никогда не бывает заразным.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется примерно 1,4 млн случаев вирусного гепатита А [73].

Особенно высокие показатели заболеваемости ВГА (от 1000 случаев и более на 100 тыс. населения) отмечаются в странах с низким санитарным образом жизни в Африке, Южной Америке, Среднем Востоке и Юго-востоке Азии. Причем есть основания полагать, что большинство людей переболевает в детском возрасте, и заболевания при этом не регистрируются.

В силу особенностей медико-географических условий и социального развития в РФ отмечается относительно высокая по сравнению с другими регионами мира заболеваемость ВГА до 150 случаев на 100 тыс. населения.

Вирусный гепатит В, который еще 30 лет назад рассматривался как досадное следствие переливания крови и медицинских манипуляций, в конце XX в. приобрел (до 40 на 100 тыс. и выше в конце

1990-х гг.) был связан с парентеральными видами наркомании и ростом полового пути передачи инфекции. Во многих городах был отмечен взрывоподобный рост заболеваемости подростков, нередко достигавший 400–800 на 100 тыс. Для новорожденных детей основная угроза состоит в заражении от инфицированной матери, что ведет к пожизненному носительству и хроническому гепатиту, чреватому циррозом и раком печени.

Гепатиты B, C, D, F и G распространяются парентеральным (гемоконтактным) путем. Это предполагает более низкую активность механизмов передачи инфекции, осуществляемых при переливаниях крови или ее компонентов, при инвазивных диагностических и лечебных процедурах, при внутривенном введении наркотиков и т.п. Возможны половой, анте-, пери- или постнатальный, а также гемоперкутанный пути заражения. Более низкая активность механизмов передачи возбудителей этой группы заболеваний компенсируется длительной вирусемией инфицированных, недостаточной манифестацией заболевания (ГС) и хронизацией патологического процесса, что в конечном итоге ведет к увеличению численности популяции «вирусоносителей».

Гепатит А считается наиболее благоприятным, поскольку в отличие от других разновидностей вирусных гепатитов не может принимать хроническое течение. Неблагоприятный исход острого гепатита – хронизация болезни. Хронические вирусные гепатиты опасны тем, что постепенно ведут к развитию цирроза и рака печени.

Клиника вирусных гепатитов. Для вирусных гепатитов характерна цикличность течения. Выделяют следующие периоды: инкубационный, преджелтушный, желтушный (период нарастания, разгара и угасания желтухи), реконвалесценции и остаточных явлений.

Инкубационный период при ВГА составляет 7–50 сут, ВГВ – 1,5–6 мес., ВГС – до 14 нед., ВГЕ – 14–50 сут.

Преджелтушный период имеет несколько вариантов течения:

1) астено-вегетативный (встречается при всех видах вирусных гепатитов);

2) диспептический (снижение аппетита, тошнота, рвота, дискомфорт в животе; встречается при всех ВГ, но чаще при ВГА и ВГЕ, т.к. именно для этих гепатитов характерна энтеральная фаза);

3) артралгический (характерен для ВГВ, ВГС, ВГD). Боли в суставах при этом не сопровождаются их деформацией, признаками воспаления;

4) псевдогриппозный или гриппоподобный (характерен для ВГА и ВГЕ). Лихорадка держится не более 2–3 сут, катаральные симптомы отсутствуют;

5) аллергический (бывает, хотя и редко, при ВГВ, ВГС, ВГD). При этом появляются зудящие уртикарные высыпания, может повышаться температура.

Чаще всего встречается смешанный вариант, когда сочетаются признаки 2–3 вариантов.

Желтушный период наступает тогда, когда уровень билирубина в 1,5–2 раза превышает норму. Но обычно за 1–2 сут до этого больные обращают внимание на изменение цвета мочи (темнеет) и кала (светлеет). Снижение аппетита, утомляемость – типичные проявления этого периода. Могут возникать боли в животе, свидетельствующие в большей степени о холецистите, дискинезии желчевыводящих путей, панкреатите. В разгаре болезни четко определяются увеличение печени и селезенки. Артериальное давление имеет тенденцию к снижению, нередко выявляется брадикардия. С момента мочевого криза (количество мочи увеличивается, она светлеет) желтуха начинает уменьшаться.

Желтуха – наиболее известный симптом, возникает, когда билирубин, не переработанный в печени, попадает в кровь и придает коже характерный желтоватый оттенок. Однако часто бывают и безжелтушные формы гепатита. Иногда начало гепатита напоминает грипп: с повышением температуры тела, головной болью, общим недомоганием, ломотой в теле. Как правило, это так называемая «маска» начинающегося вирусного гепатита, характеризующаяся слабостью.

Боли в правом подреберье как правило возникают вследствие растяжения оболочки печени (увеличения печени) или могут быть связаны с желчным пузырем и поджелудочной железой. Боли могут быть как тупые, длительные, ноющие, так и приступообразные, интенсивные, могут отдавать в правое плечо и правую лопатку.

Следует напомнить об особенностях различных вирусных гепатитов, которые могут помочь провести дифференциальную диагностику болезни еще до проведения специальных методов исследования [3, 24].

Вирусный гепатит А (ВГА): болеют преимущественно дети и люди молодого возраста; заболевание может возникать в виде вспышек; максимум заболеваемости приходится на конец лета – осень;

обычно заболевание начинается остро; у большинства больных в преджелтушном периоде наблюдается кратковременная (1–3 сут) лихорадка без катаральных явлений; с момента появления желтухи состояние обычно улучшается; в большинстве случаев заболевание протекает легко; хронизация, рецидивы не характерны [7, 16].

Вирусный гепатит В (ВГВ): в анамнезе имеются указания на перенесенные в прошлом (за 1,5 мес. до данного заболевания) операции, парентеральные манипуляции; заболевание обычно возникает в виде единичных случаев, но следует помнить о возможности групповых заболеваний среди наркоманов, у половых партнеров; заболевание развивается постепенно, медленно; преджелтушный период чаще протекает по типу артралгического, диспептического, выраженного астено-вегетативного синдромов без лихорадки; с момента появления желтухи самочувствие не только не улучшается, но часто ухудшается, интоксикация может сохраняться до мочевого криза; в преджелтушном и желтушном периодах возможны различные аллергические проявления; заболевание чаще протекает в среднетяжелой форме; возможны затяжное течение, переход в хроническую форму, носительство [24, 40].

Вирусный гепатит С (ВГС): заболевание чаще возникает у лиц, перенесших переливание крови или ее компонентов, реципиентов органов и тканей, наркоманов, ВИЧ-инфицированных; начинается очень постепенно, часто без четко выраженного преджелтушного периода; протекает преимущественно в виде легких форм, тем не менее, в большинстве случаев дает хронизацию (эта особенность послужила основанием для того, чтобы ВГС получил название «ласковый убийца»); на фоне «легкого течения» у больных могут выявляться значительно увеличенные печень и селезенка, не соответствующие по своим размерам и плотности ни тяжести течения, ни остроте процесса; HCV-инфекция иногда распознается лишь тогда, когда у больного уже сформировался цирроз печени; заболевание нередко протекает с периодическими ферментативными обострениями, которые обычно не распознаются клинически.

Дельта гепатит: группы риска те же, что ВГВ, особое внимание – имеющим маркеры ВГВ; у 60% больных еще в преджелтушном периоде возникает лихорадка, сохраняющаяся и в желтушном периоде; часто появляются боли в правом подреберье; если заболевание протекает по типу ко-инфекции, то протекает достаточно тяжело, но

заканчивается чаще полным очищением организма от возбудителя; если по типу суперинфекции – то характерны обострения, рецидивы, хронизация; применение кортикостероидов отягощает течение заболевания.

Вирусный гепатит Е (ВГЕ): особую группу риска представляют лица, посещавшие страны Азии, Африки, Южной Америки; типичен взрывной характер эпидемий, связанных с определенными источниками водоснабжения; заболевают преимущественно люди молодого возраста (15–18 лет); заболевание начинается остро, как при ВГА, но самочувствие после снижения температуры и появления желтухи не улучшается; у большинства больных еще в преджелтушном периоде появляется выраженный болевой синдром (боль локализуется в правом подреберье и эпигастральной области), он сохраняется и при появлении желтухи; вирус поражает не только гепатоциты, но и почечную ткань, поэтому гепатит нередко сочетается с гломерулонефритом; у беременных – очень тяжелое течение с высокой летальностью (от 30 до 60%); наблюдается двухфазное повышение активности трансфераз, что не имеет, как правило, клинического отображения; кортикостероиды отягощают течение ВГЕ.

ВГА начинает выделяться из организма заболевшего с последней недели инкубации, в преджелтушном периоде и в первую неделю желтухи. Период виремии может продолжаться около 30 сут. Летальность от гепатита А составляет 4–10%, достигая 35% у больных с хроническими заболеваниями печени. По длительности различают острое (до 2 мес.), подострое (2–6 мес.) и хроническое (свыше 6 мес.) течение. Кроме того, по клиническим проявлениям преджелтушный период разделяют на диспептический, артралгический, астено-вегетативный, катаральный и смешанный синдромы. В свою очередь желтушные формы делят на легкие, среднетяжелые и тяжелые формы.

Диагностика вирусных гепатитов. Так как вирусные частицы экскретируются с калом лишь в конце инкубационного периода, возможна лишь специфическая диагностика наличия анти-ВГА IgM в крови. IgM появляются в крови лишь после острой фазы инфекции и могут быть обнаружены через одну или две недели после заражения. Появление IgG в крови свидетельствует об окончании острой фазы и появлении иммунитета к инфекции. IgG против HAV появляются в крови после введения вакцины против вируса гепатита А [77].

В ходе острой фазы инфекции в крови значительно повышается концентрация фермента печени – аланинтрансферазы. Фермент появляется в крови в результате разрушения гепатоцитов вирусом [26].

Лабораторные тесты делятся на специфические и неспецифические:

– специфические направлены на выявление непосредственно возбудителя гепатита А, обычно это ПЦР, или выявление следов вируса, его специфических антител (Ig) к вирусу (ИФА);

– неспецифические направлены на выявление маркеров поражения печени, в том числе: общий анализ крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ); общий анализ мочи (уробилин, желчные пигменты); биохимический анализ крови (с помощью биохимического анализатора) – общий белок и фракции, а также АсАТ, АлАТ, билирубин крови, протромбиновый индекс, фибриноген, холестерин, щелочная фосфатаза.

Из инструментальных методов наиболее часто применяется УЗИ.

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯСЫ БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

1.2.2. Грипп

Грипп (фр. grippe) – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызванное вирусом гриппа, относящегося к вирусам РНК (рибонуклеиновой кислоты).

Заболевание известно с конца XVI в. Первая эпидемия гриппа была зарегистрирована в 1580 г. Пандемия респираторного заболевания в 1918–1920 гг. получила название «испанка», но это была именно эпидемия тяжелого гриппа. При этом отмечалась невероятная смертность – молниеносно даже у молодых людей возникала пневмония и отек легких [81].

Во многих европейских языках грипп называют «инфлюэнцей» (итал. influenza – «воздействие»), названием, в свое время возникшим в Риме в середине XVIII в. [4].

Входит в группу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Периодически распространяется в виде эпидемий и пандемий. В настоящее время выявлено более 2000 вариантов вируса гриппа, различающихся между собой антигенным спектром [82, 83]. По оценкам ВОЗ, от всех вариантов вируса во время сезонных

эпидемий в мире ежегодно заболевают до 5 млн взрослых и детей, умирают от 250 до 500 тыс. человек (большинство из них старше 65 лет), в некоторые годы число смертей может достигать миллиона [84, 85].

Нередко словом «грипп» в обиходе также называют любое ОРВИ, что ошибочно, так как кроме гриппа на сегодняшний день описано еще более 200 видов других респираторных вирусов (аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и др.), вызывающих гриппоподобные заболевания у человека [86].

Частично опасность вируса заключается в том, что он очень быстро мутирует – переболев штаммом одного сезона, человеческий организм, как правило, оказывается неподготовленным к штамму следующего года. Так оказалось и на этот раз. Если в 2016 г. удалось избежать вспышки опасного свиного гриппа, то в этом 2017 г. пришел новый – гонконгский грипп.

Гонконгский грипп 2017 – это штамм вируса типа А, который протекал в средней или сложной степени тяжести (из симптомов гриппа можно отметить повышение температуры свыше 39 °С, сильные головные боли, боль в горле, ломота в теле, слезотечение, светобоязнь, кровотечение из носа). Особенность гриппа 2017 – риск стремительного развития тяжелых осложнений органов дыхательной системы, в частности, бронхита и пневмонии.

Этиология гриппа. Вирусная природа гриппа была установлена в Англии в 1933 г. Эндрюсом, Смитом и Лейдлоу, выделившими специфический вирус, оказывающий воздействие на дыхательные пути хомячков, которых заражали смывом из носоглотки пациентов с гриппом. Возбудитель был назван вирус гриппа А. Затем в 1940 г. Мэджил и Френсис выделили вирус типа В, в 1947 г. Тейлор открыл еще один вариант – вирус гриппа типа С [87].

Вирусы гриппа относятся к семейству Ortomyxoviridae, которое включает роды Influenza A, B, C. Антигенные свойства внутренних белков вириона (M1 и NP) определяют принадлежность вируса гриппа к роду А, В или С (Букринская, 1986; Mackie, 2004). Дальнейшее деление проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (NA). В соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеидов НА и NA в настоящее время известно 18 подтипов НА и 11 подтипов нейраминидазы (NA) [82–87].

Эпидемическое значение для людей имеют вирусы, содержащие три подтипа НА (Н1, Н2, Н3) и два подтипа NA (N1, N2). Вирусы гриппа А и В содержат NA и НА в качестве основных структурных и антигенных компонентов вирусной частицы, обладающих гемагглютинирующей и нейраминидазной активностями. У вируса гриппа С нет нейраминидазы, он обладает вместо этого гемагглютинин-эстеразным (проникающим) белком (HEF). Нить РНК окружена белком и упакована в липопротеидную мембрану. Вирионы способны агглютинировать эритроциты и элюироваться в них с помощью вирусспецифических ферментов [85].

Для вирусов сероварианта А (реже В) характерно частое изменение антигенной структуры при пребывании их в естественных условиях. Эти изменения обусловливают множество названий подтипов, которые включают место первичного появления, номер и год выделения, характеристика HN – например A/Moscow/10/99 (H3N2), A/New Caledonia/120/99 (H1N1), B/Hong Kong/330/2001.

Вирус гриппа имеет сферическую форму диаметром 80–120 нм, в центре находятся восемь РНК-фрагментов, заключенных в липопротеидную оболочку, на поверхности которой имеются «шипы» состоящие из гемагглютинина (Н) и из нейраминидазы (N). Антитела, вырабатываемые в ответ на гемагглютинин (Н) и нейраминидазу (N), составляют основу иммунитета против определенного подтипа возбудителя гриппа. Необычными для вирусов свойствами вируса гриппа является фрагментарность генома и изменчивость белков – гемагглютинина и нейраминидазы. У этих белков может происходить резкое изменение свойств – антигенный сдвиг – приводящий к появлению формы вируса, вызывающей пандемию, а у этой новой формы, или у возродившейся старой формы вируса может происходить медленное изменение свойств – антигенный дрейф – способствующий продолжению эпидемии [82, 83, 85, 87].

Вирус гриппа слабо устойчив к воздействию химических и физических факторов, за несколько часов разрушается при комнатной температуре, а при низкой температуре (от -25 °С до -70 °С) может сохраняться несколько лет. Его убивает высушивание, нагревание, воздействие в незначительных количествах ультрафиолетовой радиации, хлора, озона.

Патогенез гриппа. Входными воротами для вируса гриппа являются клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей –

носа, трахеи, бронхов. В этих клетках вирус размножается и приводит к их разрушению и гибели. Этим объясняется раздражение верхних дыхательных путей, кашель, чихание, заложенность носа. Проникая в кровь и вызывая виремию, вирус оказывает непосредственное, токсическое действие, проявляющееся в виде повышения температуры, озноба, миалгий, головной боли. Кроме того, вирус повышает сосудистую проницаемость, вызывает развитие стазов и плазмо-геморрагий. Может вызывать и угнетение защитных систем организма, что обусловливает присоединение вторичной инфекции и осложнения.

На протяжении всего трахео-бронхиального дерева наблюдается отслоение эпителия, образование аркадообразных структур эпителия трахеи и бронхов вследствие неравномерного отека и вакуолизации цитоплазмы и признаки экссудативного воспаления. Частый характерный признак – это геморрагический трахеобронхит различной степени выраженности. В очагах гриппозной пневмонии альвеолы содержат серозный экссудат, эритроциты, лейкоциты, альвеолоциты. В очагах воспаления нередки тромбозы сосудов и некрозы.

Эпидемиология гриппа. К гриппу восприимчивы все возрастные категории людей. Источником инфекции является больной человек с явной или стертой формой болезни, выделяющий вирус с кашлем, чиханьем и т. д. Путь передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой. Больной заразен с первых часов заболевания и до 5–7 дня болезни [4]. Характеризуется аэрозольным (вдыхание мельчайших капель слюны, слизи, которые содержат вирус гриппа) механизмом заражения и чрезвычайно быстрым распространением в виде эпидемий и пандемий.

Вирус может также передаваться через руки и предметы обихода, инфицированные вирусом. Вирус остается в течение нескольких недель на всех предметах, к которым прикасался больной, после того как потер нос, покашлял или чихнул в ладонь, на которые попали капельки слизи с возбудителем из воздуха. Опасность в этом плане представляет практически все: поручни в транспорте, деньги, дверные ручки, детские игрушки и т.д.

Важно также помнить, что больной становится заразным еще до появления первых симптомов недуга (такой скрытый период болезни может длиться сутки) и остается таковым еще несколько дней после нормализации температуры тела.

Эпидемии гриппа, вызванные серотипом А, возникают примерно каждые 2–3 года и имеют взрывной характер (за 1–1,5 мес. может переболеть 20–50% населения). Эпидемии гриппа, вызванные серотипом В, развиваются каждые 4–6 лет, характеризуются более медленным распространением и длятся примерно 2–3 мес., поражая до 25% населения. Серотип С не вызывает эпидемий, только единичные вспышки у детей и ослабленных людей. В виде эпидемий грипп встречается чаще в осенне-зимний период. Развитие сезонных эпидемий обычно связано с циркуляцией среди населения вирусов типа А, поскольку они обладают высокой изменчивостью (склонностью к мутациям). Типы В и С более стабильны, поэтому встретившись с ними один раз, человек получает стойкий иммунитет, от чего вероятность заболеть повторно снижается [89, 90]. Согласно исследованию финских специалистов, проведенному университетом Оулу совместно с исследовательским центром биомедицины и ведомством здравоохранения и социального развития THL, риск эпидемий является наиболее высоким при температуре от +5 ºС до −5 ºС, когда уменьшение влажности воздуха создает благоприятные условия для проникновения вирусов в человеческий организм, в силу охлаждения и сухости дыхательных путей. Периодичность эпидемий связана с частым изменением антигенной структуры вируса при пребывании его в естественных условиях.

Группами высокого риска считаются дети, люди преклонного возраста, беременные женщины, люди с хроническими болезнями сердца, легких.

Клиника гриппа. Симптомы гриппа не являются специфическими, то есть без особых лабораторных исследований (выделение вируса из мазков горла, прямая и непрямая иммунофлуоресценция на мазках эпителия слизистой оболочки носа, серологический тест на наличие противогриппозных антител в крови и т. п.) невозможно наверняка отличить грипп от других ОРВИ. На практике диагноз «грипп» устанавливается на основании лишь эпидемических данных, когда наблюдается повышение заболеваемости ОРВИ среди населения данной местности [16, 26].

Инкубационный период может колебаться от нескольких часов до 3 сут, обычно 1–2 сут. Тяжесть заболевания варьирует от легких до тяжелых гипертоксических форм. Некоторые авторы указывают,

что типичная гриппозная инфекция начинается обычно с резкого подъема температуры тела (до 38–40 °С), которая сопровождается обычными симптомами интоксикации: ознобом, светобоязнью, болями в мышцах и суставах, головной болью, чувством усталости и держится 3–4 сут. Выделений из носа, как правило, нет, напротив, есть выраженное чувство сухости в носу и глотке. Обычно появляется сухой, напряженный кашель, сопровождающийся болью за грудиной. При осмотре отмечаются типические изменения задней стенки глотки, покраснение конъюнктивы, заложенность носа, поражение трахеи и гортани. При гладком течении эти симптомы сохраняются 3–5 сут, и больной выздоравливает, но несколько дней сохраняется чувство выраженной усталости, особенно у пожилых больных.

При тяжелых формах гриппа выражена интоксикация, температура тела 39–40 °С, возникают носовые кровотечения, признаки энцефалопатии (галлюцинации, судороги), рвота, развивается сосудистый коллапс, отек мозга, геморрагический синдром, присоединяются вторичные бактериальные осложнения. Может развиваться дыхательная недостаточность. Молниеносная форма гриппа опасна возможностью летального исхода, особенно это касается пациентов ослабленных, а также пациентов с имеющимися у них сопутствующими патологиями. При этой форме развиваются отеки головного мозга и легких, дыхательная недостаточность, кровотечения и другие серьезные осложнения. Клинические симптомы при объективном исследовании не выражены – только гиперемия и отек слизистой зева, бледность кожи, инъецированные склеры. Грипп представляет большую опасность из-за развития серьезных осложнений, особенно у детей, пожилых и ослабленных больных.

Частота возникновения осложнений заболевания относительно невелика, но в случае их развития они могут представлять значительную опасность для здоровья больного. Среднетяжелые, тяжелые и токсические формы гриппа могут являться причиной серьезных осложнений. Причинами возникновения осложнений при гриппе могут быть следующие особенности инфекционного процесса: вирус гриппа оказывает выраженное капилляротоксическое действие, способен подавлять иммунитет, разрушает тканевые барьеры, облегчая тем самым агрессию тканей резидентной флорой.

Различают несколько основных видов осложнений при гриппе:

– легочные: бактериальная пневмония, геморрагическая пневмония, формирование абсцесса легкого, образование эмпиемы, острый респираторный дистресс-синдром;

– внелегочные: бактериальные риниты, синуситы, отиты, трахеиты, вирусный энцефалит, менингит, неврит, радикулоневрит, поражение печени, синдром Рея, миокардит, токсико-аллергический шок.

Чаще всего летальные исходы при гриппе наблюдаются среди детей младше 2 лет и пожилых людей старше 65 лет [26].

Диагностика гриппа. Диагностика гриппа является типичной для клинической картины: при резком повышении температуры необходимо срочное обращение за медицинской помощью. Визит к врачу позволит оперативно определить риск появления возможных бактериальных осложнений. При диагностике гриппа огромное внимание уделяется повторным повышениям температуры, в частности при резком, а также при усилении кашля, общего ухудшения самочувствия после начинающегося улучшения – как правило, при гриппе подобные явления появляются на 4–5 день заболевания. В таком случае врач направляет на выполнение лабораторных и функциональных исследований, как общий анализ крови, рентген придаточных пазух носа, грудной клетки и др.

1.2.3. Инфекция ротавирусная

Ротавирусная инфекция, другие названия которой «кишечный грипп», ротавирусный гастроэнтерит, болезнь «грязных рук», является острым инфекционным заболеванием, которое вызывается РНК-ротавирусом.

Существует мнение, что только человек может быть резервуаром возбудителя и источником ротавирусной инфекции. Ротавирусы животных (кошек, собак, лошадей и т.д.) не являются патогенными для человека [91].

В 1943 г. Д. Лайт и Г. Ходес доказали, что возбудитель диареи из фекалий детей вызывает диарею у крупного рогатого скота. Позднее в сохранившихся образцах был обнаружен ротавирус. В последующие годы схожий вирус был обнаружен у мышей. В 1973 г. Р. Бишоп

с коллегами описали родственные вирусы, обнаруженные ими у детей с гастроэнтеритом.

В 1974 г. Т.Г. Флюитт, исследуя возбудителя ротавирусной инфекции, предложил название «ротавирус», установив при этом, что вирусная частица похожа на колесо (лат. rota – «колесо»). Спустя четыре года название было официально признано международным комитетом по таксономии вирусов. В 1976 г. родственные вирусы были описаны и у других видов животных. Они вызывали острый гастроэнтерит, и были признаны коллективным патогеном, поражающим людей и животных по всему миру. Серотипы ротавируса впервые были описаны в 1980 г., а в следующем году ротавирус от зараженного человека впервые был культивирован путем добавления необходимого ему для репликации трипсина в среду с культурой клеток, полученных из почек обезьян [92, 93]. Возможность культивирования вируса ускорила темпы исследований, и к середине 1980-х гг. были испытаны первые кандидатные вакцины.

Этиология ротавирусной инфекции. Ротавирусы (лат. Rotavirus) – род вирусов из семейства Reoviridae, сходных по морфологии и антигенной структуре. Возбудители ротавирусной инфекции были обнаружены в 1973 г.

Как и другие представители этого семейства, ротавирусы обладают двунитевой фрагментированной РНК, двухслойный капсид с кубическим типом симметрии. В геноме вируса 11 фрагментов, которые окружены четко выраженной трехслойной белковой оболочкой (капсидом) с икосаэдрической симметрией. Диаметр вирусных частиц от 65 до 75 нм [92, 94].

В группу ротавирусов входят 8 различных видов, их обозначают латинскими буквами, от А до Н. Чаще других видов источником заражения человека становится ротавирус А. В антигенной структуре ротавирусов выделяют внутренний группоспецифический и наружные типоспецифические антигены, по которым вирусы разделяются на серологические типы. Иммунитет типоспецифичен, обусловлен образованием сывороточных и секреторных антител, а также интерферона [95, 96, 97].

Данные микроорганизмы можно культивировать, используя для этого клетки почек зеленых мартышек. Лабораторные животные не чувствительны к ротавирусам человека. Ротавирусы животных являются потенциальным резервуаром для генетического обмена

с ротавирусами человека. Существует мнение, что ротавирусы животных могут инфицировать людей – либо путем прямой передачи вируса, либо получением реассортантного вируса путем внесения одного или нескольких сегментов РНК в геном ротавируса человека [97, 98, 99].

Ротавирусы устойчивы к факторам внешней среды, они могут сохранять жизнеспособность в течение нескольких месяцев. Микроорганизмы не погибают при воздействии низких температур, эфира, хлора, формальдегида, ультразвука. Свои патогенные свойства вирусы утрачивают при длительном кипячении или обработке щелочами и кислотами.

Патогенез ротавирусной инфекции. Трехслойная белковая оболочка вирусных частиц делает их устойчивыми к кислой среде желудка и пищеварительным ферментам кишечника. Вирусы проникают в организм человека, накапливаются и размножаются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и приводят к развитию воспаления, попадая затем и в просвет тонкого кишечника, начинают активно размножаться в энтероцитах – клетках поверхностного эпителия. Микроорганизмы оказывают свое патогенное действие, что приводит к разрушению зрелых клеток кишечника и замене их на неполноценные и недифференцированные, что приводит к структурным и функциональным изменениям эпителия [93, 94].

Нарушаются процессы расщепления, всасывания и биосинтеза некоторых ферментов. Промежуточные продукты обмена из тонкого кишечника поступают в толстую кишку, повышается осмотическое давление и развивается диарея.

Сразу несколько вирусных факторов вызывает диарею. Гибель энтероцитов приводит к развитию мальабсорбции. Вирусный белковый токсин NSP4 индуцирует секрецию кальций-зависимых хлоридных каналов, нарушает реабсорбцию воды, опосредованную натрий-глюкозным котранспортером SGLT1, что приводит к снижению активности дисахаридаз в мембранах микроворсинок и инактивации кальций-зависимых секреторных рефлексов энтеральной нервной системы [94, 100].

Также характерен транзиторный дефицит лактазы (в норме секретируемой энтероцитами в просвет кишечника), сохраняющийся несколько недель.

Эпидемиология ротавирусной инфекции. Ротавирус А, на долю которого приходится более 90% случаев ротавирусной инфекции

человека, широко распространен во всем мире. Ежегодно регистрируется до 25 млн случаев заболевания, из них 600–900 тыс. (то есть 2,4–3,6%) – с летальным исходом, особенно это касается людей с ослабленным здоровьем. Каждый год ротавирус вызывает миллионы случаев диареи в развивающихся странах, приводя к почти 2 млн госпитализаций, и 453000 случаев к смерти детей в возрасте до пяти лет. Это составляет около 40% всех случаев госпитализации, связанных с диареей у детей до пяти лет во всем мире [101].

В одних только США до начала программы ротавирусной вакцинации в год происходило более 2,7 млн случаев ротавирусной инфекции, 60 тыс. детей было госпитализировано и 37 умерло в результате болезни.

В нашей стране регистрируется примерно 2 млн случаев острых кишечных инфекций в год, из них около 15% приходится на ротавирусные гастроэнтериты. В то же время у 90% детей в крови можно обнаружить противоротавирусные антитела, что только подтверждает широкое распространение этой болезни [92].

Факт, что именно ротавирус играет ведущую роль среди причин диареи, не получил широкого признания в медицинском сообществе, особенно в развивающихся странах. Между тем к пятилетнему возрасту практически все дети в мире переносят ротавирусную инфекцию. Ротавирус – ведущая причина тяжелой диареи у младенцев и детей (около 20% всех случаев), на его долю приходится 50% случаев диареи, требующих госпитализации, 37% случаев смерти, связанных с диареей, и 5% всех случаев смерти детей до пяти лет. Мальчики госпитализируются в два раза чаще девочек.

Заболевание встречается как спорадически, так и в виде эпидемических вспышек. Очаги часто возникают в детских дошкольных учреждениях, среди госпитализированных детей, в домах престарелых [92].

В 2005 г. в Никарагуа произошла самая большая из зарегистрированных эпидемий. Характеризуемая необычно широким охватом и тяжелым течением болезни, эта вспышка была связана с мутациями в геноме ротавируса, возможно позволившими вирусу избежать существующего у населения иммунитета. Подобная крупная вспышка произошла в Бразилии в 1977 г.

Частота заболеваемости носит четко выраженный сезонный характер, резко повышаясь в зимние месяцы. В России до 93% случаев

заболевания происходит в холодный период (с ноября по апрель включительно).

Ротавирус В, также называемый ротавирусом диареи взрослых (ADRV – Adult Diarrhoea RotaVirus), явился причиной серьезных эпидемий тяжелого гастроэнтерита у тысяч людей всех возрастов в Китае, произошедших в результате загрязнения питьевой воды сточными водами. Инфекция ротавируса В также произошла в Индии в 1998 г.; штамм возбудителя был назван CAL. В отличие от ADRV, штамм CAL является эндемическим [101]. На сегодняшний день эпидемии ротавируса В ограничены материковой частью Китая.

Основные пути распространения вируса:

– контактно-бытовой (через предметы обихода, при несоблюдении правил личной гигиены – грязные руки в т.ч.);

– алиментарный (вместе с продуктами питания, плохо вымытыми овощами и фруктами, при употреблении загрязненной воды);

– воздушно-капельный (при чихании или кашле больного).

Основной механизм передачи ротавирусов – фекально-оральный: через загрязненные руки, поверхности и вещи. Возможна также передача аэрогенным путем при тесном контакте с инфицированным. Фекалии зараженного человека могут содержать более 10 триллионов вирусных частиц на грамм, при этом менее 100 частиц требуется для передачи инфекции другому человеку. Поэтому эту инфекцию относят к «болезням грязных рук».

Ротавирусы хорошо сохраняются в окружающей среде и обнаруживаются в пробах воды в концентрации 1 частица на литр. При этом они хорошо переносят низкие температуры. Санитарные меры, считающиеся достаточными для уничтожения бактериальных и паразитарных агентов, против ротавируса статистически оказываются неэффективными. [92].

Клиника ротавирусной инфекции.

Болезнь носит циклический характер. В одном цикле выделяется инкубационный период (1–5 сут), острый период (3–7 сут, при тяжелом течении болезни – более 7 сут) и период выздоровления (4–5 сут).

Для ротавирусной инфекции характерно острое начало – рвота, резкое повышение температуры, диарея, зачастую очень характерный стул – на второй, третий день серо-желтый и глинообразный. Кроме того, у большинства заболевших появляются насморк, покраснения

в горле, они испытывают боли при глотании. В острый период отсутствует аппетит, наблюдается состояние упадка сил. Многолетние наблюдения показали, что наиболее крупные вспышки заболевания возникают во время или в канун эпидемии гриппа, за что оно получило неофициальное название – «кишечный грипп» [92].

Кал и моча очень сходны по признакам с симптомами гепатита (светлый кал, темная моча, иногда с хлопьями крови).

Признаки дегидратации являются тревожным симптомом и более характерны для ротавирусной инфекции, чем для большинства бактериальных агентов, к тому же являясь наиболее частой причиной смерти при данном заболевании.

Болезнь считается детской, потому что организмы взрослых людей более защищены от ротавирусов. У взрослого человека выше кислотность желудочного сока и выше количество вырабатываемого секреторного IgA.

С каждым заражением вырабатывается иммунитет к данному типу вируса, и последующие инфекции, вызванные тем же серотипом, протекают легче. У взрослого ротавирусная инфекция может проявляться небольшим кишечным расстройством, поэтому инфицированный человек может не догадываться о том, что он болен. Часто заболевание протекает и вовсе бессимптомно. Обычно, если в семье или в коллективе есть инфицированный, то в течение 3–5 сут поочередно начинают заболевать и остальные.

Наиболее частым клиническим течением заболевания являются энтерит и гастроэнтерит, вторичная лактазная недостаточность. Введение молока в пищевой рацион ребенка после болезни часто сопровождается легким рецидивом диареи вследствие бактериальной ферментации лактозы в кишечнике.

Как правило, у взрослого человека патология протекает без особенностей, в обычной неосложненной форме. Но в случае несвоевременной диагностики, начала лечения и значительной супрессии иммунитета могут возникнуть осложнения.

Диагностика ротавирусной инфекции. Специфическая диагностика инфекции, вызванной ротавирусом А, производится путем обнаружения вируса в кале иммуноферментным анализом. Существует несколько наборов экспресс-тестов, позволящих определить все серотипы ротавируса А. Такие методы, как ПЦР и электронная микроскопия, применяются только в исследовательских целях.

1.2.4. Корь

Корь (лат. Morbilli) – острое инфекционное антропонозное вирусное заболевание с высоким уровнем восприимчивости (индекс контагиозности приближается к 100%), передающееся воздушно-капельным путем и вызывающее генерализованное воспалительное поражение слизистых ротовой полости, ротоглотки, дыхательных путей и глаз, сопровождающееся высокой температурой (до 40,5 °С), пятнисто-папулезной сыпью на коже (экзантема) и слизистых рта (энантема), с сопутствующей тяжелой интоксикацией [102].

Это заболевание известно уже более 2 тыс. лет. Впервые корь описал арабский врач Разес в IX в. Как самостоятельная нозологическую форма выделена в XVIII в., инфекционная природа кори была доказана в 1911 г. Андерсоном и Гольдбергером при заражении обезьяны фильтратами носоглоточного секрета от больного. В 1919 г. Дегквитцем была предложена серопрофилактика кори путем введения человеческой сыворотки, в результате чего снизилась смертность от этого заболевания. Вирус кори был выделен в 1954 г. Эндерсом и Пиблсом. В 1969 г. группой ученых была доказана инфекционная коревая природа при тяжелом прогрессирующем заболевании ПСПЭ (подострый склерозирующий панэнцефалит). Отличительной особенностью возбудителя кори является его способность к пожизненной персистенции в организме перенесшего заболевание [103].

Корь остается одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста во всем мире. По оценкам, в 2011 г. от кори умерло 158 тыс. человек, большинство из которых дети в возрасте до пяти лет [103].

Этиология кори. Возбудителем кори является РНК-вирус рода морбилливирусов, семейства парамиксовирусов, имеющий сферическую форму и диаметр 120–230 нм. Вирус состоит из нуклеокапсида – минус-нити РНК, трех белков и внешней оболочки, образованной матричными белками (поверхностными гликопротеинами) двух типов – один из них гемагглютинин, другой «гантелеобразный» белок. Антигенная структура возбудителя имеет много общего с вирусами парагриппа и эпидемического паротита [104, 105].

Вирус кори обладает гемагглютинирующей и гемолизирующей активностью, т.е вызывает склеивание и разрушение эритроцитов, это обусловливает пигментацию (изменение цвета кожи) после вы-

сыпания. Главной отличительной способностью вируса кори является пожизненное пребывание в организме со способностью вызывать особую форму инфекционного процесса – а именно подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) [105].

Вирус кори малоустойчив в окружающей среде, быстро инактивируется при температуре 56 °С (через 30 мин), в кислой среде, под влиянием рассеянного света, под прямыми солнечными лучами, во влажном воздухе, при воздействии дезинфектантов, ультрафиолетового излучения (в т.ч прямые солнечные лучи, дневной свет). В каплях слизи при температуре воздуха 12–15 °С сохраняется в течение нескольких дней. Низкую температуру переносит хорошо: кровь больного, замороженная при температуре –72 °С, сохраняет свою заразительность в течение 14 сут [102].

Несмотря на нестойкость к воздействию внешней среды, известны случаи распространения вируса на значительные расстояния с потоком воздуха по вентиляционной системе – в холодное время года в одном отдельно взятом здании. Ослабленные штаммы коревого вируса используются для производства живой противокоревой вакцины.

Патогенез кори. Проникновение возбудителя кори в организм человека происходит через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и далее с током крови (первичная виремия) вирус попадает в ретикулоэндотелиальную систему (лимфатические узлы), где накапливается и поражает все виды белых кровяных клеток. Развитие первичной вирусемии происходит в рамках инкубационного периода (временной период между попаданием в организм микробного агента и проявлением первой симптоматики заболевания, то есть скрытый, бессимптомный период течения заболевания) [104].

С 3 сут инкубационного периода в лимфоузлах, миндалинах, селезенке можно обнаружить типичные гигантские многоядерные клетки Вартина–Финкельдея с включениями в цитоплазме. После размножения в лимфатических узлах вирус снова попадает в кровь, развивается повторная (вторичная) вирусемия, его распространение из изолированного инфекционного очага от основного узла либо в пределах конкретного органа, либо по всему организму через лимфатическую и кровеносную системы. Этому, в свою очередь, сопутствует фиксация вируса в различных органах, его вторичное накопление в макрофагальной системе (в ее клетках). Далее в органах (миндалины,

лимфоузлы, легкие, печень, кишечник, селезенка, миелоидная ткань костного мозга) начинают формироваться воспалительные инфильтраты – клеточные элементы с включенными в них примесями в виде лимфы и крови. Происходит процесс пролиферации ретикулоэндотелия (разрастания за счет размножения клеток путем деления), что приводит к образованию гигантских многоядерных клеток. В этот период формируются клинические проявления болезни. Вирус кори подавляет деятельность иммунной системы (возможно непосредственное поражение Т-лимфоцитов), происходит снижение иммунитета и, как следствие, развитие тяжелых вторичных, бактериальных осложнений с преимущественной локализацией процессов в органах дыхания. Вирус, возможно, вызывает и временный гиповитаминоз витамина А.

Вирус кори имеет тропность к покровным тканям (кожа, конъюнктива, слизистые оболочки ротовой полости и дыхательных путей) [105].

Микроскопическая картина: слизистая дыхательных путей – отек, полнокровие сосудов, очаги некроза, участки метаплазии эпителия, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация в подслизистом слое. Ретикулоэндотелиальная система – клетки Warthin-Finkeldey. Кожа – изменения в сосочковом слое дермы в виде отека, полнокровия сосудов, кровоизлияний с периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, фокусы некроза в эпидермисе.

В редких случаях возможно поражение вирусом головного мозга с развитием коревого энцефалита. Пораженный вирусом эпителий слизистой респираторной системы иногда подвергается некрозу, открывая доступ для бактериальной инфекции. Имеется мнение, что возбудитель кори способен длительно сохраняться в организме, вызывая медленную инфекцию, приводящую к возникновению системных заболеваний (склеродермии, системной красной волчанки, рассеянного склероза и др.).

Эпидемиология кори. Резервуаром и источником инфекции является больной человек. Выделение инфекции начинается в последние 1–2 дня инкубации, весь продромальный период и продолжается на протяжении 4 сут периода высыпаний. В некоторых случаях время контагиозности затягивается до 10 сут с появления экзантемы. Бессимптомного носительства кори не отмечается.

Вирус кори передается по аэрозольному механизму воздушно-капельным путем. Больной выделяет возбудителя в окружающую

среду во время кашля, чихания, просто при выдыхании воздуха и разговоре. Мелкодисперсная взвесь разносится с током воздуха по помещению. Ввиду слабой устойчивости вируса контактно-бытовой путь передачи исключается. Эпидемическому процессу при кори свойственна очаговость, особенно «активны» очаги в закрытых учреждениях (детские дома, сады, ясли, дома ребенка), учебных заведениях.

При заражении корью беременной женщины возможна трансплацентарная передача инфекции.

Люди крайне восприимчивы к кори, после перенесения сохраняется пожизненный напряженный иммунитет. Повторная корь – редкое исключение. Обычно заболевание возникает в детском возрасте, у взрослых корь встречается редко и протекает заметно тяжелее. Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период, минимальное количество случаев регистрируют в августе-сентябре с подъемом заболеваемости каждые 2–4 года [106]. Заболеваемость корью значительно снизилась в последнее время ввиду проведения плановой вакцинации населения.

Клиника кори. Инкубационный период продолжается от 10 до 21 сут. Болезнь начинается остро с подъема температуры до 38–40 °С, сухого кашля, насморка, светобоязни, чихания, осиплости голоса, головной боли, отека век и покраснения конъюнктивы, гиперемии зева и коревой энантемы – красных пятен на твердом и мягком небе. Развиваются симптомы интоксикации (вялость, раздражительность, снижение аппетита, нарушение сна). На 2 сут болезни на слизистой щек в области моляров появляются мелкие белесые пятнышки, окруженные узкой красной каймой – пятна Бельского-Филатова-Коплика – патогномоничные для кори. Коревая сыпь (экзантема) появляется на 4–5 сут болезни, сначала на лице, шее, за ушами, на следующий день на туловище и на 3 сут высыпания покрывают разгибательные поверхности рук и ног, включая пальцы. Сыпь состоит из мелких папул, окруженных пятном и склонных к слиянию (в этом ее характерное отличие от краснухи, сыпь при которой не сливается) [102].

Обратное развитие элементов сыпи начинается с 4 дня высыпаний: температура нормализуется, сыпь темнеет, буреет, пигментируется, шелушится (в той же последовательности, что и высыпания). Пигментация сохраняется 1–1,5 нед. [107, 108].

Митигированная корь представляет собой атипичную клиническую форму инфекции, встречающуюся у пассивно или активно иммунизированных лиц, либо ранее переболевших корью. Отличается более продолжительным инкубационным периодом, слабовыраженной или отсутствующей симптоматикой интоксикации и укороченным периодом катаральных проявлений. Отмечается типичная для кори экзантема, но высыпания могут появляться сразу на всех участках тела либо в обратной (восходящей от конечностей к лицу) последовательности. Часто не выявляются пятна Филатова–Коплика–Бельского.

Еще одной атипичной формой является абортивная корь – начало ее такое же, как и в обычных случаях, но спустя 1–2 сут симптоматика стихает, сыпь распространяется на лице и туловище, после чего регрессирует. Лихорадка при абортивной форме обычно имеет место только в первый день высыпаний. Иногда с помощью серологических методик выявляются субклинические формы кори.

Корь у взрослых наблюдается у людей, не болевших корью раньше и, как правило, непривитых противокоревой вакциной. Протекает тяжело, часто с коревой пневмонией и бактериальными осложнениями [24, 26].

При кори возможны осложнения, связанные с работой центральной нервной, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта, среди них: ларингит, круп (стеноз гортани), трахеобронхит, отит, первичная коревая пневмония, вторичная бактериальная пневмония, коревой энцефалит, гепатит, лимфаденит, мезентериальный лимфаденит. Довольно редкое позднее осложнение – подострый склерозирующий панэнцефалит [2, 7].

Диагностика кори. Диагностирование кори осуществляется на основании клинических проявлений. Обнаружение пятен Бельского–Филатова–Коплика делает диагноз бесспорным. Общий анализ крови показывает характерную для вирусной инфекции картину: лимфоцитоз на фоне умеренной лейкопении (либо концентрация клеток белой крови остается в пределах нормы), плазмоцитоз, повышенная СОЭ. У взрослых могут отмечать пониженную концентрацию нейтрофилов и лимфоцитов и отсутствие эозинофилов.

Вирусологический метод используется для выделения возбудителя из крови или носоглотки за 3 дня до появления симптомов и по 1 сут сыпи. Серологические методы направлены на обнаружение антител к вирусу и его антигенных компонентов.

РТГА (реакция торможение гемагглютинации) – сначала берут кровь в катаральном периоде или в первые 3 сут с момента появления сыпи, и повторно берут кровь через 14 сут – результаты сравнивают и смотрят на нарастание титра антител.

ИФА (иммуноферментный анализ) – обнаружение специфических иммуноглобулинов IgM (указывают на острый коревой процесс) и G (указывают на перенесенное раннее заболевание и сохранившийся иммунитет).

Результаты специфических бактериологических и серологических исследований носят ретроспективный характер. При подозрении на развитие пневмонии требуется рентгенография легких. При развитии неврологических осложнений пациенту с корью показана консультация невролога, реоэнцефалография, ЭЭГ головного мозга. Для диагностики менингита может быть показана люмбальная пункция [26].

1.2.5. Краснуха

Краснуха (лат. rubella), или третья болезнь – контагиозное эпидемическое антропонозное вирусное заболевание с инкубационным периодом около 15–24 сут. Название болезни отражает характерный цвет сыпи, которой покрывается человек, страдающий краснухой. Это обычно неопасное заболевание, затрагивающее в основном детей, однако оно может спровоцировать серьезные врожденные пороки, если женщина заражается в начале беременности. Название «третья болезнь» краснуха получила несколько десятилетий назад, когда она занимала третье место в рейтинге заболеваний, вызывающих сыпь у детей [109].

Начиная с XVI в. эта патология была распространена очень широко. В то же время несколько столетий специалисты полагали, что краснуха совершенно безвредна для детей. Долгое время связь между заболеванием, гибелью плода и уродством детей оставалась нераскрытой, только в середине прошлого века прививка против краснухи вошла в национальные календари вакцинации нескольких десятков стран.

Впервые краснуха была описана в 1740 г. немецким терапевтом Ф. Хофманом. В 1881 г. заболевание официально выделено в отдельную нозологическую форму. В 1938 г. японские исследователи

доказали вирусную природу инфекции, заразив волонтеров фильтратом отделяемого носоглотки. Возбудитель краснухи впервые выделен и изучен в 1961 г. несколькими учеными почти одновременно, независимо друг от друга: П.Д. Паркманом, Т.Х. Уэллером и Ф.А. Невой. В 1941 г. австрийский исследователь Н. Грегг описал различные аномалии плода в связи с его внутриутробным заражением вирусом краснухи во время болезни беременной матери. Наиболее часто встречающиеся аномалии – катаракта, пороки сердца и глухота были объединены под названием «классический синдром врожденной краснухи» [2, 7, 24].

Этиология краснухи. Это контагиозное заболевание, вырабатывающее стойкий иммунитет. Возбудитель Rubella virus относится к семейству Togaviridae (toga в переводе означает плащ), роду Rubivirus. Вирус обладает двойной мембраной и собственной молекулой. Поверхность такой мембраны располагает шипами в виде ворсинок, в состав которых входят гемагглютинин и нейраминидаза. Вирус краснухи имеет размеры 60–70 нм, он достаточно устойчив во внешней среде при самых неблагоприятных условиях. При внедрении в слизистую оболочку верхних дыхательных путей вирус краснухи интегрирует свою молекулу РНК, которая защищена от воздействия лимфоцитов и макрофагов ворсинчатым слоем. По мере усиления концентрации вирусов постепенно начинается выработка нейраминидазы, которая обусловливает поражение нервной ткани [2, 3, 7]. Главные характеристики возбудителя – способность разрушать и склеивать между собой эритроциты. Для этого у него имеются специальные белки-ферменты. Выделение вируса происходит при кашле, чихании, разговоре и просто дыхании. При попадании во внешнюю среду микроорганизм сохраняет свои агрессивные свойства на протяжении 5–8 ч в зависимости от сухости и температуры воздуха. К факторам, которые губительно действуют на вирус краснухи, относятся высушивание, кислоты, щелочи, эфир, ультрафиолетовое излучение и дезинфицирующие средства.

Патогенез краснухи. Слизистые оболочки – это первый барьер на пути попадания вируса в организм. Попадая на слизистую, вирус краснухи всасывается и устремляется к лимфоузлам, поэтому один из первых признаков краснухи у ребенка – это увеличение лимфоузлов.

На следующем этапе вирус проникает в кровь и в кожу, что приводит к наиболее известным и частым проявлениям краснухи – сыпи

и кожному зуду. При заражении беременной женщины вирус краснухи проникает через плацентарный барьер и нарушает жизнедеятельность ряда систем будущего ребенка. Во многих случаях врожденное заболевание рассматривают как медленнотекущую инфекцию, приводящую к поражению многих систем организма, в том числе иммунной и центральной нервной [24, 26, 40].

Попадая в дыхательные пути, вирус начинает проникать в клетки слизистой оболочки, а из них – в кровь. С кровотоком он распространяется по всему организму, вызывая наиболее выраженные нарушения в лимфатических узлах и коже.

Организм реагирует на внедрение вируса образованием специфических антител. Их количество в кровотоке постоянно увеличивается во время болезни. Они выявляются при проведении соответствующих лабораторных анализов. После выздоровления у человека на всю жизнь остается иммунитет против вируса краснухи.

Вирус краснухи обладает цитопатическим эффектом: он способен повреждать хромосомы в клетках эмбрионов, приводя к мутациям и врожденным порокам развития. Поэтому заражение беременной женщины представляет высокую угрозу для плода. При инфицировании во время беременности вирус попадает в кровь и переносится в плаценту – орган, при помощи которого пуповина прикрепляется к стенке матки, который обеспечивает насыщение крови плода кислородом и его питание. В плаценте вирус накапливается в большом количестве, после чего он попадает в кровь плода [40].

Эпидемиология краснухи. По происхождению краснуха бывает врожденной (внутриутробное заражение плода) и приобретенной. Отличаясь относительно мягким течением у детей, краснуха крайне опасна для беременных вследствие внутриутробной инфекции плода. Для детей, чьи матери болели краснухой во время беременности, характерны врожденные дефекты развития (чаще врожденная глухота). Инфицированный человек становится носителем заболевания еще задолго до появления первых клинических проявлений болезни. Заразность начинается за неделю до высыпания и персистирует 2 нед. после. У детей какие-либо симптомы краснухи могут вообще не наблюдаться, именно поэтому заболевший ребенок, находясь в детском коллективе, успевает заразить большую часть сверстников, прежде чем ему будет поставлен диагноз «краснуха» [109].

В качестве источника вируса рассматривается больной человек, у которого диагностируется острое течение инфекции либо субклиническая форма проявления заболевания. Помимо этого в качестве источников инфекции выделяют и детей с диагностированной у них врожденной формой краснухи, передача которой произошла от матери, подвергшейся заражению в период беременности. Следует подчеркнуть, что врожденная краснуха делает детей источниками заболевания в течение срока до трех лет, причем на практике имеются случаи, указывающие на удлинение срока выделения вируса до достижения 18-летнего возраста. Опасен заболевший человек при краснухе за пять-семь дней до того момента, как у него появилась сыпь, а также на протяжении семи дней с момента ее исчезновения.

Возбудитель передается воздушно-капельным способом. Выделение вируса происходит при кашле, чихании, разговоре, крике и просто дыхании. Происходит мгновенная деактивация вируса краснухи при кварцевании или попадании прямых солнечных лучей. Распространение инфекции краснухи происходит в основном в замкнутых пространствах, в которых скапливается большое количество людей. Это детские сады, школы, интернаты. Известны случаи внутрибольничной инфекции в стационарах [7].

Достаточно велик риск заболеваемости краснухой для тех пациентов, которые никогда ранее не болели этим заболеванием, а также для тех, кто исключил необходимость прививки от него. Вспышки заболеваемости являются сезонными, приходятся они на зиму/весну. Что касается эпидемиологических вспышек, то их повторяемость отмечается каждые десять лет. После перенесенной болезни краснухи формируется пожизненный иммунитет. Восприимчивость у непривитых лиц достигает 90%, в связи с этим краснуха отнесена к карантинным инфекциям.

Благодаря политике вакцинации болезнь становится все более и более редкой в западных странах. В Европе от 80 до 95% женщин привиты, и это число растет вместе с систематической вакцинацией в детстве.

Клиника краснухи. После инкубационного периода, длящегося 2–3 недели, появляется умеренная температура с головной болью, фарингитом, шейной аденопатией, конъюнктивитом. Высыпание появляется через 48 ч, сыпь макулезная (пятнистая) не зудящая,

вначале на лице, потом спускается на все тело в течение нескольких часов; вначале сыпь морбилиформная (напоминает коревую), затем скарлатиноформная. Она преобладает на лице, в области поясницы и ягодиц, разгибательных поверхностях рук, ног. Сыпь держится 2–4, изредка 5–7 сут, затем начинает бледнеть и исчезает со всего тела без пигментации и шелушения. Нужно отметить, что довольно часты смягченные и асимптоматичные формы [7, 24, 40].

Характерной особенностью заболевания считается то, что отдельные элементы высыпаний, распространяющихся по всему телу, не сливаются между собой, как при кори, и проходят, не оставляя после себя пигментации и шелушения.

Также отличительным симптомом краснухи является увеличение шейных лимфатических узлов, а также лимфоузлов в области затылка. Интоксикация и лихорадка обычно незначительно выражены, а в ряде случаев и вовсе отсутствуют. Часто болезнь сопровождается слабо выраженными симптомами, что усложняет диагностику [26].

Если женщина до момента беременности не встречалась в своей жизни с вирусом краснухи, по этой причине малыш не имеет иммунитета против данного вида инфекции. В этой ситуации при заражении может наблюдаться стремительное молниеносное течение болезни с сильнейшим судорожным синдромом и внутрисосудистым диссеминированным свертыванием крови. У таких больных высок риск развития менингита и энцефалита, поскольку гематоэнцефалитический барьер на этом этапе жизни у новорожденного не способен отражать атаки патогенной микрофлоры.

Краснуха у детей до года дает устойчивый пожизненный иммунитет, который позволяет отказаться от вакцинации в установленные сроки.

В идеале краснуха проходит бесследно. Но на самом деле предугадать дальнейшее течение болезни никому не удается. Она, еще спустя несколько месяцев, может преподнести множество сюрпризов. В ранние сроки беременности краснуха может вызывать выкидыши, гибель эмбриона, врожденные уродства.

К наиболее частым и тяжелым осложнениям относятся:

– Двухсторонняя или односторонняя катаракта, глаукома, помутнение роговицы. Одним из отдаленных проявлений является

микрофтальм или уменьшение размеров глазного яблока, которое возникает у ребенка постепенно.

– Пороки развития сердца: незаращение протоков, стеноз артерий, поражение клапанов сердца, возможны дефекты перегородок между предсердиями или желудочками.

– Самый частый врожденный порок развития – глухота, которая встречается у половины новорожденных. Еще у 30% детей, перенесших краснуху внутриутробно, снижение слуха наблюдается позже.

– Краснуха у детей постарше проявляется пневмонией.

– Очередное осложнение вирусной инфекции – гепатит.

– Последствия краснухи у мальчиков старшего возраста – это воспаление суставов (артрит).

– Еще одно тяжелейшее осложнение инфекции – поражение нервной системы или прогрессирующий краснушный панэнцефалит (ПКПЭ). Чаще развивается у мальчиков и молодых людей от 8 до 19 лет. После перенесенной краснухи снижается интеллект, появляются двигательные расстройства, затормаживается речь, больной человек не может стоять, постепенно состояние ухудшается, слабоумие прогрессирует, а на последних стадиях заболевания ребенок часто теряет сознание. Протекает ПКПЭ медленно, а заканчивается смертельным исходом [2, 3, 7, 40].

К врожденным последствиям инфекции относятся анемия, воспаление среднего уха, или отит, микроцефалия.

Диагностика краснухи. Основа диагноза – эпидемиологические данные о наличии краснухи в регионе, а также указания на типичные высыпания, увеличение лимфоузлов.

Для подтверждения диагноза необходимо выделение вируса краснухи, но он будет показан только до появления сыпи. В более поздние сроки диагноз ставят на основании данных по титру антител:

– антитела класса IgM выявляют у больных с наличием свежего заражения и активности краснухи;

– антитела класса IgG – при наличии перенесенной ранее краснухи или хронического заражения при внутриутробной инфекции.

Важно определение антител к краснухе в период планирования беременности, если женщина не привита от краснухи и нет указаний в ее карте о перенесенной краснухе [26].

1.2.6. Оспа ветряная

Ве́тряна́я о́спа (ветря́нка, варицелла, лат. Varicella, англ. Chickenpox, франц. Petite verole volante) – острое высокозаразное антропонозное вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным и контактным путями, сопровождающееся везикулезной сыпью и сопутствующей интоксикацией.

Ветряная оспа известна с глубокой древности, но только в конце XVIII в. ее выделили как самостоятельное заболевание. В 1911 г. Арагао Х. описал мелкие включения в содержимом везикул – элементарные тельца, посчитав их возбудителями. Сам же вирус выделен в 1940 г., а в 1958 и 1972 гг. получены доказательства идентичности возбудителя у больных ветряной оспой и опоясывающим лишаем [2, 16, 26].

Этиология ветряной оспы. Вирус ветряной оспы (Varicella-herpes zoster – это 3 тип герпесвирусной инфекции) – ДНК-содержащий вирус, капсид которого окружен липидной оболочкой, что предопределяет его пожизненное нахождение в организме. Размер вируса от 150 до 200 нм, он находится в ветряночных пузырьках в первые 3–4 сут болезни; после 7 сут обнаружить вирус не удается. Геном имеет двуспиральную линейную молекулу ДНК, липидную оболочку. Вирус репродуцируется только в ядре инфицированных клеток человека. Установлена идентичность вируса, вызывающего опоясывающий герпес, и вируса ветряной оспы. Особенности вируса ветрянки: быстро распространяется по клеточным культурам (образует внутриклеточные включения в эпителиальных клетках) с последующим их разрушением, способен существовать в латентной форме путем пожизненного пребывания в нейронах спинальных ганглиев, а также лицевого и тройничного нерва [110, 111, 112]. Большинство вирусов этой группы могут длительно, иногда даже пожизненно, находится в зараженном организме, не вызывая каких-либо клинических симптомов. Поэтому их относят к так называемым медленным инфекциям (герпес, опоясывающий лишай и др.). При неблагоприятных обстоятельствах дремлющая инфекция может активизироваться и проявиться ярко выраженными признаками заболевания [24, 26].

Вирус варицелла-зостер является причиной двух клинически несходных заболеваний: ветряной оспы, возникающей преимущественно в детском возрасте, и опоясывающего герпеса (опоясывающий

лишай), клинические проявления которого наблюдаются, как правило, у людей зрелого возраста.

Вирус ветряной оспы малоустойчив во внешней среде. Инактивация вируса происходит довольно быстро при воздействии солнечного света, ультрафиолетового облучения, при нагревании, высушивании. Резервуаром и источником ветряной оспы являются больные люди в течение 10 последних дней инкубационного периода и 5–7 сут периода высыпания [12, 16].

Патогенез ветряной оспы. Входные ворота вируса ветряной оспы – слизистые оболочки верхних дыхательных путей, где происходит репликация вируса, далее по лимфатическим путям возбудитель проникает в кровь. В конце инкубационного периода развивается виремия. Циркулирование вируса с током крови вызывает явления общей интоксикации. Вирус фиксируется в клетках эктодермального происхождения, преимущественно в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, ротоглотки [112].

Вирус ветряной оспы имеет сродство к эпителию покровных тканей. Репликация вируса в эпителиальной клетке способствует ее гибели, на месте отмерших клеток остаются полости, наполняющиеся экссудатом (воспалительной жидкостью) – формируется везикула, в которой вирус находится в высокой концентрации. После вскрытия везикул остаются корочки. После отделения корочки под ней обнаруживается вновь сформированный эпидермис. Высыпания при ветряной оспе могут образовываться как на коже, так и на слизистых оболочках, где достаточно быстро везикулы прогрессируют в эрозии [15, 25, 26].

Возможно поражение межпозвоночных ганглиев, коры мозжечка и больших полушарий, подкорковых ганглиев. В редких случаях при генерализованной форме поражается печень, легкие, желудочно-кишечный тракт. При тяжелых генерализованных формах болезни везикулы и поверхностные эрозии обнаруживают на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, трахеи, мочевого пузыря и почечных лоханок, уретры, конъюнктивы глаз. В печени, почках, легких и ЦНС выявляют мелкие очаги некроза с кровоизлияниями по периферии.

В патогенезе значительную роль отводят клеточному иммунитету, в основном системе Т-лимфоцитов, при угнетении которой наблюдают более тяжелое течение болезни [40, 112].

После стихания острых проявлений первичной инфекции вирус пожизненно персистирует в спинальных нервных ганглиях. Для возбудителей этой группы характерны полиорганность и полисистемность поражений, с этим связан тератогенный эффект (возникновение уродств у плода) и гибель ослабленных пациентов, особенно новорожденных.

Ветряная оспа у лиц с ослабленной иммунной системой протекает в тяжелой форме, способствует развитию осложнений, вторичному инфицированию, обострению хронических заболеваний. При беременности вероятность передачи ветрянки от матери плоду составляет в первые 14 нед. 0,4% и увеличивается до 1% вплоть до 20 нед., после чего риск заражения плода практически отсутствует. Более опасна ветряная оспа, развившаяся за неделю до родов и в последующий после родов месяц.

Стойкий пожизненный иммунитет надежно защищает организм от повторной инфекции, однако при значимом снижении иммунных свойств организма взрослые, болевшие ветрянкой в детстве, могут заразиться ей вновь. Имеет место феномен латентного носительства вируса ветряной оспы, накапливающегося в клетках нервных узлов и способного активизироваться, вызывая опоясывающий лишай. Механизмы вирусной активации при таком носительстве пока недостаточно ясны [2, 24, 40].

Эпидемиология ветряной оспы. Источником инфекции Varicella zoster virus является больной человек, страдающий ветряной оспой или опоясывающим лишаем. Он представляет эпидемическую опасность с конца инкубационного периода и до отпадения корочек. Заражение происходит воздушно-капельным (при разговоре, кашле, громком плаче, крике) – через вдыхание воздуха, содержащего элементы слизи, контактном (при непосредственном прикосновении) и трансплацентарном (прохождение вируса через плацентарный барьер) путями. Следует отметить, что свое название ветрянка получила из-за особой летучести инфекции – вирус может распространяться на расстояние до 20 м, проникая через коридоры жилых помещений и даже с одного этажа на другой [35, 52].

Заболевают в основном дети в возрасте от 6 мес. до 7 лет. Взрослые болеют ветряной оспой редко, поскольку обычно переносят ее еще в детском возрасте. Порядка 70–90% населения переболевают ветряной оспой в возрасте до 15 лет.

У лиц с тяжелым иммунодефицитом различной этиологии (в редком случае при ВИЧ-инфекции и у пациентов после пересадки органов; часто при акклиматизации, снижении иммунитета, вызванном сильным стрессом) возможно повторное заражение.

Восприимчивость к ветряной оспе очень высокая (до 100%), за исключением детей первых 3 мес. жизни, у которых сохраняется пассивный иммунитет. Человека, контактного по ветряной оспе, если заболевание не проявилось, изолируют на 21 день.

Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью, достигая максимума в осенне-зимние месяцы. Болеют преимущественно дети. Постинфекционный иммунитет напряженный, поддерживается персистенцией вируса в организме. При снижении его напряженности возникает опоясывающий герпес [2, 13, 40].

Эпидемические вспышки регистрируются раз в 5 лет. Заболеваемость в городах более чем в 2 раза выше, чем в сельских населенных пунктах. Если заражение плода происходит в первом триместре (в первые 12 нед., начиная от первого дня последней менструации), то существует большой риск рождения ребенка с тяжелыми пороками развития. Заражение в более поздние сроки, как правило, приводит к проявлению инфекции после рождения, но не в форме ветряной оспы, а в форме опоясывающего лишая [2, 40].

Клиника ветряной оспы. В клиническом течении ветряной оспы выделяют следующие периоды: инкубационный, продромальный период, периоды высыпания и образования корочек.

Инкубационный период ветряной оспы (от момента внедрения, до первых признаков ветрянки) длится 11–23 сут. В этот период происходит проникновение возбудителя через слизистую верхних дыхательных путей, затем вирус размножается и накапливается в эпителиальных клетках этих слизистых.

После максимального накопления возбудителя ветряной оспы он распространяется по лимфатическим и кровеносным сосудам, обусловливая возникновение следующих периодов – продромального или высыпаний [26, 112].

Продромальный период наступает в течение 1–2 сут до начала высыпания (в некоторых случаях продромальный период отсутствует и заболевание манифестирует появлением сыпи). Характеризуется скарлатиноподобным высыпанием с сохранением в несколько часов и дальнейшим их исчезновением, подъемом температуры

до 37–38 ºС и интоксикацией. Чаще этот период является реакцией на вирусимию.

Продромальные явления у детей могут быть не выражены. У взрослых продромальные явления проявляются чаще и протекают тяжелее (головная боль, пояснично-крестцовые боли, лихорадка).

Период высыпания у большинства детей протекает без особых нарушений общего состояния, лихорадочное состояние совпадает с периодом массового появления сыпи, высыпания появляются толчкообразно, поэтому лихорадка может носить волнообразный характер.

У взрослых высыпание часто бывает массивным, сопровождается повышением температуры тела, общетоксическими явлениями, сильным зудом.

Образовавшаяся сыпь имеет вид розовых пятен величиной 2–4 мм, которые в течение нескольких часов превращаются в папулы, часть которых, в свою очередь, становится везикулами. Везикулы однокамерные, окружены венчиком гиперемии. Через 1–3 сут они подсыхают, образуя поверхностные корочки темно-красного или коричневого цвета, которые отпадают на 2–3 нед. Поскольку высыпания появляются повторно, сыпь имеет полиморфный характер, то есть на ограниченном участке можно увидеть одновременно пятна, папулы, везикулы и корочки.

Одновременно с кожными высыпаниями, на слизистых оболочках появляется энантема. Это пузырьки, которые быстро мацерируются, превращаясь в язвочку с желтовато-серым дном, окруженную красным ободком. Чаще энантема ограничивается 1–3 элементами. Заживает энантема в течение 1–2 сут.

Лихорадочный период длится 2–5 сут, иногда – до 8–10 сут (если высыпания обильные и продолжительные). Высыпания могут продолжаться как от 2 до 5 сут, так и до 7–9 сут.

Больной ветряной оспой перестает быть заразным, как только прекратились подсыпания и образовались корочки. Сыпь сопровождается зудом различной интенсивности. При хорошей антисептической обработке высыпаний они не оставляют после себя рубцов, но при игнорировании этих гигиенических правил происходит вторичное заражение бактериями с поверхности кожи с последующим поражением герминативного слоя и образованием рубцов/шрамов, как при натуральной оспе, но не такие грубые [2, 4, 40].

Период выздоровления длится в течение 3 нед. от окончания высыпаний и характеризуется отпадением корочек и становлением пожизненного иммунитета. После отпадения корочек остаются темные пятна, но они проходят в течение нескольких недель. Рубцов не остается, если не было вторичного инфицирования.

Такая классическая картина характерна для ветряной оспы у детей с нормальным иммунитетом.

Помимо типичного течения, различают стертую форму ветряной оспы, протекающую без признаков интоксикации и с кратковременной редкой сыпью, а также тяжелые формы, различающиеся на буллезную, геморрагическую, гангренозную и синдром Рейе.

Буллезная форма характеризуется сыпью в виде крупных дряблых пузырей, оставляющих после вскрытия, долго заживающие язвенные дефекты. Такая форма характерна для людей с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Геморрагическая форма течения ветряной оспы сопровождается геморрагическим диатезом, на коже и слизистых оболочках отмечаются множественные мелкие кровоизлияния, могут возникать кровотечения из носа. Везикулы имеют коричневатый оттенок за счет геморрагического содержимого.

У лиц со значительно ослабленным организмом ветряная оспа может протекать в гангренозной форме: быстро растущие везикулы с геморрагическим содержимым вскрываются с формированием некротических черных корок, окруженных ободком воспаленной кожи, с зоной некроза, струпом. После отпадения пузырей образуются язвы, которые быстро инфицируются, в результате чего часто развивается сепсис и в скором времени наступает летальный исход.

Синдром Рейе также может повлечь за собой летальный исход. В основе синдрома лежит жировая инфильтрация печени с развитием гипогликемии, значительным повышением уровня трансаминаз, коагулопатией, увеличением содержания аммиака и уровня жирных кислот, образованием токсических метаболитов, вызывающих прямое повреждение нейронов, демиелинизацию, отек головного мозга [2, 4, 7, 15, 112].

Обычно ветряная оспа протекает доброкачественно, осложнения отмечаются не более чем у 5% больных, но при развитии буллезной, геморрагической или гангренозной формы заболевания возможны такие осложнения, как энцефалит, миокардит, пиодермии,

а в тяжелых случаях – сепсис. Опасным, трудно поддающимся терапии осложнением является вирусная (ветряночная) пневмония. В некоторых случаях при присоединении бактериальной микрофлоры ветряная оспа может провоцировать кератит, энцефалит, миокардит, нефрит, артриты, гепатит, гингивит, стоматит, гнойный паротит, конъюнктивит, отит, сепсис, пневмония, гломерулонефрит, миелит, нефрит, синдром Рея, ларингит [26].

К осложнениям склонны тяжелые формы заболеваний у взрослых, в особенности при сопутствующих хронических патологиях и ослабленной иммунной системе. У детей осложнения отмечаются в исключительных случаях.

У некоторых категорий людей ветряная оспа может протекать наиболее тяжело и с высоким риском осложнений, со злокачественным вариантом течения. К такой группе риска относятся: неиммунизированные беременные (опасность для плода с возможной инвалидизацией), дети в первых месяцах жизни от непривитых матерей.

Диагностика ветряной оспы. Диагностика ветряной оспы в клинической практике производится на основании характерной клинической картины. Общий анализ крови при ветряной оспе неспецифичен, патологические изменения могут ограничиваться ускорением СОЭ, либо сигнализировать о воспалительном заболевании с интенсивностью, пропорциональной общей интоксикационной симптоматике.

Вирусологическое исследование подразумевает выявление вирионов при электромикроскопии везикулярной жидкости, слущивающихся повреждений кожи, окрашенных серебрением. Серологическая диагностика имеет ретроспективное значение и производится с помощью РИФ, РСК, РТГА в парных сыворотках. Для обнаружения ДНК вируса может быть использована ПЦР (полимеразная цепная реакция).

1.2.7. Оспа натуральная

Натуральная, или черная о́спа (лат. Variola, Variola vera, англ. – Smallpox Pocken, нем. – Pocken, Blatern, франц. – Variol) – особо опасная антропонозная высококонтагиозная инфекционная болезнь, которая вызывается вирусом, характеризуется воздушно-капельным

путем передачи, общей интоксикацией, двухволновой лихорадкой, этапным возникновением своеобразных высыпаний (оспин) на коже и слизистых оболочках.

Человек страдал от оспы тысячелетиями. Эта болезнь казалась жестокой неизбежностью, недаром в народе бытовала поговорка:- «Любовь и оспа минуют лишь немногих».

Натуральная оспа известна человечеству с древности. Описания этой болезни встречаются в египетских папирусах за 3000 лет до н.э. В Китае оспа была известна под названием Тьен Хуа («небесные цветы»). Первым подробное описание оспы сделал персидский ученый Разес (IX в.). Современное название болезни «variola» ввел епископ Марий из Аванчо в VII в. Первым врачом, который описал оспу как заразную болезнь, был Авиценна (XI в.). В VI в. натуральная оспа была занесена в Европу [113].

Особенно пострадали от оспы коренное население Америки, куда она была занесена испанскими колонизаторами в 1507 г. В это же время оспа впервые была использована как бактериологическое оружие – колонизаторы развешивали на деревьях, а также дарили туземцам одежду, которая специально была загрязнена оспенным гноем и корочками. В XVIII в. от оспы погибло около 1/10 населения земного шара. В некоторые годы от оспы погибало 10–12 млн человек ежегодно. Причиной слепоты населения в 60–70% случаев являлась оспа. Последний случай заражения оспой был зарегистрирован 26 октября 1977 г. в сомалийском городе Марка.

В мае 1980 г. ВОЗ объявила о полной ликвидации заболевания на земном шаре. Это был первый успех человечества, когда болезнь была ликвидирована в масштабах планеты [114, 115, 116].

Этиология натуральной оспы. Возбудитель оспы относится к вирусам семейства Poxviridae, подсемейства Chordopoxviridae, рода Orthopoxvirus; содержит ДНК, белки, липиды, углеводы, имеет размеры 200–350 нм. Хорошо размножается в перевиваемых клеточных культурах человека, обезьяны и др. Через 1–3 сут наблюдается выраженный цитопатический эффект, нейтрализующийся специфической сывороткой. Гемагглютинирующие свойства выражены слабо [117]. Вирус натуральной оспы существует в виде двух штаммов: variola major, вызывающий клинически более тяжелую форму заболевания (летальность 20–40%, по некоторым данным до 90%), и variola minor, фенотипически мягкая форма оспы (летальность 13%).

Вирус натуральной оспы имеет антигенное родство с эритроцитами группы А крови человека, что обусловливает слабый иммунитет, высокую заболеваемость и смертность соответствующей группы лиц. Он устойчив к воздействию внешней среды, особенно к высушиванию и низким температурам. Он может длительное время, в течение ряда месяцев, сохраняться в корочках и чешуйках, взятых с оспин на коже больных, в замороженном и лиофилизированном состоянии остается жизнеспособным несколько лет [26].

Патогенез натуральной оспы. Натуральная оспа является воздушно-капельной инфекцией, однако возможно заражение при непосредственном соприкосновении с пораженной кожей больного или инфицированными им предметами. Заразность больного наблюдается на протяжении всего заболевания – от последних дней инкубации до отторжения корочек. Трупы людей, умерших от оспы, также сохраняют высокую заразность.

При вдыхании зараженного воздуха вирусы попадают в респираторный тракт. Возможно заражение через кожу при вариоляции и трансплацентарно. Вирус поступает в ближайшие лимфатические узлы и далее в кровь, что приводит к первичной вирусемии. Гематогенно инфицируется эпителий, здесь происходит размножение вируса (повторная вирусемия), с чем связано появление энантемы и экзантемы. В пораженных оспенным вирусом клетках у человека и восприимчивых к нему животных обнаруживают характерные цитоплазматические включения – так называемые тельца Гварниери. Возбудитель попадает в организм через слизистую оболочку верхних дыхательных путей, где он размножается, а позже попадает в регионарные лимфатические узлы. Через 1–2 сут возбудитель попадает в кровь (первичная вирусемия) и заносится во все внутренние органы, где в течение 10 сут размножается в системе мононуклеарных фагоцитов. В дальнейшем наступает повторная вирусемия, определяющий клинику начального периода [118].

Наиболее характерные изменения наступают в коже и слизистых оболочках. Поражаются сосочковый и подсосочковый слои кожи, что приводит к отеку и клеточной инфильтрации. Сначала образуются оспины в виде плотных папул. В дальнейшем эпителиальные клетки сосочкового слоя кожи разжижаются, сохраняя свои оболочки (баллонная дистрофия). Постепенно появляются более крупные пузырьки, которые, сливаясь, образуют везикулы, которые вследствие наличия

у них тяготел из остатков эпителиальных клеток становятся многокамерными. Везикулы превращаются в пустулы, которые часто теряют многокамерность. Они образуются также на слизистых оболочках рта, верхних дыхательных путей, половых органов. В дальнейшем везикулы превращаются в поверхностные язвы, которые заживают путем эпителизации.

Вследствие гибели росткового слоя эпидермиса, глубоких нагноительных и деструктивных процессов формируются рубцы. Может развиться инфекционно-токсический шок. Для тяжелых форм характерно развитие геморрагического синдрома. Часто поражается роговица глаза, что приводит к частичной или полной потере зрения.

Эпидемиология натуральной оспы. Натуральная оспа относится к антропонозам и представляет собой высококонтагиозную (особо опасную) инфекцию. К оспе восприимчивы все люди, если у них нет иммунитета, полученного в результате перенесенного ранее заболевания или вакцинации.

Источником инфекции является больной человек, заразный от последних дней инкубационного периода до отпадения корочек. Самая высокая заразительность отмечается на 7–10 сут болезни. Механизмы передачи – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой и трансплацентарный. Чаще всего заражение натуральной оспой происходит воздушно-капельным путем. Восприимчивость к оспе очень высокая, индекс контагиозности составляет 95%. После перенесенной болезни остается стойкий иммунитет, хотя описаны повторные случаи заболевания [36, 52].

Вирус выделяется из разрывающихся и подсыхающих пузырьков на коже, из ротовой полости и обнаруживается в моче и кале больного. Возбудитель инфекции передается путем непосредственных контактов, воздушно-капельным способом, от здоровых носителей и животных, и может сохранять жизнеспособность на одежде и постельном белье. Все невакцинированные люди восприимчивы к заражению; естественного иммунитета к натуральной оспе не бывает. Хотя заболевание возможно в любом возрасте, дети до четырех лет особенно уязвимы [35, 37, 40].

Клиника натуральной оспы. При типичном течении оспы инкубационный период длится 8–14 сут, в отдельных случаях может сокращаться до 5 и удлиняться до 22 сут. В прошлом оспа регистрировалась в виде легких, среднетяжелых и тяжелых форм.

Различают следующие клинические формы оспы:

1. Обычная: разрешение (дискретная), сливная, несливная.

2. Геморрагическая: оспенная пурпура (красная оспа), геморрагически-пустулезная (черная оспа).

3. Плоская: разрешение (дискретная), сливная, несливная.

4. Модифицированная: вариолоид, оспа у вакцинированных, оспа без сыпи, оспа без повышения температуры тела (афебрильна), оспенный фарингит.

5. Алястрим (синонимы болезни: белая оспа, кубинская оспа, короткая оспа, молочная оспа).

6. Оспа животных (коров, овец, обезьян) у людей.

7. Оспа от прививки.

В течении натуральной оспы выделяют четыре периода: начальный; сыпь; нагноение сыпи; подсыхание и отпадение [3, 25, 37, 40, 52].

Начальный период длится 3–4 сут. Начало болезни острое, температура тела повышается с ознобом до 39–40 °С. Больной жалуется на головную боль, боль в мышцах, иногда рвота. Очень характерными для начального периода являются боли в крестце, копчике. На 1–2 день болезни возможна скарлатиноподобная сыпь, а в тяжелых случаях – геморрагического характера. Типичной является локализация сыпи на внутренней поверхности бедер и нижней половине живота, а также в участках грудных мышц и лопаток. Сыпь держится от нескольких часов до двух дней и бесследно исчезает. В некоторых случаях, особенно у детей, наблюдается бред, галлюцинации.

Период высыпания характеризуется снижением температуры тела, улучшением общего состояния и возникновением на теле на 3–4 сут болезни плотной розеолезно-папулезной сыпи. Характерна этапность высыпания: сначала папулы появляются на лице и волосистой части головы. На 2 день сыпь распространяется на туловище, на 3 – обильно покрывает конечности, а также ниже пупка в области паховых складок и внутренних поверхностей бедер («треугольник Симона»). Через 1–2 сут папулы превращаются в многокамерные везикулы с пупковидним вовлечением в центре и близлежащей зоной гиперемии и инфильтрации. Везикулы напоминают жемчужины и концентрируются на дистальных отделах конечностей, захватывая ладони и подошвы. Углубления и ямки (пупочная, подключичные, подмышечные), как правило, свободны от сыпи. Характерной особенностью сыпи является ее мономорфность

на отдельных участках тела. К 9–10 сут болезни папулы поэтапно превращаются в везикулы на всех участках кожи. Везикулы покрывают также слизистые оболочки мягкого неба, глотки, бронхов, пищевода, влагалища, конъюнктивы, со временем они лопаются и превращаются в эрозии и язвы. С 9–10 сут болезни начинается период нагноения везикул. Образуются пустулы желтого цвета, Многокамерность часто исчезает. При этом отек и инфильтрация кожи увеличиваются. Общее состояние больного резко ухудшается, температура тела повышается до 40 °С (вторая волна), тахикардия, тоны сердца приглушены, артериальное давление снижается, изо рта неприятный запах, печень и селезенка увеличены. Часто наблюдаются бред, судороги, потеря сознания. Такое тяжелое состояние больного может длиться 5–7 сут [3, 4, 115].

С 12–14 сут болезни наступает период подсыхания и отпадения корочек. Пустулы постепенно спадаются, по некоторым вытекает гной, который засыхает, и образуются струпья. Часто появляется нестерпимый зуд. Общее состояние больных улучшается, температура тела постепенно снижается, а с 22–24 сут болезни струпья начинают отпадать, в местах глубокого поражения остаются рубцы. Продолжительность течения оспы без осложнений 5–6 нед.

При тяжелых формах возможно слияние отдельных везикул с образованием крупных пузырей, которые позже нагнаиваются, – сливная форма. Такие формы в 40–50% случаев заканчиваются летально, а 2–4 сут на фоне лихорадки появляется инициальная сыпь на коже либо в виде участков гиперемии (кореподобная, розеолезная, эритематозная), либо геморрагическая сыпь по обеим сторонам грудной клетки в области грудных мышц до подмышечных впадин, а также ниже пупка в области паховых складок и внутренних поверхностей бедер («треугольник Симона»); кровоизлияния выглядят как пурпура и даже как экхимозы. Пятнистая сыпь держится несколько часов, геморрагическая – более продолжительное время [26]. На 4 сут наблюдается снижение температуры тела, ослабляются клинические симптомы начального периода, но появляются типичные оспины на коже головы, лица, туловища и конечностей, которые проходят стадии пятна, папулы, пузырька, пустулы, образования корочек, отторжения последних и образования рубца. Одновременно появляются оспины на слизистой оболочке носа, ротоглотки, гортани, трахеи, бронхов, глаз, прямой кишки, женских

половых органов, мочеиспускательного канала. Они вскоре превращаются в эрозии.

На 8–9 дни болезни в стадии нагноения пузырьков вновь ухудшается самочувствие больных, возникают признаки токсической энцефалопатии (нарушение сознания, бред, возбуждение, у детей – судороги). Период подсыхания и отпадения корок занимает около 1–2 нед. На лице и волосистой части головы образуются многочисленные рубцы.

К тяжелым формам относятся сливная форма (*Variola confluens*), пустулезно-геморрагическая (*Variola haemorrhagica pustulesa*) (так называемая «черная оспа») и оспенная пурпура (*Purpura variolosae*), при которой развиваются массивные кровоизлияния в кожу. В особо тяжелых случаях смерть наступает еще до появления высыпаний [16, 26].

Пустулезно-геморрагическая форма изначально протекает тяжело. В начальном периоде сыпь преимущественно петехиальная. В периоде нагноения вследствие развития геморрагического синдрома в пустулы пропотевает кровь, они приобретают темно-синего или даже черного цвета (черная оспа). Такие случаи, как правило, заканчиваются летально.

Особенно злокачественное и молниеносное течение имеет оспенная пурпура, при которой уже в начальном периоде появляется геморрагическая сыпь с массивными кровоизлияниями в кожу и кровотечениями (красная оспа), и больные погибают при признаках инфекционно-токсического шока. У привитых в редких случаях развивается абортивная форма оспы (вариолоид) с бледной папулезной сыпью, которая быстро переходит в везикулезную. Причем везикулы очень быстро подсыхают, часто без преобразования в пустулы.

Алястрим вызывается разновидностью вируса натуральной оспы и характеризуется незначительной лихорадкой без значительной интоксикации. Элементы везикулезной сыпи не имеют вокруг зоны гиперемии (белая оспа), не превращаются в пустулы, после отпадения корочек не образуются рубцы. Регистрируется в странах Южной Америки.

У привитых противооспенной вакциной оспа протекает легко (*Varioloid*). Основными ее особенностями являются продолжительный инкубационный период (15–17 сут), умеренные явления недомогания и других признаков интоксикации; истинная оспенная сыпь

необильная, пустулы не образуются, рубцов на коже не остается, выздоровление наступает через 2 нед. Встречаются легкие формы с кратковременной лихорадкой без сыпи и выраженных расстройств самочувствия (*Variola sine exanthemate*) или только в виде необильной сыпи (*Variola afebris*).

К возможным осложнениям относятся абсцесс, флегмона, остеоартрит, некротический миокардит, энцефалиты, менингоэнцефалиты, пневмонии, панофтальмиты, кератиты, ириты, сепсис.

Диагностика натуральной оспы. Клинические проявления болезни являются основанием для специфических исследований. Для анализа берут содержимое везикулы, пустулы, корочки, мазки слизи из полости рта, кровь. Присутствие вируса в образцах определяют с помощью электронной микроскопии, микропреципитации в агаре иммунофлюоресцентным методом, с помощью ПЦР. Предварительный результат получают через 24 ч, после дальнейшего исследования – выделение и идентификацию вируса.

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЧЕСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

1.2.8. Паротит эпидемический

Эпидемический паротит (лат. Parotitis epidemica, нем. Mumps – синонимы: свинка, заушница, паротитная инфекция) – острое инфекционное заболевание, с негнойным поражением железистых органов (слюнные железы, поджелудочная железа, семенники) и центральной нервной системы, вызванное парамиксовирусом. Название «эпидемический паротит» считается устаревшим. Сейчас это заболевание чаще называют «паротит». На латыни околоушная слюнная железа называется glandula parotidea, а ее воспаление – паротит, отсюда произошло название болезни. Наиболее часто болеют дети в возрасте от 3 до 15 лет, очень редко вирус поражает взрослых людей. Болезнь достаточно тяжелая и может приводить к тяжелым последствиям [119, 120].

Этиология эпидемического паротита. Возбудитель относится к роду Rubulavirus семейства парамиксовирусов (Paramyxoviridae). Возбудитель паротита был впервые выделен и изучен в 1934 г. Э. Гудпасчером и К. Джонсоном. Вирионы полиморфны, имеют диаметр 120–300 нм. Вирус содержит однонитевую и нефрагментированную «минус» РНК, которая кодирует 8 белков, в том числе H-, N-

и F-белки суперкапсидной оболочки и обладает гемагглютинирующей, нейраминидазной и гемолитической активностью [120].

Вирус агглютинирует эритроциты кур, уток, морских свинок, собак и др. В лабораторных условиях вирус культивируется на 7–8-дневных куриных эмбрионах и клеточных культурах. К вирусу чувствительны первично трипсинизированные культуры клеток почки морской свинки, обезьян, сирийского хомяка, фибробласты куриных эмбрионов. Лабораторные животные малочувствительны к вирусу паротита, только у обезьян удается воспроизвести заболевание, сходное с паротитом человека. Вирус нестоек, инактивируется при нагревании, при ультрафиолетовом облучении, при контакте с жирорастворителями, 2%-ным раствором формалина, 1%-ным раствором лизола. Аттенуированный штамм вируса (Л-3) используют в качестве живой вакцины. Антигенная структура вируса стабильна. Он содержит антигены, способные вызвать образование нейтрализующих и комплементсвязывающих антител, а также аллерген, который можно использовать для постановки внутрикожной пробы. После перенесенного эпидемического паротита чаще всего остается стойкий иммунитет, пожизненный. Однако встречаются и повторные заболевания паротитом [26, 120].

Патогенез эпидемического паротита. Воротами инфекции служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей (возможно, миндалины). Возбудитель проникает в слюнные железы не через околоушный (стенонов) проток, а гематогенным путем. Вирусемия является важным звеном патогенеза паротита, что доказывается возможностью выделения вируса из крови уже на ранних этапах болезни. Вирус разносится по всему организму и находит благоприятные условия для размножения (репродукции) в железистых органах, а также в нервной системе, вызывая воспаление оболочек головного мозга. У мужчин паротитный менингит возникает значительно чаще, чем у женщин. Поражение нервной системы и других железистых органов может наступать не только после поражения слюнных желез, но и одновременно, раньше и даже без поражения их [120].

Удавалось выделить вирус паротита не только из крови и слюнных желез, но и из тестикулярной ткани, из поджелудочной железы, из молока больной паротитом женщины. В зависимости от локализации возбудителя и выраженности изменений того или иного органа клинические проявления заболевания могут быть весьма разнообразными.

При паротите в организме вырабатываются специфические антитела (нейтрализующие, комплементсвязывающие и др.), обнаруживаемые в течение нескольких лет, и развивается аллергическая перестройка организма, сохраняющаяся очень долго (возможно в течение всей жизни) [2, 26, 40].

Эпидемиология эпидемического паротита. Источником инфекции является только человек (больные манифестными и инаппарантными формами паротита). Из организма больного возбудитель инфекции выделяется со слюной. Заражение происходит воздушно-капельным путем при непосредственном контакте с больным. Передача возбудителей инфекции через третье лицо и предметы, бывшие в употреблении больного, не доказана. Больной становится заразным за 1–2 сут до появления клинических симптомов и в первые 5 сут болезни.

Большое значение в распространении инфекции имеют больные со стертыми и бессимптомными формами. Предполагается и вирусоносительство. После исчезновения симптомов болезни пациент незаразен. Восприимчивость к инфекции высокая (до 50%). Заболевание встречается в любом возрасте, но наиболее подвержены дети дошкольного и младшего школьного возраста. Лица мужского пола болеют паротитом в 1,5 раза чаще, чем женщины. Заболеваемость характеризуется выраженной сезонностью (индекс сезонности 10). Максимум заболеваемости приходится на март-апрель, минимум – на август-сентябрь. Через 1–2 года наблюдаются периодические подъемы заболеваемости. Встречается в виде спорадических заболеваний и в виде эпидемических вспышек [115, 120].

В детских учреждениях вспышки продолжаются от 70 до 110 сут, давая отдельные волны (4–5) с промежутками между ними, равными инкубационному периоду. У 80–90% взрослого населения в крови можно обнаружить противопаротитные антитела, что свидетельствует о широком распространении этой инфекции (у 25% инфицированных инфекция протекает инаппарантно).

Клиника эпидемического паротита. Инкубационный период продолжается от 11 до 23 сут (чаще 15–19). У некоторых больных за 1–2 сут до развития типичной картины болезни наблюдаются продромальные явления в виде разбитости, недомогания, болей в мышцах, головной боли, познабливания, нарушения сна и аппетита. В типичных случаях болезнь, как правило, протекает в среднетяже-

лой форме, начинается остро с повышения температуры до 38–39 °С и выше. Появляется припухлость и болезненность околоушных желез, сначала, как правило, с одной стороны, а через 1–2 сут – и с другой. Интоксикация выражена умеренно. С развитием воспалительных изменений слюнной железы все симптомы интоксикации становятся более выраженными, отмечаются признаки, связанные с поражением слюнных желез, – сухость во рту, боли в области уха, усиливающиеся при жевании, разговоре [2, 7, 26, 120].

Поражение околоушной железы проявляется увеличением ее размеров; при пальпации железа тестоватой консистенции с уплотнением в центре, болезненна. Увеличенные в размере околоушные железы выступают из-за ветви нижней челюсти, припухлость распространяется вперед на щеку и кзади, выполняя ямку между сосцевидным отростком и нижней челюстью. При значительном увеличении околоушных желез ушные раковины оттопыриваются, а мочка уха поднимается кверху. Лицо принимает характерный вид, в связи с чем болезнь получила название «свинка». Кожа в области увеличенной слюнной железы натянута, но не гиперемирована. Иногда наблюдается отечность подкожной клетчатки, окружающей слюнную железу. Больной с трудом открывает рот и жалуется на боль при жевании. На слизистой оболочке полости рта, на стороне пораженной околоушной железы отмечается отечность наружного отверстия околоушного (стенонова) протока и гиперемия вокруг него.

При поражении подчелюстных (субмаксиллит) и подъязычных желез также отмечается их припухлость и болезненность. В начале болезни может изолированно поражаться какая-либо слюнная железа, затем поражаются и другие слюнные железы или в процесс одновременно вовлекаются различные слюнные железы. Припухлость пораженных желез держится 5–7 сут, иногда и дольше, но может быть и очень быстрая обратная динамика. Нагноения желез не наблюдается. Значительно реже развиваются орхит, эпидидимит, оофорит, мастит, бартолинит, простатит и панкреатит. Половые железы поражаются чаще у взрослых и у детей старшего возраста (в период полового созревания). При орхите появляется боль в области яичек, которая иррадиирует в пах, иногда бывает боль по ходу семенного канатика. Яичко увеличивается в размерах, становится плотным, болезненным, мошонка отечна. Орхит может развиться как изолированно, так и одновременно с поражением слюнных желез [2, 40, 120].

Постпаротитный панкреатит чаще протекает в легкой и субклинической форме. В тяжелых случаях сопровождается сильными болями в животе, повторной рвотой, запорами (иногда испражнения бывают жидкими), снижается аппетит.

Поражение ЦНС чаще проявляется серозным менингитом, в более тяжелых случаях менингоэнцефалитом. Поскольку при свинке наблюдается ранняя вирусемия, возможны изменения и со стороны других органов и систем (сердечно-сосудистой, мочевыделительной).

Течение паротитной инфекции часто волнообразное с повторными подъемами температуры, связанными с последовательным вовлечением в процесс железистых органов или ЦНС. Стертая форма заболевания характеризуется легким течением при нормальной температуре тела. Припухлость одной или обеих околоушных либо подчелюстных желез незначительная и быстро исчезает. Бессимптомная форма диагностируется только с помощью серологических исследований.

Новорожденные и дети первого года жизни свинкой болеют редко. Если женщина переносит заболевание за неделю до родов, ребенок рождается с клиническими признаками болезни, или они развиваются в постнатальном периоде. Заболевание протекает не тяжело, обычно в виде паротита или субмаксиллита. Другие железы, а также ЦНС, в процесс не вовлекаются. Имеются отдельные указания на самопроизвольные аборты и рождение детей с пороками развития от женщин, которые в начале беременности перенесли заболевание, однако убедительных доказательств связи между перенесенным беременной эпидемическим паротитом и аномалиями развития плода нет.

У взрослых заболевание обычно протекает тяжелее, чем у детей, более выражена интоксикация, продолжительней лихорадочный период, чаще возникают осложнения и поражаются половые железы. Реже, чем у детей, поражается ЦНС. Орхит, панкреатит, серозный менингит или их сочетания иногда могут наблюдаться и без предшествующего увеличения слюнных желез, в связи с чем возникают трудности в диагностике. В этих случаях большое значение придается тщательно собранному эпидемиологическому анамнезу, а также данным лабораторных исследований. Большую опасность представляют вспышки эпидемического паротита, возникающие в казармах

среди новобранцев, в общежитиях среди подростков и детей старшего школьного возраста.

Осложнения возникают редко и в основном у больных с поражением ЦНС. После энцефалита, менингоэнцефалита могут наблюдаться парезы, параличи, а также поражение внутреннего уха, что приводит к глухоте. Описаны случаи атрофии зрительного нерва [2, 120].

Выделяют типичные и атипичные формы (стертые и бессимптомные) эпидемического паротита. Типичные формы: железистая - изолированное поражение только железистых органов (околоушной, подчелюстной желез, яичек и др.); нервная – изолированное поражение только центральной нервной системы (серозный менингит, менингоэнцефалит); комбинированная – поражение центральной нервной системы и железистых органов (серозный менингит в сочетании с паротитом или субмаксиллит в сочетании с панкреатитом и менингоэнцефалитом и другие комбинации). В зависимости от выраженности изменений железистых органов, ЦНС и общей интоксикации различают легкие, средней тяжести и тяжелые формы.

Критерии тяжести течения болезни связаны с выраженностью лихорадки, признаков интоксикации, а также наличием или отсутствием осложнений. Неосложненный эпидемический паротит протекает обычно легко, реже бывает средней тяжести, а при тяжелых формах всегда отмечаются осложнения (нередко множественные).

К неосложненным формам отнесены те случаи болезни, когда поражены только слюнные железы (одна или несколько). При осложненных формах поражение слюнных желез также является обязательным компонентом клинической картины, но, кроме того, развивается поражение других органов, чаще желез (половых, поджелудочной, молочных и др.), а также нервной системы (менингит, энцефалит, синдром Гийена–Барре), миокарда, суставов, почек [2, 40, 120].

При эпидемическом паротите осложнения чаще проявляются в поражении железистых органов и центральной нервной системы. При заболеваниях детей одним из частых осложнений является серозный менингит. Частота этого осложнения превышает 10%. На паротитный менингит приходится около 80% всех серозных менингитов у детей. У лиц мужского пола менингит развивается в 3 раза чаще, чем у женщин. Как правило, симптомы поражения нервной системы появляются после воспаления слюнных желез, но возможно

и одномоментное поражение слюнных желез и нервной системы (у 25–30 %). У 10% больных менингит развивается раньше воспаления слюнных желез, а у отдельных больных паротитом менингеальные признаки не сопровождаются выраженными изменениями слюнных желез (вероятно, к моменту развития менингита нерезко выраженные изменения слюнных желез уже прошли). Менингит начинается остро, нередко бурно (чаще на 4–7 сут болезни): появляется озноб, вновь повышается температура тела (до 39 °С и выше), беспокоит сильная головная боль, рвота, вскоре развивается выраженный менингеальный синдром (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского). Цереброспинальная жидкость прозрачная, вытекает под давлением, содержание белка повышается до 2,5 г/л, цитоз до 1000 в 1 мкл, содержание хлоридов и сахара обычно не изменено, иногда может выпасть пленка фибрина. Симптомы менингита и лихорадки исчезают через 10–12 сут, санация ликвора происходит медленно (до 1,5–2 мес.).

У некоторых больных, помимо менингеальных симптомов, развиваются признаки энцефалита (менингоэнцефалит) или энцефаломиелита. У больных отмечается нарушение сознания, вялость, сонливость, неравномерность сухожильных и периостальных рефлексов, парезы лицевого нерва, вялость зрачковых рефлексов, пирамидные знаки, гемипарезы.

Орхиты чаще наблюдаются у взрослых. Частота их зависит от тяжести болезни (при среднетяжелых и тяжелых формах орхиты возникают примерно у половины больных). Признаки орхита отмечаются на 5–7 сут от начала заболевания и характеризуются новой волной лихорадки (до 39–40 °С), появлением сильных болей в области мошонки и яичка, иногда иррадиирующих в нижние отделы живота. Яичко увеличивается, достигая размеров гусиного яйца. Лихорадка держится 3–7 сут, увеличение яичка – 5–8 сут. Затем боли проходят, и яичко постепенно уменьшается в размерах. В дальнейшем (через 1–2 мес.) могут появиться признаки атрофии яичка, которые отмечаются у 50% больных, перенесших орхит (если не назначались кортикостероиды в начале развития осложнения). При паротитном орхите в качестве редкого осложнения наблюдался инфаркт легкого, как следствие тромбоза вен простаты и тазовых органов. Еще более редким, но крайне неприятным осложнением паротитного орхита является приапизм (длительная болезненная эрекция полового члена с наполнением кро-

вью пещеристых тел, не связанная с половым возбуждением). Перенесенный орхит может обусловить бесплодие [120].

Острый панкреатит развивается на 4–7 сут болезни. Появляются резкие боли в эпигастральной области, тошнота, многократная рвота, лихорадка, при осмотре у некоторых больных отмечается напряжение мышц живота и симптомы раздражения брюшины. Характерно повышение активности амилазы мочи, которое сохраняется до месяца, тогда как другие симптомы панкреатита наблюдаются в течение 7–10 сут.

Поражение органа слуха иногда приводит к полной глухоте. Первым признаком служит появление шума и звона в ушах. О лабиринтите свидетельствуют головокружение, рвота, нарушение координации движений. Обычно глухота бывает односторонней (на стороне поражения слюнной железы). В периоде реконвалесценции слух не восстанавливается.

Артриты развиваются примерно у 0,5% заболевших, чаще у взрослых, причем у мужчин чаще, чем у женщин. Наблюдаются они впервые 1–2 нед. после поражения слюнных желез, хотя возможно появление их и до изменения желез. Поражаются чаще крупные суставы (лучезапястные, локтевые, плечевые, коленные и голеностопные). Суставы опухают, становятся болезненными, в них может появиться серозный выпот. Длительность артрита чаще 1–2 нед., у отдельных больных симптомы артрита сохраняются до 1–3 мес.

В настоящее время установлено, что вирус паротита у беременных может обусловить поражение плода. В частности, у детей отмечается своеобразное изменение сердца – так называемый первичный фиброэластоз миокарда.

Диагностика эпидемического паротита. Из лабораторных методов подтверждения диагноза наиболее доказательным является выделение вируса паротита из крови, смывов из глотки, секрета околоушной слюнной железы, цереброспинальной жидкости и мочи. Иммунофлюоресцентные методы позволяют обнаружить вирусы на клеточной культуре уже через 2–3 сут (при стандартном методе исследования – лишь через 6 сут). Иммунофлюоресцентный метод позволяет обнаружить вирусный антиген непосредственно в клетках носоглотки, что дает возможность наиболее быстро получить ответ.

Серологические методы позволяют выявить нарастание титра антител только через 1–3 нед. от начала заболевания, для чего используют

различные методы. Наиболее информативным является твердофазный иммуноферментный анализ, более поздние результаты получают с помощью более простых реакций (РСК и РТГА). Исследуют парные сыворотки; первая берется в начале болезни, вторая – спустя 2–4 нед. Диагностическим считается нарастание титра в 4 раза и более. Может быть использована внутрикожная проба с антигеном (аллергеном). Диагностическим считается переход отрицательной пробы в положительную. Если кожная проба будет положительной уже в первые дни болезни, то это свидетельствует о том, что человек ранее перенес паротит [120].

1.2.9. Полиомиелит

Полиомиели́т (от др.-греч.πολιός – серый и μυελός – спинной мозг, синонимы: детский спинномозговой паралич, спинальный детский паралич, болезнь Гейне–Медина) – острое энтеровирусное антропонозное высококонтагиозное инфекционное заболевание, обусловленное поражением серого вещества спинного мозга полиовирусом и характеризующееся преимущественно патологией нервной системы с развитием вялых параличей и парезов, воспалительными изменениями слизистой оболочки кишечника и носоглотки.

В основном протекает в бессимптомной или стертой форме. В ряде случаев полиовирус проникает в ЦНС, размножается в мотонейронах, что приводит к их гибели, необратимым парезам или параличам иннервируемых ими мышц [121, 122].

Болезнь известна с древних времен. Археологические раскопки указывают на ее наличие в странах Древнего Востока. Первые научные описания полиомиелита сделаны в XIX в. немецким ортопедом Я.Гейне (1840). Русский невропатолог А.Я. Кожевникова (1883) и шведский педиатр О. Медина (1890) описали клинику и эпидемию заболевания. О. Медина назвал инфекцию «эпидемическим детским полиомиелитом» [123].

В 1908 г. К. Ландштейнер и Е. Поппер доказали вирусную природу заболевания и воспроизвели его в эксперименте при заражении обезьян биоматериалом из спинного мозга умершего от полиомиелита ребенка. Крупные эпидемии полиомиелита были известны с конца XIX в. и зарегистрированы в середине XX в. в экономически разви-

тых регионах – США, Англии, других европейских странах. Вместе с тем в странах тропического и субтропического климата с низким санитарным уровнем жизни и высокой частотой фекального заражения, например в странах Южной Америки и Африки, отмечалось эндемическое распространение полиомиелита. Вирусы интенсивно циркулировали среди населения и заражали значительную часть детей в возрасте первых месяцев или лет жизни, что объясняет отсутствие крупных эпидемий в этих регионах [124, 125].

В середине XX в. рост заболеваемости полиомиелитом придал ему во многих странах Европы и Северной Америки характер национального бедствия. Введение в практику вакцин, предупреждающих полиомиелит, привело к быстрому снижению заболеваемости, а на многих территориях – к практически полной его ликвидации. Вакцина от полиомиелита была создана американскими учеными Джонасом Солком, Хилари Копровским и Альбертом Сэйбиным. В СССР разработку вакцины, производство и массовое использование осуществили М.П. Чумаков, А.А. Смородинцев и др.

Этиология полиомиелита. Возбудитель (poliovirus hominis) относится к семейству пикорнавирусов, к группе энтеровирусов (кишечным вирусам), куда входят также Коксаки- и ECHO-вирусы и существует в виде 3 независимых серотипов (I – вирус Брунгильда, II – вирус Лансинг и III – вирус Леон). Они различаются между собой по антигенной структуре и некоторым другим биологическим признакам. Все три серотипа имеют общий комплементсвязывающий антиген. Их дифференциация производится в реакции нейтрализации. Наиболее часто встречается 1 тип. Размеры вируса – 27–30 нм, содержит одноцепочечную РНК позитивной полярности (ss(+)RNA). Капсид вириона построен по икосаэдрическому типу симметрии и состоит из 60 субъединиц [124, 126].

Вирусы полиомиелита хорошо репродуцируются с выраженным цитопатогенным действием ЦПД в первичных и перевиваемых культурах разного происхождения (фибробласты человека, клетки HeLa и др.). Адсорбция полиовирусов происходит преимущественно на липопротеиновых рецепторах клетки, в которую они проникают путем виропексиса, – вирус захватывается клеточной мембраной, которая впячивается внутрь, образуя микровакуоль. После освобождения вириона от капсида образуется репликативная форма РНК, которая является матрицей для синтеза мРНК и фонда вирионных РНК.

Репродукция полиовируса происходит в цитоплазме чувствительных клеток [124].

Вначале синтезируется единый гигантский полипептид, который разрезается протеолитическими ферментами на несколько фрагментов. Одни из них представляют собой капсомеры, из которых строится капсид, другие – внутренние белки, третьи – вирионные ферменты (РНКтранскриптаза и протеаза). Затем происходит формирование нескольких сотен вирионов в каждой инфицированной клетке, которые освобождаются после ее лизиса.

Вирус устойчив во внешней среде, хорошо переносит замораживание, разрушается при ультрафиолетовом облучении и в дезинфицирующих средствах – хлорамине, хлорной извести, калия перманганате, формалине. Длительно сохраняется в молоке и молочных продуктах (до 3 мес.), в воде (до 4 мес.), в каловых массах (до 6 мес.). К антибиотикам нечувствителен [122].

Патогенез полиомиелита. Входными воротами инфекции является слизистая оболочка полости рта, носоглотки или кишечника, что зависит от механизма передачи. Первичная репродукция вируса осуществляется в эпителиальных клетках слизистой оболочки ротовой полости, глотки и кишечника, а также в лимфатических узлах глоточного кольца и тонкой кишки (пейеровых бляшках). Из лимфатических узлов вирус полиомиелита проникает в кровь и гематогенным путем в ЦНС, далее распространяется по аксонам периферических нервов и двигательным волокнам в передние рога спинного мозга либо в ядра черепных нервов, деструкция которых ведет к развитию параличей. Кроме поражения ЦНС в некоторых случаях развивается миокардит. Проникновение вируса в нервную систему происходит не более чем в 1% случаев – во всех остальных случаях развиваются непаралитические формы болезни, либо формируется вирусоносительство [121, 123].

Первичная репродукция вирусов происходит в лимфатических узлах глоточного кольца и тонкой кишки. Это обусловливает обильное выделение вирусов из носоглотки и с фекалиями еще до появления клинических симптомов заболевания. Из лимфатической системы вирусы проникают в кровь (вирусемия), а затем в ЦНС, где они избирательно поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны), в результате чего развиваются дистрофические и некротические изменения, что обусловливает развитие двигатель-

ных нарушений – парезов и параличей. С меньшим постоянством и менее выраженным изменениям подвергаются клетки мозгового ствола, подкорковых ядер мозжечка и еще в меньшей степени – клетки двигательных областей коры головного мозга и задних рогов спинного мозга. Часто отмечается гиперемия и клеточная инфильтрация мягкой мозговой оболочки. После окончания острых явлений погибшие клетки замещаются глиозной тканью с исходом в рубцевание. Размеры спинного мозга (особенно передних рогов) уменьшаются: при одностороннем поражении отмечается асимметрия. В мышцах, иннервация которых пострадала, развивается атрофия. Изменения внутренних органов незначительные – в первую неделю отмечается картина интерстициального миокардита. Перенесенное заболевание оставляет после себя стойкий, типоспецифический иммунитет [121].

В случае накопления в крови вируснейтрализующих антител, блокирующих проникновение вируса в ЦНС, изменений в деятельности головного мозга и периферической нервной системы не наблюдается.

Эпидемиология полиомиелита. Вирус полиомиелита встречается практически повсеместно во всех районах земного шара регистрируются спорадические случаи. До применения профилактических прививок (активной иммунизации населения) против полиомиелита заболеваемость принимала характер эпидемических вспышек. Регистрировались сезонные подъемы заболеваемости в летне-осенний период, типичные для кишечных инфекций. В тропических странах случаи полиомиелита отмечались в течение всего года.

С конца 50-х гг. XX в. массовое применение вакцинации способствовало повсеместному снижению заболеваемости, существенному уменьшению циркуляции диких штаммов вируса, и в настоящее время на земном шаре регистрируются лишь единичные случаи полиомиелита [127].

С 1988 г. число случаев заболевания полиомиелитом уменьшилось с 350 тыс. случаев более чем в 125 эндемичных странах до 74 случаев, зарегистрированных в 2015 г. (более чем на 99 %).

Из 3 штаммов дикого полиовируса (тип 1, тип 2 и тип 3) дикий полиовирус 2 типа был ликвидирован в 1999 г., а число заболевших от дикого полиовируса третьего типа сократилось до самого низкого в истории уровня.

Источник инфекции – человек (больной в остром периоде, переносящий заражение бессимптомно при стертых, атипичных,

абортивных формах болезни или вирусоноситель). Возбудитель выделяется из слизистой оболочки носоглотки через рот (несколько суток), а затем с испражнениями (несколько недель, а иногда и месяцев). Вирус выделяется с фекалиями в первые 2 нед. болезни, фекальное носительство может продолжаться до 3–5 мес. Из носоглотки вирус выделяется в первые 3–7 сут.

Заражение может произойти воздушно-капельным путем, но чаще при попадании в рот активного вируса (через загрязненные руки, воду, пищу). Механическим переносчиком вируса могут быть мухи.

Восприимчивость к инфекции невелика – 0,2–1%. Заболеваемость полиомиелитом преобладает в летне-осенние месяцы. Чаще болеют дети от 6 мес. до 5 лет. Большинство заболеваний связано с вирусом типа I. В одном из 200 случаев инфицирования развивается необратимый паралич (обычно ног). 5–10% из числа таких парализованных людей умирают из-за наступающего паралича дыхательных мышц.

После перенесения заболевания формируется пожизненный гуморальный иммунитет к соответствующему серотипу вируса. Протективными свойствами обладают вируснейтрализующие антитела, которые начинают синтезироваться еще до появления параличей. Однако их максимальные титры (1:2048 и более) регистрируются через 12 мес. и обнаруживаются в течение многих лет. Это имеет практическое значение для ретроспективной диагностики полиомиелита. Пассивный иммунитет, приобретенный после рождения, сохраняется в течение первых 45 нед. жизни ребенка.

Клиника полиомиелита. Инкубационный период (период до появления клинических признаков заболевания) длится от 7 до 14 сут. Течение болезни варьирует от очень легких стертых форм до тяжелых.

Начальная стадия заболевания – препаралитическая – характеризуется острым началом, повышением температуры, катаральными явлениями и расстройствами желудочно-кишечного тракта. Со стороны нервной системы возможны – головная боль, рвота, вялость, малоподвижность, повышенная утомляемость, сонливость или бессонница, подергивания мышц, дрожание, судороги, симптомы раздражения корешков и мозговых оболочек – боли в позвоночнике, конечностях. Длится такое состояние до 5 дней. В лучшем случае

(если была проведена вакцинация) заболевание не переходит в следующую стадию и больной выздоравливает.

Следующая стадия – паралитическая – температура падает, боли в мышцах проходят, появляются парезы и параличи. Чаще поражаются нижние конечности, дельтовидная мышца, реже мышцы туловища, шеи, брюшного пресса, дыхательная мускулатура. При стволовой форме поражаются мышцы лица, языка, глотки, гортани. Параличи несимметричные, вялые. Тонус мышц снижен, сухожильные рефлексы снижены, через 1–2 нед. развиваются мышечные атрофии, вывихи в суставах.

Восстановительная стадия длится 4–6 мес., затем темп восстановления уменьшается – остаются мышечные атрофии, контрактуры.

Остаточные явления – резидуальная стадия – это стадия стойких вялых параличей, атрофий, контрактур, деформаций и укорочений конечностей, искривлений позвоночника.

Различают паралитический полиомиелит – спинальный, бульбарный, понтинный, энцефалитический, смешанный и непаралитический – безсимптомный, висцеральный, менингеальный.

Оставшиеся деформации позвоночника, конечностей могут стать причиной инвалидности на всю жизнь.

Абортивная форма протекает с общими неспецифическими симптомами (катаральные явления, желудочно-кишечные расстройства, общая слабость, повышение температуры тела и т. п.); эти случаи наиболее опасны в эпидемиологическом отношении.

Менингеальная форма проявляется в виде серозного менингита.

При наиболее частой из паралитических форм полиомиелита – спинальной – после общеинфекционных симптомов появляются параличи мышечных групп, иннервируемых двигательными клетками спинного мозга; на ногах чаще всего поражаются: четырехглавая мышца, приводящие мышцы, сгибатели и разгибатели стопы; на руках: дельтовидная, трехглавая и супинаторы предплечья. Особенно опасен паралич диафрагмы, приводящий к тяжелому нарушению дыхания.

Бульбарная форма обусловлена поражением различных отделов продолговатого мозга, а понтинная – поражением ядра лицевого нерва.

При непаралитических формах заболевание обычно заканчивается полным выздоровлением, при паралитических формах в некоторых случаях функции пораженных мышц восстанавливаются

не полностью, дефект сохраняется длительно, иногда пожизненно. Наиболее тяжелые случаи, особенно с поражением дыхательных центров продолговатого мозга, могут привести к летальному исходу. Диагноз полиомиелит ставят на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных [26, 121].

Смертность при эпидемиях полиомиелита составляет 5–25% в основном от расстройств дыхания при параличе дыхательной мускулатуры.

Диагностика полиомиелита. Диагностически значимые симптомы – острое лихорадочное начало, быстрое развитие вялых параличей, асимметрия параличей, с большим поражением проксимальных отделов. Для подтверждения диагноза делается люмбальная пункция, лабораторная диагностика – серологическая и вирусологическая.

Исследуются парные сыворотки крови, собранные с интервалом 3–4 недели. Применяется «цветная» проба – основанная на способности индикатора (феноловый красный) менять цвет в измененной pH среды клеточной культуры, зараженной вирусом полиомиелита.

Таким образом, из представленной в главе характеристики инфекционных болезней видно, что они отличаются друг от друга по контагиозности, механизмам передачи и тяжести клинического течения. Их развитие обусловливает 3 звена эпидемического процесса – источник инфекции, пути передачи и восприимчивый организм. Эти звенья тесно связаны между собой и поэтому активное влияние на любое из них мероприятиями противоэпидемической защиты может давать позитивные результаты.

Поэтому в практической медицине важно определить главное звено в эпидемиологии того или иного инфекционного заболевания и выбрать для борьбы с ним наиболее действенные силы и средства противоэпидемической защиты.

Важным и во многом определяющим фактором в развитии эпидемического процесса является уровень защитных сил восприимчивого организма – иммунитет.

В то же время известно, что самым эффективным способом воздействия на иммунную систему организма является специфическая вакцинопрофилактика, являющаяся самым мощным средством борьбы с инфекционной патологией.

Результативность вакцинопрофилактики особенно очевидна в отношении инфекций с воздушно-капельным механизмом переда-

чи. Нередко она выступает в качестве единственного способа предупреждения распространения заболеваний, в том числе антропонозов с другими путями передачи. Отсюда очевидно, что чем выше риск заражения человека, тем более целесообразно использование вакцинопрофилактики.

Литература

1. *Song, J.* A mouse model for the human pathogen Salmonella typhi / J. Song, T. Willinger, A. Rongvaux // Cell Host Microbe. – 2010. – 8(4). – P. 369–376.

2. *Тимченко, В.Н.* Инфекционные болезни у детей / В.Н. Тимченко, Л.В. Быстрякова. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 285–296.

3. *Шувалова, Е.П.* Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2005. – С. 70–88.

4. *Казанцев, А.П.* Справочник по инфекционным болезням. 4-е изд. / А.П. Казанцев, В.С. Матковский. – Кишинев: Картя Молдовеняска, 1988. – 320 с.

5. A mouse model for the human pathogen Salmonella typhi / J. Song [et al.] // Cell Host Microbe. – 2010. – Vol. 8. – № 4. – P. 369–376.

6. *Crump, J.A.* The global burden of typhoid fever / J.A. Crump, S.P. Luby, E.D. Mintz // Bull World Health Organ. – 2004 – 82. – P. 346–353.

7. *Ющук, Н.Д.* Инфекционные болезни / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – М.: Медицина, 2003. – С. 64–73.

8. *Маджидов, В.М.* Брюшной тиф и паратифы А и В. – Ташкент: Изд-во Ибн Сины, 1991. – 173 с.

9. *Постовит, В.А.* Брюшной тиф и паратифы А и В. – Л.: Медицина, 1988. – 240 с.

10. *Ахмедов, Д.Р.* Брюшной тиф: клинико-лабораторные проявления, течение и исходы в современных условиях / Д.Р. Ахмедов, С.А. Пашаева, С.А. Магомедова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2012. – № 1. – С. 39–43.

11. *Postovit, V.A.* Bryushnoy tif, paratify A i B. – L.: AGMA, 1998. – 355 s.

12. Руководство по эпидемиологии Т.1 / под ред. В.И. Покровского. – Л.: Медицина, 1993. – 464 с.

13. *Черкасский, Б.Л.* Руководство по общей эпидемиологии. – М.: Медицина, 2001. – 560 с.

14. *Byrne, J.P.* Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues. – ABC-CLIO, 2008. – P. 175–176.

15. *Ющук, Н.Д.* Инфекционные болезни / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – М.: Медицина, 2003. – С. 64–73.

16. Руководство по инфекционным болезням // под ред. проф. Ю.В. Лобзина и А.П. Казанцева. – СПб.: ТИТ «Комета», 1996. – 720 с.

17. Руководящие принципы по борьбе с шигеллезами. Всемирная организация здравоохранения, 2005.

18. *Сегал, А.Е.* Дизентерия: Популярный очерк. – М.: Медгиз, 1939. – 20 с.

19. *Елкин, И.И.* Дизентерия: Эпидемиология и профилактика // И.И. Елкин, О.А. Крашенинников. – М.: Медицина, 1975. – 192 с.

20. *Лернер, П.М.* Научные обоснования резкого снижения заболеваемости дизентерией. Опыт борьбы с ней в городах и сельской местности // Записки Эпидемиолога. – Израиль, 2010. – 139 с.

21. *Акимкин, В.Г.* Современное состояние проблемы шигеллезов в войсках // Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330. – № 1. – С. 14–19.

22. *Апарин, П.Г.* Заболеваемость шигеллезами в РФ в 2012–2013 гг. и вакцинопрофилактика дизентерии Зонне на территориях, пострадавших от наводнения / П.Г. Апарин, А.Н. Каир, В.П. Клиндухов и др.// Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2014. – № 24 (24). – С. 84–87.

23. Дизентерия. Распространенность дизентерии. Источник: [электронный ресурс]. URL:http://medicalplanet. su/623. html MedicalPlanet. (Дата обращения: 13.09.2015 г.)

24. *Гурьянов, М.Х.* Инфекционные болезни // М.Х. Гурьянов, А.Д. Царегородцев, Ю.В. Лобзин. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 346 с.

25. Руководство по воздушно-капельным инфекциям / под ред. И.К. Мусабаева. –Ташкент: Медицина, 1982. – 683 с.

26. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. 3-е изд. перераб. и доп. – СПб.: Издательство «Фолиант», 2003.

27. *Ющук, Н.Д.* Дифтерия: клиническое течение, диагностика и лечение / Н.Д. Ющук, М.Т. Кулагина // РМЖ. – 1997. – № 4. – С. 1.

28. *Ляшенко, А.И.* Некоторые особенности клиники и эпидемиологии дифтерии в организованных коллективах взрослых / А.И. Ляшенко, В.П. Жданов, А.С. Мясников // Военно-медицинский журнал. – 1987. – № 9. – С. 38–41.

29. *Фаворова, Л.А.* Дифтерия / Л.А. Фаворова, Н.В. Астафьева, М.П. Корженкова и др. – М.: Медицина,1988. – 208 с.

30. *Adams, W.C.* Decline of childhood Haemophilus influenze type b (Hib) disease in the Hib vaccine era // JAMA. – 1993. – № 2. – P. 221–226.

31. *Королева, И.С.* Эпидемиологические особенности носительства Haemophilus influenzae типа b. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 15–19.

32. *Bijlmer, H.A.* Worldwide epidemiology of Haemophilus influenzae meningitis industrialized versus non-industrialized countries // Vaccine. – 1991. – Vol. 9. – S. 5–S. 9.

33. *Clements, D.A.* Cost of treatment and prevention of Haemophilus influenzae type b disease // Pharmacoeconomics. – 1994. – 6 (5). – P. 442–452.

34. *Booy, R.* Antibody persistence after accelerated immunization against Haemophilus influenzae type b // BMJ. – 1993. – 306 p.

35. *Черкасский, Б.Л.* Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочник эпидемиолога. – М.: Медицинская газета, 1994. – 617 с.

36. *Беляков, В.Д.* Эпидемиология / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. – М.: Медицина, 1989. – 415 с.

37. *Матковский, В.С.* Инфекционные болезни. Учебник / В.С. Матковский, А.П. Казанцев – Л.: ВМА им. С.М. Кирова, 1977. – 399 с.

38. *Crump, J.A.* The global burden of typhoid fever / J.A. Crump, S.P. Luby, E.D. Mintz // Bull World Health Organ. – 2004. – Vol. 82. – P. 346–353.

39. *Дранкин, Д.И.* Менингококковая инфекция / Д.И. Дранкин, Н.Р. Иванов, М.В. Гордлевская. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1975. – 344 с.

40. *Учайкин, В.Ф.* Инфекционные болезни у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 688 с.

41. *Лобзин, Ю.В.* Менингококковая инфекция // Избранные лекции. Тропические инфекционные болезни в экстремальных условиях. Вып. 5. – СПб., 1992. – С. 55–65.

42. ВОЗ. Менингококковый менингит. Информационный бюллетень № 141. Февраль 2015 [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/ru/. (дата обращения: 13.09.2015 г.).

43. *Гречуха, Т.А.* Особо опасные инфекции: менингококковая инфекция и способы ее профилактики / Т.А. Гречуха, М.Г. Галицкая // Практика педиатра. – 2012. – № 6. – С. 5–9.

44. Meningococcal meningitis / WHO, Fact sheet № 141, Updated February 2015. [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141. (дата обращения: 09.09.2015).

45. *Chi-Jen, L.* Memorandum: summary for basis of approval. Meningococcal Polysaccharide Vaccine, groups A, C, Y and W135 combined, Reference No. 81–105. November 13, 1981. MKT 18795 (Department of Health & Human Services (DHHS). Connaught Laboratories, Inc., Data on file).

46. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – С. 38.

47. *Сергиев, В.П.* Инфекционные болезни на рубеже веков: осознание биологической угрозы / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов; отв. ред. В.Л. Шульц; Центр исследования проблем биобезопасности РАН. – М.: Наука, 2006. – 572 с.

48. *Кречикова, О.И.* Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам Streptococcus pneumoniae // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2. – № 1. – С. 88–98.

49. *Козлов, Р.С.* Антимикробная резистентность Streptococcus pneumoniae в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 267–277.

50. *Беляков, В.Д.* Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний / В.Д. Беляков, Т.А. Семененко, М.Х. Шрага. – М.: Медицина, 2001. – 264 с.

51. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126. – № 1. – P. 186–190.

52. Эпидемиология / под ред. Н.Н. Елкина. – М.: Медицина, 1979. – 424 с.

53. *Dezfoli S.* Combined Immunosuppression Impairs Immunogenicity to Tetanus and Pertussis Vaccination Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. S. Dezfoli, H.A. Horton, N. Thepyasuwan. – Inflamm Bowel Dis. – 2015. – 21 (8). 175–60. doi: 10.1097 // MIB.0000000000000448. [Электронный ресурс].

54. *Перельман, М.И.* Консультант врача. Фтизиатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 57–65.

55. *Арутюнов, А.И.* Справочник по клинической хирургии / А.И. Арутюнов, Н.Я. Васин и В.Л. Анзимиров. – М.: Медицина, 1967. – 520 с.

56. Руководство по зоонозам / под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1983. – 320 с.

57. World Health Organization. The Stop TB Strategy, case reports, treatment outcomes and estimates of TB burden // Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. – 2009. – P. 187–300.

58. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения. http://vestnik.mednet.ru+(12.11.2013).

59. *Gudzera, O.I.* Discovery of potent anti-tuberculosis agents targeting leucyl-tRNA synthetase / O.I. Gudzera, A.G. Golub, V.G. Bdzhola. – Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016. – P. 1023–1031.

60. *Gudzera, O.I.* Identification of Mycobacterium tuberculosis leucyl-tRNA synthetase (LeuRS) inhibitors / O.I. Gudzera, A.G. Golub, V.G. Bdzhola // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2016. – P. 201–207.

61. *Reidl, J.* Vibrio cholerae and cholera: out of the water and into the host. // FEMS Microbiol. – 2009. – Rev. 26. – P. 125–141.

62. *Михель, Д.В.* Становление медицинской микробиологии в России и проблема холеры (1885–1910 гг.) // Известия Саратовского университета. – 2009. – Т. 9. – Вып. 2. – С. 7–16.

63. *Krishna, B.V.* Fluoroquinolone-resistant Vibrio cholerae isolated during a cholera outbreak in India / B.V. Krishna, A.B. Patil, M.R. Chandrasekhar // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2006. – 100 (3). – P. 224–226.

64. *Sack, D.A.* Getting serious about cholera / D.A. Sack, R.B. Sack, C.L. Chaigni // N. Engl. J. Med. – 2006. – 355. – P. 649–651.

65. *Коробкова, Е.И.* Микробиология и эпидемиология холеры. 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Медгиз, 1959. – 304 с.

66. *Михель, Д.В.* Общественное здоровье и холерный вибрион: Российская империя, медицина и бактериология начала XX в. перед угрозой холеры // Известия Саратовского университета. – 2008. – Т. 8. – Вып. 2. – С. 64–74.

67. *Sack, D.A.* Cholera / D.A. Sack, R.B. Sack, G.B. Nair. – Lancet, 2004. – P. 223–233.

68. *Ryan, K.J.* Sherris Medical Microbiology / K.J. Ryan, C.G. Ray. – Mc Graw Hill, 2004. – P. 541–554.

69. *Connor, B.A.* Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler // Am. J. Med. – 2005. – 118 Suppl 10A. – S. 58–62.

70. *Steffen, R.* Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. // Am. J. Med. – 2005. – 118 Suppl 10A. – S. 46–49.

71. *Costa-Mattioli, M.* Di Napoli A, Ferré V. Genetic variability of hepatitis A virus / M. Costa-Mattioli, A. Di Napoli, V. Ferré // J. Gen. Virol. – 2003. – 84. – P. 3191–3201.

72. *Cristina, J.* Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus / J. Cristina, M. Costa-Mattioli // Virus Res. – 2007. – 127 (2). – P. 151–157.

73. ВОЗ. Гепатит А. Версия для печати. Июнь 2014 г [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/hepa-final.pdf?ua=1. (дата обращения: 13.09.2015 г.).

74. ВОЗ. Гепатит А. Информационный бюллетень № 328. Июль 2015 г. [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/. (дата обращения: 13.09.2015 г.).

75. ВОЗ. Гепатит Е. Информационный бюллетень № 280 Июль 2015 г. [электронный ресурс]. URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/ (дата обращения: 09.09.2015 г.).

76. *Brundage, S.C.* Hepatitis A / S.C. Brundage, A.N. Fitzpatrick // American Family Physician. – 2006. – 73 (12). – P. 2162–2168.

77. *Schiff, E.R.* Atypical clinical manifestations of hepatitis A. // Vaccine. 1992. – 10 Suppl 1. – S. 18–20.

78. *Stapleton, J.T.* Host immune response to hepatitis A virus // J. Infect. Dis. – 1995. – 171 Suppl 1. – S. 9–14.

79. *Keeffe, E.B.* Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases // Transactions of the American Clinical and Climatological Association. – 2006. – 117. – P. 227–237.

80. *Bryan J.P.* Randomized controlled trial of concurrent hepatitis A and B vaccination / J.P. Bryan, P. Mc Cardle, J.E. South-Paul // Mil Med. – 2001. – 166(2). – P. 95–101.

81. *Жданов, В.М.* Человек и вирусы. – М.: Знание, 1984. – С. 44–55.

82. *Gubareva L.V, Kaiser L, Hayden F.G.* Influenza virus neuraminidase inhibitors / L.V. Gubareva, L. Kaiser, F.G. Hayden // Lancet. – 2000. – 355(9206). – P. 827–835.

83. *Muthuri, S.G. Myles P.R., Venkatesan S.* Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009–2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. / S.G. Muthuri, P.R. Myles, S. Venkatesan // J. Infect Dis. – 2013. – 207(4). – P. 553–563.

84. *Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M.* Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza / F.G. Hayden, R.L. Atmar, M. Schilling // N. Engl. J. Med. – 1999. – 341(18). – P. 1336–1343.

85. *Jefferson, T.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children / T. Jefferson, M.A. Jones, P. Doshi P. – Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – P. 39–65.

86. *Treanor, J.J.* Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group / J.J. Treanor, F.G. Hayden, P.S. Vrooman // JAMA. – 2000. – 283 (8). – P. 1016–102.

87. *Watanabe, A.* Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: A double-blind, randomized, noninferiority clinical trial / A. Watanabe, S.C. Chang, M.J. Kim // Clin Infect Dis. – 2010. – 51 (10). – P. 1167–1175.

88. *Stephenson, I.* (1999). Chemotherapeutic control of influenza // J. Antimicrob Chemother. – 1999. – 44 (1). – P. 6–10.

89. *Белов, А.Б.* Пандемия гриппа 2009–2010 гг. и ее проявления среди населения и в войсках (на флоте) // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооруженных Сил Российской Федерации: труды Третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных Сил (Санкт-Петербург, 8–10 декабря 2010 года). – СПб., 2010. – С. 78–80.

90. *Белов, А.Б.* Эпидемиологическое обоснование зооантропонозной гипотезы резервации вирусов гриппа и генеза возникновения пандемий // Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека: труды юбилейной Всероссийской научной конференции, посвященной 75-летию кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова и 90-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова / под ред. П.И. Огаркова (Санкт-Петербург, 19–20.04. 2012 г.). – СПб., 2012. – С. 61–62.

91. *Грачева, Н.М.* Клинические аспекты ротавирусной инфекции / Н.М. Грачева, А.А. Аваков, Т.А. Блохина // Лечащий врач. – 1998. – № 3. – С. 1560–1575.

92. *Ферьева, Е.Е.* Ротавирусная инфекция // Consilium Provisorum. – 2007. – Т. 5. – № 1. – С. 34–45.

93. *Bishop R.F.* Natural history of human rotavirus infection // Arch. Virol. Suppl. – 1996. – 12. – P. 119–128.

94. *Gregorini, L.* The alpha-1 adrenergic blocking agent urapidil counteracts postrotational atherectomy «elastic recoil» where nitrates have failed // The American journal of cardiology. – 1997. – 79 (8). – P. 1100–1113.

95. *Velázquez, F.R.* Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections / F.R. Velázquez, D.O. Matson, J.J. Calva // N. Engl. J. Med. – 1996. – 335 (14). – P. 1022–1038.

96. *Arya, S.C.* Rotaviral infection and intestinal lactase level // J. Infect. Dis. – 1984. – 150 (5). – P. 10–51.

97. *Ramig, R.F.* Systemic rotavirus infection // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2007. – 5 (4). – P. 591–612.

98. *Bernstein, D.I.* Rotavirus overview // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2009. – 28 (3 Suppl). – S. 50–63.

99. *O'Ryan, M.* Rotarix (RIX4414): an oral human rotavirus vaccine // Expert review of vaccines. – 2007. – 6 (1). – P. 11–19.

100. *Dennehy, P.H.* Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000. – 19 (10 Suppl). – S.103–115.

101. *Weycker D.* Public health impact of accelerated immunization against rotavirus infection among children aged less than 6 months in the United States / D. Weycker, M.A. Atwood, B. Standaert // Hum Vaccin Immunother. – 2014. – 10(7). – P. 2032–2038.

102. *Доброхотова, А.И.* Корь и борьба с ней. – М.: Медгиз, 1959. – 160 с.

103. *Moss, W.J.* Measles / W.J. Moss, D.E. Griffin // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 153–163.

104. *Starko, K.M.* Reye's syndrome and salicylate use / K.M. Starko, C.G. Ray., L.B. Dominguez // Pediatrics. – 1980. – Vol. 66. – P. 859–864.

105. *Casteels-Van Daele, M.* Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders / M. Casteels-Van Daele, C. Van Geet, C. Wouters // European journal of pediatrics. – 2000. – Vol. 159. – P. 641–648.

106. Всемирная организация здравоохранения: Корь. Информационный бюллетень № 286, Март 2016 г.

107. *Schrör, K.* Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence // Paediatric drugs. – 2007. – Vol. 9. – P. 195–204.

108. *Fölster-Holst, R.* Synthetic tannins in dermatology-a therapeutic option in a variety of pediatric dermatoses / R. Fölster-Holst., E. Latussek // Pediatric dermatology. – 2007. – Vol. 24. – P. 296–301.

109. *Анджапаридзе, О.Г.* Краснуха / О.Г. Анджапаридзе, Г.П. Червонский. – М.: Медицина, 1975. – 102 с.

110. *Künzer, W.* Behandlung der Varizellen mit einem synthetischen Gerbstoff / W. Künzer, G. Nikulla // Kinderarzt. – 1987. – 18. – P. 1592–1595.

111. *Farlow, A.* Childhood immunisation against varicella zoster virus // BMJ. – 2008. – 337. – P. 1164–1173.

112. *Вернцер, В.Н.* Ветряная оспа. – М.: Медицина, 1963. – 174 с.

113. *Михель Д.В.* Оспа в контексте истории // Логос. – 2007. – № 6 (63). – С. 17–40.

114. *Хендерсон, Д.А.* Победа всего человечества // Здоровье мира. – 1980. – Май. – С. 3–5.

115. *Казанцев, А.П.* Справочник по инфекционным болезням / А.П. Казанцев, В.С. Матковский. – М.: Медицина, 1985. – 320 с.

116. *Жуковский, А.М.* Успехи советской медицинской вирусологии // Вопросы вирусологии. – 1977. – № 5. – С. 517–528.

117. *Жданов, В.М.* Человек и вирусы // Наука и человечество. – М.: Знание, 1984. – С. 187.

118. *Маренникова, С.С.* Патогенные для человека ортопоксвирусы / С.С. Маренникова, С.Н. Щелкунов. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 1998. – 386 с.

119. *Hviid, A.* Mumps / A. Hviid, S. Rubin, K. Mühlemann // The Lance. – 2008. – 371. – P. 932–944.

120. *Казанцев, А.П.* Эпидемический паротит. – Л.: Медицина, 1988. – 176 с.

121. *Мари, Д.* Инфекционные болезни у детей. – М.: Практика, 2006. – 928 с.

122. *Чумаков, М.П.* Полиомиелит – детский спинномозговой паралич / М.П. Чумаков, И.М. Присман, Т.О. Зацепив. – М., 1953. – 312 с.

123. *Нисевич, Н.И.* Инфекционные болезни у детей / В.Н. Тимченко, В.Ф. Учайкин. – М.: Медицина, 1990. – 624 с.

124. Genome-based phylogeny of poxvirus / Xing K. et al. // Intervirology. – 2006. – Vol. 49. – № 4. – P. 207–214.

125. *Жданов, М.П.* Укрощение строптивых: рассказы о вирусах и вирусологии / В.М. Жданов, Ф.И. Ерпшов. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.

126. *Cello, J.* Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template / J. Cello., A.V. Paul., E. Wimmer // Science (New York, N.Y.). – 2002. – Vol. 297. – P. 1016–1018.

127. *Сейбиль, В.Б.* Всемирная организация здравоохранения и проблема ликвидации инфекционных заболеваний в мире / В.Б. Сейбиль, Л.П. Малышкина // Вопросы вирусологии. – Т. 50 – № 3. – С. 35–57.

РЕСПУБЛИКА БАШКОРТОСТАН ЭНЦИКЛОПЕДИЯ БАШКИРСКАЯ

Глава 2

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ВОЗБУДИТЕЛЯХ ЗООНОЗОВ (ЗООАНТРАПОНОЗОВ)

В группу зоонозных (зооантропонозных) инфекций включены возбудители болезней, резервуаром которых являются животные, но к которым восприимчив человек.

По токсономическому фактору в нашей работе они подразделены на бактериальные, риккетсиозные и вирусные инфекции.

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

2.1. Бактериальные и риккетсиозные инфекции

В группе управляемых бактериальных и риккетсиозных зооантропонозных инфекций нами рассмотрены: ботулизм, бруцеллез, лептоспироз, лихорадка Ку, столбняк, туляремия, чума и сибирская язва.

2.1.1. Ботулизм

Ботулизм – (синонимы: ихтиизм, аллантиизм; аллантиазис (от гр. allantiksa колбаса), ихтиозизм (от гр. ichtis – рыба); botulism, allantiasis, sausage-poisoning – англ.; botulisme, allantiasis – франц.; Botulismus Wurst-Vergiftung, Fleischvergtftung – нем.) – острая инфекционная болезнь, обусловленная поражением токсинами бактерий ботулизма нервной системы, преимущественно продолговатого и спинного мозга, характеризующаяся парезами и параличами поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, иногда в сочетании с офтальмоплегическим и бульбарным синдромами.

Предполагается, что ботулизмом люди болеют на протяжении всего периода существования человечества. Так, византийский император Лев VI запретил употребление в пищу кровяной колбасы из-за опасных для жизни последствий [1]. Однако документально забо-

левание было зафиксировано только в 1793 г., когда в Вюртемберге (Германия) заболели 13 человек, употреблявших в пищу кровяную колбасу, 6 из которых умерли. Название ботулизм – от лат. botulinus, т.е. колбаса. Отсюда болезнь и получила свое название [2, 3].

Позднее, на основании наблюдений в 1817–1822 гг., Ю. Кернер сделал первое клинико-эпидемиологическое описание заболевания. Синдром, вызываемый ботулотоксином, упоминался в XIX в. как болезнь Ю. Кернера. В изданной монографии 1822 г. он описал симптомы ботулизма (недомогание, рвота, диарея и др.), а также предположил, что небольшие дозы ботулинического токсина (БТ) могут быть полезны в лечении гиперкинезов [4]. В России эта болезнь неоднократно описывалась в XIX в. под названием «ихтиизм» и связывалась с употреблением соленой и копченой рыбы, а первое детальное исследование в России сделал Э.Ф. Зенгбуш [5].

В конце XIX в. в Бельгии 34 музыканта, готовившиеся играть на похоронах, съели сырую ветчину домашнего приготовления. В течение суток у большинства музыкантов начали проявляться симптомы ботулизма. В результате 3 человека погибли, а еще 10 находились в больнице в течение недели в тяжелом состоянии. Из остатков ветчины и из селезенки пострадавших бактериолог Э. Ван-Эрменгем выделил возбудителя и назвал его Bacillus botulinus. Также он установил, что ботулизм вызывает водорастворимый токсин, который образуется не в организме больного, а в толще ветчины. В это же время была создана первая иммунная сыворотка для лечения ботулизма. Исследователь Алан Скотт в 1973 г. провел первые испытания ботулотоксина на животных по снижению активности гиперкинетических мышц, а затем, в 1978 г., под его руководством начались испытания возбудителя на людях, по одобренному протоколу FDA [6].

Этиология ботулизма. Возбудители ботулизма – Clostridium botulinum предсталяют собой анаэробные подвижные грамотрицательные палочки. Род Clostridium относится к группе Firmicute, которая делится на анаэробные Clostridia, облигатные или факультативные аэробы Bacilli, и Mollicutes – бактерии, не имеющие клеточной стенки вообще (среди них самый известный род – Mycoplasma). Насчитывается не менее 83 видов Clostridia.

Клостридии, возбудители ботулизма, – строгие анаэробные спорообразующие бактерии. На поверхности твердых питательных сред (кровяной агар, печеночный агар, желатина с глюкозой) они растут

почти при полном удалении кислорода; остаточное давление воздуха допустимо от 3 до 10 мм рт. ст.

Хорошо растет C. botulinum и на жидких средах (мясопептонный бульон с кусочками печени или мясного фарша или пептонного) бульона с кусками вареного куриного яйца. Оптимальные условия роста вегетативных форм – крайне низкое остаточное давление кислорода (0,40–1,33 кПа) и температурный режим в пределах 28–35 °С. В то же время прогревание при температуре 80 °С в течение 30 мин вызывает их гибель.

Возбудители ботулизма в окрашенных препаратах и в электронном микроскопе имеют вид палочек длиной от 4 до 8 мкм и шириной от 0,6 до 0,8 мкм с закругленными концами. Микробы имеют споры, располагающиеся субтерминально, редко центрально. Палочки со спорами имеют вид теннисных ракеток. Жгутики в количестве от 3 до 20 расположены по всему телу палочки.

В начале XX в. A. Tchitchkine предположил, что растворимым фактором, ответственным за развитие симптоматики ботулизма является нейротоксин [6]. Известно 8 иммунологически отличных типов (серотипов) ботулинических токсинов (A, B, $C_{1,2}$, D, E, F и G) [7]. Из них A, B, E, F вызывают ботулизм у людей, C_1 и D – у животных и водоплавающих птиц. В свою очередь тип A подразделяется на 5 субтипов (A_1 – A_5).

Ботулинические токсины (botulinum toxins) – бинарные нейротоксины, образуемые грамположительной анаэробной спорообразующей бактерией Clostridium botulinum и некоторыми ее близкородственными видами (Cl. butyricum, Cl. baratii, Cl. argentines).

Термин «токсин» в отношении рода Clostridia означает биологически активный белок, имеющий антигенную структуру, и его активность может быть специфически нейтрализована соответствующей антисывороткой [8]. Важно подчеркнуть, что токсины вырабатываются вегетативными формами. Генетически и фенотипически выделяют 4 группы клостридий. Однако их общей особенностью является синтез ботулинического токсина.

C. butyricum, C. baratii отдельные авторы относят к V и VI группам соответственно. Близкородственная бактерия C. tetani, продуцирующая столбнячный токсин, относится к отдельной консервативной кладке. Известен только один серотип столбнячного токсина [9].

Патогенез ботулизма. Естественно возникающий ботулизм (пищевой, раневой, новорожденных) обычно представляет собой токсико-инфекционный процесс [10, 11, 12, 13, 14]. При попадании в организм несмертельных порций токсина и ботулинического микроба происходит размножение последнего в организме, благодаря чему вырабатываются постоянно небольшие дозы токсина. В течение инкубационного периода, количество токсина накапливается, что приводит к развитию типичной клиники ботулизма. Основная масса токсина при попадании в пищеварительный тракт всасывается через слизистую оболочку желудка и тонкой кишки. Ферменты ЖКТ активируют БТ, превращая протоксин в активную токсическую форму.

Токсин проникает первоначально в лимфатические пути, затем в общий кровоток, разносится током крови по всему организму, причем титр в лимфе всегда превышает титр в плазме крови. При избыточном количестве БТ в крови он в первые минуты после введения сорбируется, кроме β- и γ- глобулинов, и другими фракциями глобулинов.

Присутствие токсинов в крови больных ботулизмом людей и животных доказано экспериментально [15]. Чаще всего он обнаруживается на 2–3 сут, а иногда даже на 6–8 сут после появления первых симптомов болезни, что указывает на образование токсина в организме. Циркуляция токсина в крови может продолжаться от 9 до 25 сут и более. Быстрое обсеменение организма бактериями ботулизма было установлено при заражении животных через рот большими дозами спор; при этом животные погибали от токсина, образовавшегося в организме. Введение через рот небольших доз спор животным вызывает у них бессимптомную инфекцию, сопровождающуюся иммунологическими изменениями тканей органов.

Токсическое действие ботулотоксинов вызвано нарушением нейромышечной передачи вследствие блокады выделения ацетилхолина в синапсах. Они являются наиболее сильнодействующими из известных биологических токсинов. Их средняя летальная доза при разных способах введения колеблется от 5 до 50 нг/кг. Ингаляционная доза ботулотоксина для человека, выраженная величиной Lct_{50}, оценивается как 0,02–0,1 мг х мин/м^3. По этому показателю ботулотоксин не менее чем в 750 раз токсичнее зарина и в 100 раз токсичнее вещества VX. Смерть от отравления БТ наступает в результате развития «бульбарного синдрома», паралича дыхательных мышц,

осложненных пневмонией и токсическим миокардитом. У людей наиболее высокая летальность наблюдается при отравлении токсинами типов А и Е [16].

На сегодняшний день патогенез ботулизма еще недостаточно изучен, существуют разногласия по вопросу действия токсина на центральную нервную систему, вегетативную нервную систему и другие структуры.

В то же время установлено, что ботулинический токсин прочно связывается нервными клетками. При этом поражаются и нервные окончания и мотонейроны передних рогов спинного мозга. Ботулотоксин избирательно воздействует на холинэргические отделы нервной системы, вследствие чего прекращается выделение ацетилхолина в синаптическую щель, а следовательно, нарушается нервно-мышечная передача возбуждений (парезы, параличи). Холинэстеразная активность в синапсах практически не изменяется. В первую очередь нарушается иннервация мышц, находящихся в состоянии постоянной и высокодифференцированной функциональной активности (глазодвигательный аппарат, мышцы глотки и гортани). Результатом поражения мотонейронов является также и угнетение функции основных дыхательных мышц вплоть до паралича.

При ботулизме поражаются все черепные нервы, кроме чувствительных, таких как обонятельный, зрительный, преддверно-улитковый нервы. Особой чувствительностью к ботулотоксину обладают мотонейроны спинного и продолговатого мозга, что проявляется развитием бульбарного и паралитического синдромов. Ботулотоксин блокирует освобождение ацетилхолина в холинергических синапсах, что обусловливает развитие периферических параличей. Холинэстеразная активность в синапсах практически не изменяется. Краткая характеристика клинических симптомов ботулизма и патогенетических механизмов представлены в табл. 2.1.

Воздействие ботулинических токсинов обратимо и со временем двигательная функция полностью восстанавливается. Угнетению холинэргических процессов предшествует повышение содержания катехоламинов. Вследствие нарушения вегетативной иннервации снижается секреция пищеварительных желез (выделение слюны, желудочного сока), развивается стойкий парез желудочно-кишечного тракта. Патогенное действие ботулинических токсинов в значительной степени усиливается при их повторном поступлении в кровь.

Таблица 2.1

Патогенез отдельных симптомов и синдромов при ботулизме

Симптомы	Патогенез
Нарушение дыхания (частое, поверхностное)	Парез мышц диафрагмы, брюшного пресса, межреберных мышц, гипоксия
Мышечная слабость, парезы, параличи	Нарушение передачи нервных импульсов, гипоксия, метаболические нарушения
Тахикардия, повышение артериального давления	Гипоксия, повышение активности симпатико-адреналовой системы (увеличение содержания катехоламинов)
Сухость во рту, нарушение глотания, гнусавость голоса, ограничение движения языка	Поражение ядер V, IX, XII черепных нервов
Нарушение конвергенции, птоз, диплопия	Поражение ядер III, IV черепных нервов
Широкие зрачки, нарушение зрения, аккомодация	Поражение n.m.ciliares
Амимия	Поражение лицевого нерва
Вздутие живота, запор	Угнетение функции блуждающего нерва, увеличение содержания катехоламинов
Рвота, одно- или двукратное послабление стула в начальный период	Местное действие ботулотоксина, действие другой флоры, содержащейся в продукте
Задержка мочеиспускания	Поражение вегетативной нервной системы, преобладание симпатической активности, снижение тонуса мочевого пузыря
Бледность кожи	Сужение капилляров кожи

Парезы или параличи межреберных мышц, диафрагмы приводят к острой вентиляционной дыхательной недостаточности с развитием гипоксии и респираторного ацидоза. Нарушению вентиляции легких способствует угнетение функции мышц глотки и гортани, скопление густой слизи в над- и подсвязочном пространстве, аспирация рвотных масс, пищи, воды. При ботулизме вследствие опосредованного или прямого действия токсина развиваются все разновидности гипоксии – гипоксическая, гистотоксическая, гемическая и циркуляторная. Гибель обычно наступает от вентиляционной дыхательной недостаточности и иногда от внезапной остановки сердца.

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ БАШКОРТОСТАНА

Токсинемия вызывает угнетение ферментов пентозофосфатного шунта, ингибирование клеточных Na+K+ насосов и обусловливает развитие гемической гипоксии. В конечном итоге она и определяет течение и исходы заболевания. При этом существенна и роль таких вторичных изменений, как аспирационные пневмонии, ателектазы. Из-за гипосаливации воспаляется слизистая оболочка ротоглотки, может развиваться гнойный паротит вследствие восходящей инфекции.

Ботулотоксин оказывает воздействие на парасимпатическую нервную систему, угнетая ее активность, что проявляется мидриазом, сухостью слизистых оболочек и запорами. Редко встречающийся длительный инкубационный период (до 10 сут) объясняют прорастанием спор возбудителя в ЖКТ с последующим выделением экзотоксина вегетативными формами. Кроме того, установлена возможность развития вегетативных форм из спор в гнойных очагах или «карманах» при ранениях (раневой ботулизм). Эти механизмы поддерживают концентрацию токсина в организме больного в течение длительного времени, что следует учитывать при проведении сывороточной терапии.

Нервная система не является единственной мишенью для ботулотоксинов. Установлено, что они способствуют резкому угнетению фагоцитарной активности лейкоцитов, нарушению метаболизма в эритроцитах, нарушениям трофики.

Вместе с содержащей ботулинический токсин пищей в организм больного попадают и возбудители ботулизма, а также в случае соответствующей контаминации пищевых продуктов и другие анаэробы (C1. perfringens, Cl. aedematiens) и их токсические субстанции. Воздействием последних объясняются возможные кратковременные лихорадка и синдром гастроэнтерита в начальном периоде болезни у некоторых больных. Развивающиеся в разгаре болезни парез и угнетение секреции пищеварительных желез ведут к застою пищи и химуса, условиям, близким к анаэробным. При этом вегетативные формы возбудителей ботулизма могут продуцировать токсин, дополнительные поступления которого в кровь оказывают потенцированный токсический эффект. Возможно с этим и связаны случаи внезапной смерти больных даже при легком и среднетяжелом течении ботулизма. Следовательно, при обычном способе заражения ботулизм является по сути токсикоинфекцией.

Естественно, что при этом ведущее значение в развитии болезни принадлежит токсину, поступающему с инфицированными продуктами в желудочно-кишечный тракт. Патогенез раневого ботулизма и ботулизма младенцев отличается тем, что заражение происходит спорами, которые прорастают в анаэробных условиях раны или вследствие особенностей флоры и ферментативной деятельности кишечника грудных детей в вегетативные формы, продуцирующие токсины. Поступление ботулотоксина в кровь дает типичную для ботулизма неврологическую картину заболевания. В таких случаях синдромы гастроэнтерита, общей инфекционной интоксикации отсутствуют. Пока что не изучены условия прорастания и продуцирования токсина в желудочно-кишечном тракте младенцев. Однако остается непреложным факт, что ботулизм как болезнь – следствие токсического поражения нервной системы, причем токсин, вероятно, действует как ферментный яд, что требует ничтожных его количеств для развития тяжелого отравления. Циркуляция ботулотоксина может продолжаться до 3 нед. Наблюдаются случаи выявления токсина в крови при отсутствии или стертой клинической картине заболевания. Патологоанатомические изменения при ботулизме неспецифичны. Обычно наблюдаются гиперемия и полнокровие внутренних органов, в том числе головного мозга и его оболочек. Выражены признаки нарушения микроциркуляции в головном мозге. Отмечаются умеренные деструктивные изменения нервных клеток всех уровней. Однако они не достигают такой степени, чтобы объяснить возникающие параличи. Довольно характерными для ботулизма являются дистрофические изменения в сосудистых стенках микроциркуляторного русла, множественные мелкие кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки, преимущественно желудочно-кишечного тракта, которые скорее всего обусловлены гипоксией.

Летальная доза для человека при пероральном применении составляет 30 нг, при ингаляционном около 0,80–0,90 мкг, а при внутривенном введении – от 0,09 до 0,15 мкг. Ботулотоксины абсолютно нейроспецифичны, они не реагируют с другими субстратами в пресинаптических моторных нейронах. Заражение пищи и аэрозольное применение – два наиболее значимых пути, по которым они рассматриваются как потенциальные агенты биотерроризма [36].

Эпидемиология ботулизма. Возбудители ботулизма обнаруживаются в почве, воде, траве, на листьях и плодах овощей, фруктов,

в кишечнике человека и животных, в пыли домашних помещений. Наиболее обсеменены Cl. botulinum илистая и черноземная почвы, особенно на территории приусадебных участков. В неблагоприятных условиях, во внешней среде вегетативные формы возбудителей ботулизма образуют споры. Они чрезвычайно устойчивы к различным физическим и химическим факторам, в частности, выдерживают кипячение в течение 4–5 ч, воздействие высоких концентраций различных дезинфицирующих средств, сохраняются в продуктах, содержащих до 18% поваренной соли. Интерес представляет феномен образования из вегетативных форм при недостаточном их прогревании так называемых «дремлющих спор», способных к прорастанию лишь через 6 мес. Споры устойчивы к замораживанию и высушиванию, к прямому ультрафиолетовому облучению. В анаэробных или близких к ним условиях возбудители ботулизма продуцируют специфический летальный нейротоксин, являющийся единственным, но исключительным по силе фактором патогенности.

Специально очищенный, доведенный до кристаллической формы, ботулотоксин может содержать миллионы летальных доз. Ботулинические токсины белковой природы в обычных условиях внешней среды сохраняются до 1 года, в консервированных продуктах – годами. Они устойчивы в кислой среде, не инактивируются ферментами пищеварительного тракта, а токсические свойства ботулотоксина Е под влиянием трипсина могут усиливаться в сотни раз. Ботулинические токсины выдерживают высокие концентрации (до 18%) поваренной соли, не разрушаются в продуктах, содержащих различные специи. Токсины сравнительно быстро инактивируются под влиянием щелочей, при кипячении полностью теряют свои токсические свойства в течение нескольких минут, а под воздействием небольших концентраций калия перманганата, хлора или йода – в течение 15–20 мин. Ботулотоксин в пищевых продуктах не изменяет их органолептических свойств.

В процессе жизнедеятельности происходит характерное для большинства клостридий газообразование (визуально на консервированных продуктах определяется как бомбаж – вздутие крышки или жестяной банки). Прогревание при температуре 80 °С в течение 30 мин вызывает гибель вегетативных форм, однако его споровые формы способны выживать в течение нескольких часов при температуре 100 °С и, попадая в благоприятную среду, переходить в ве-

гетативные формы. Для полного уничтожения применяют дробную пастеризацию – тиндализацию. Ботулотоксин относится к полипептидам и при кипячении в течение свыше 30 мин инактивируется. Хорошо нейтрализуется в щелочной среде [17].

Ботулотоксин является одним из наиболее сильных природных ядов. Описаны продуцирующие ботулотоксин штаммы других видов – Clostridium butyricum и Clostridium baratii, но они чрезвычайно редки.

В современной медицине ботулотоксин является активным составляющим косметического средства Ботокс (известного также под названием Диспорт), использующегося для разглаживания морщин и уменьшения потоотделения. Диспорт с помощью инъекций вводится подкожно в мимические мышцы. Его также применяют для ослабления чрезмерной мышечной активности. Получить отравление нейротоксином практически невозможно, так как в косметологии используются крайне низкие концентрации яда. В случае передозировки может случиться летальный исход. На сегодняшний день Ботокс разрешен для клинического применения в 58 странах мира.

Несмотря на серологическую специфичность, ботулинические токсины идентичны по механизму патологического воздействия и его клиническим проявлениям. Возможны случаи отравления людей и животных сразу несколькими токсинами, продуцируемыми бактериями различных сероваров. Защитное действие антитоксических сывороток специфично, способность к гетерологической нейтрализации наблюдается лишь у типов C и D, E и F, но она выражена значительно слабее (в 4–10 раз).

Сейчас, как и раньше, ботулизм проявляется как в виде единичных отравлений, так и в виде групповых случаев. За 1818–1913 гг. в России было зарегистрировано 98 групповых вспышек пищевых отравлений, в которых пострадало 608 человек, то есть по 6,2 человека на одну вспышку. За период 1974–1982 гг. произошла 81 вспышка, на которую в среднем приходилось по 2,5 заболевших [18]. В последние десятилетия распространены случаи болезни, связанные с употреблением консервов домашнего изготовления [19].

Механизм передачи ботулизма – фекально-оральный или контактный (при раневом ботулизме). Пути передачи заболевания могут быть пищевые, воздушно-пылевые (при ботулизме грудных детей) или контактно-бытовые. При этом иммунитет после перенесенного

заболевания не развивается. В медицинской литературе описаны повторные случаи заболеваний ботулизмом у одних и тех же людей [20].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают 4 категории ботулизма [5]:

– пищевой ботулизм (заболевание возникает после употребления в пищу продуктов, содержащих накопившийся ботулинический токсин);

– раневой ботулизм (развивается при загрязнении почвой раны, в которой создаются условия, необходимые для прорастания попавших из почвы Clostridium botulinum и последующего токсинообразования);

– ботулизм детского возраста (возникает у детей преимущественно до 6 мес., при инфицировании их спорами Clostridium botulinum);

– ботулизм неуточненной природы (установить какую-либо связь возникшего заболевания с пищевым продуктом не удается).

Вспышки ботулизма чаще всего обусловлены токсином типа A, реже – типами B, C, E, F. Токсин D вызывает заболевания только у животных и водоплавающих птиц [21, 22, 23, 24]. Естественным источником и резервуаром возбудителя являются почва, тепло- и холоднокровные животные, поглощающие споры Clostridium botulinum с водой и кормом [17].

Возбудитель размножается в иле слабопроточных водоемов, силосных ямах, трупах павших животных. Clostridium botulinum вырабатывает токсин после смерти животных при снижении их температуры тела до 20–25 °С.

Попадание в человеческий организм как вегетативных форм C. botulinum, так и спор обычно не вызывает заболевания, так как для продуцирования токсина нужны строго анаэробные условия. Исключения составляют раневой ботулизм (развивается при загрязнении почвой раны, в которой создаются условия, необходимые для прорастания попавших из почвы C. botulinum и последующего токсинообразования), а также ботулизм новорожденных до 6 мес., в кишечнике которых также возможно размножение C. botulinum и токсинообразование из-за особенностей кишечной микрофлоры.

Отравление токсином возможно только при употреблении продуктов, в которых в анаэробных условиях произошли размножение возбудителя и накопление токсина. Анаэробные условия создаются в результате герметизации продуктов или потребления кислорода аэ-

робной флорой (например, стафилококком). В настоящее время консервы фабричного производства редко являются причиной заболевания. В основном заражение происходит вследствие употребления грибов, овощей, рыбы и мяса домашнего консервирования, при этом мужчины болеют в два раза чаще, чем женщины [25, 26, 27, 28, 29]. Однако эпидемии ботулизма могут возникать и из более неожиданных источников, например, в июле 2002 г. на Аляске у 14 человек были установлены симптомы ботулизма после употребления китового мяса (muktuk), двум из пострадавших потребовался аппарат искусственной вентиляции легких. Существуют и другие источники отравления, например, чеснок или приправы, сохраняемые в растительном масле без подкисления, перец чили, плохо вымытый тушеный в алюминиевой фольге картофель, рыба домашнего консервирования, в частности, ферментированная рыба, таранка и прочее.

В России около 50% случаев болезни связаны с грибами, второе место занимают мясные изделия [19]. Но, помимо пищевого ботулизма, регистрируются единичные случаи ботулизма у детей до года, находящихся на искусственном вскармливании питательными смесями, содержащими мед, а их кишечная микрофлора еще не способна эффективно подавлять развитие C. botulinum. Предполагают, что споры заносятся с пылью в нектар, перерабатывающийся пчелами в мед, который впоследствии используют в питательных смесях [30]. Иногда возбудитель размножается в некротизированной ткани и обусловливает возникновение раневого ботулизма.

Возбудители ботулизма широко распространены в природе. Вегетативные формы и споры обнаруживаются в кишечнике различных домашних и в особенности диких животных, водоплавающих птиц, рыб. Попадая во внешнюю среду (почву, ил озер и рек), они в спорообразном состоянии длительно сохраняются и накапливаются. Практически все пищевые продукты, загрязненные почвой или содержимым кишечника животных, птиц, рыб могут содержать споры или вегетативные формы возбудителей ботулизма.

Российские санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.2322-08 относят ботулинический токсин (БТ) ко 2 группе патогенности. Для национальной безопасности США они относятся к группе А.

БТ привлекают внимание специалистов в области химического (ХО) и биологического оружия (БО) с 1920-х гг. из-за высокой токсичности и кажущейся доступности получения и применения

[31]. В годы Второй мировой войны и до конца 1960-х гг. БТ интенсивно изучался в США и Соединенном Королевстве в качестве возможного средства уничтожения живой силы противника. Токсин серотипа А состоял на вооружении армии США под шифром «Х». Были разработаны технологии их выделения в кристаллическом состоянии, промышленного производства и специальные боеприпасы для применения в боевых условиях. В настоящее время они не рассматриваются как БПА, пригодные для ведения БВ из-за нестабильности при производстве, хранении и диспергировании. Но в качестве агентов для осуществления биологических террористических актов, диверсий и действий криминального характера вероятность их использования оценивается как весьма высокая [31, 32, 33]. В начале 1990-х гг. секта «Аум-Синрике» пыталась осуществить в Японии серию террористических актов с использованием ботулинического токсина типа А.

В медицине БТ типов А и В используется для разработки обезболивающих и косметических препаратов [34].

По эпидемиологии случаи и вспышки ботулизма можно разделить на естественного и искусственного происхождения (табл. 2.2) [35].

В России пищевой (алиментарный) ботулизм наиболее часто вызывается возбудителями типов А и В. Наблюдается тенденция к распространению типа Е. Консервированные грибы, рыбные и мясные продукты, овощи и фрукты, приготовленные кустарным способом с нарушением требований пищевой гигиены, являются главными источниками C. botulinum в нашей стране. Домашние консервы, отравленные токсином ботулизма, выглядят, как правило, совершенно доброкачественными, не меняют ни внешнего вида, ни запаха, ни вкуса. Единственным признаком размножения ботулинического микроба может быть вздутая крышка на герметично закрытой банке.

Раневой ботулизм развивается в результате попадания в рану почвы, контаминированной C. botulinum. Токсин выделяется в процессе роста C. botulinum в ткани инфицированной раны. В последние годы наблюдается новая эпидемиологическая разновидность болезни – раневой ботулизм наркоманов [36, 37].

У детей в возрасте 2–3 мес. встречается ботулизм новорожденных [30]. Он развивается в результате колонизации желудочно-кишечного тракта спорами возбудителя ботулизма. Токсин образуется в кишечнике детей. Запор часто является первым признаком болезни

Таблица 2.2

Эпидемиологическая классификация ботулизма

Форма болезни	Источник токсина	Клинические проявления	Преимущественно встречающийся серотип токсина
Естественного происхождения			
Пищевой	Консервированные грибы, рыбные и мясные продукты, овощи и фрукты, приготовленные кустарным способом	Симптомы поражения ЖКТ, офтальмологический и бульбарный синдромы, паралич дыхательных мышц	A, B, C, E и F
Раневой	Токсико-инфекционный процесс – токсин, выделяется в процессе роста C.botulinum в инфицированной ткани раны	Офтальмологический и бульбарный синдромы, паралич дыхательных мышц	A и B
Раневой ботулизм наркоманов	То же	То же	A и B
Ботулизм новорожденных	Токсико-инфекционный процесс – токсин образуется в кишечнике детей	Запор, офтальмоплегический и бульбарный синдромы, паралич дыхательных мышц	C, F и G
Искусственный			
Парентеральный	Инъекции при передозировке препаратов Dysport или Botox (более 40 ед/кг)	Офтальмологический и бульбарный синдромы, паралич дыхательных мышц	A, B
Ингаляционный.	Экспонирование к аэрозолю ботулинического токсина	То же	Любой

и может опережать появление неврологических симптомов на три недели. К ранним симптомам детского ботулизма относятся ослабление способности сосать и ослабление крика.

Артифицированные (т.е. искусственные) формы ботулизма стали выделять в отдельную форму болезни после внедрения в клиническую

практику лекарственных препаратов на основе ботулинического токсина. Осложнения возникают в результате передозировки препаратов Disport, Botox и др. [9]. К ним же целесообразно отнести и формы ботулизма, преднамеренно вызванные распространением аэрозоля ботулинического токсина.

В России пищевым ботулизмом болеют во все времена года, но максимум вспышек и единичных случаев приходится на осеннее и зимнее время (70% – октябрь, ноябрь, декабрь). Наблюдаемая сезонность не отличается строгой закономерностью и отражает изменения условий питания: в это время года больше, чем в другие месяцы, употребляют в пищу консервированные продукты домашнего приготовления. Кроме того, заболеваемость зависит от урожая грибов в том или ином регионе. 75,3% приходится на консервированные грибы, 5,8% – на вяленую рыбу, 5,1% – на сало, 2,5% – на соленую рыбу, мясо и другие продукты (соленые грибы, рыба холодного копчения, консервированные помидоры, колбаса, консервированное мясо кур).

Естественные вспышки ботулизма, как правило, имеют групповой или семейный характер. По данным ряда авторов, в России ботулизм наиболее часто вызывается токсином типа В (56%), реже А (30%) и еще реже типа Е (14% случаев) [7].

По L.C. Sellin, из 766 случаев пищевого ботулизма, зарегистрированных в США, на период с 1899 по 1977 год 26% было вызвано типом А, 7,8% – типом В, 4,2 – типом Е, а 61,8% остались не идентифицированными [10, 11].

При внутрибрюшинном введении мышам наиболее высокий уровень токсичности отмечается у нейротоксина типа А. Из лабораторных животных наиболее чувствительными к действию БТ является морская свинка, для которой летальные дозы при внутрибрюшинном, ингаляционном и оральном введении равны $9{,}4\times10^{-7}$, $3{,}18\times10^{-5}$ и $1{,}87\times10^{-4}$ мг/кг соответственно.

Зафиксированная летальная доза БТ для человека при оральном введении находится в пределах от $1{,}43\times10^{-6}$ до $1{,}43\times10^{-5}$ мг/кг. Прогнозируемые величины летальных доз для человека:

– при парэнтеральном введении – 3×10^{-9} мг/кг;

– при ингаляционном введении – 3×10^{-8} мг/кг;

– при оральном введении – 3×10^{-6} мг/кг;

– Lct_{50} – 0,02–0,1 мг × мин/м^3.

Естественные отравления людей ботулотоксинами происходят в основном через пищу [19, 20].Однако заболевание может возникнуть только при употреблении тех продуктов, которые хранились при анаэробных или близких к ним условиях без предварительной достаточной термической обработки. Это могут быть консервы, особенно домашнего приготовления, копченые, вяленые мясные и рыбные изделия, а также другие продукты, в которых имеются условия для развития вегетативных форм микробов и токсинообразования.

В России чаще регистрируются заболевания, связанные преимущественно с употреблением грибов домашнего консервирования, копченой или вяленой рыбы, в европейских странах – мясных и колбасных изделий, в США – бобовых консервов. Эти продукты чаще вызывают групповые, «семейные» вспышки заболеваний. Если инфицированный продукт твердофазный (колбаса, копченое мясо, рыба), то в нем возможны «гнездная» инфицированность возбудителями ботулизма и образование токсинов. Поэтому встречаются вспышки, при которых не все лица, употреблявшие один и тот же продукт, болеют. В настоящее время преобладают заболевания, обусловленные отравлениями токсинами А, В или Е. Больной человек не представляет эпидемиологической опасности для окружающих лиц.

Своеобразной формой раневого ботулизма является ботулизм у наркоманов. Заражение осуществляется в результате инъекций или даже накожных скарификаций «черного героина» («черной смолы»), исходный материал для приготовления которого загрязнен почвой и таким образом контаминирован спорами. В случае абсцедирования мест инъекций создаются предпосылки развития заболевания как и при раневом ботулизме.

Ботулизм младенцев наблюдается преимущественно у детей первых 6 мес. жизни. Большинство заболевших детей находились на частичном или полном искусственном вскармливании. При расследовании подобных случаев заболевания споры выделяли из меда, используемого для приготовления питательных смесей. Также споры находили в окружающей ребенка среде – почве, бытовой пыли помещений и даже на коже кормящих матерей. Обращает внимание тот факт, что ботулизм младенцев регистрируется исключительно в социально неблагополучных семьях, проживающих в неудовлетворительных санитарно-гигиенических условиях.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о возможности заболевания в результате аэрогенного заражения ботулотоксинами. В таких случаях всасывание их в кровь происходит через слизистую оболочку дыхательных путей. В естественных условиях подобные заболевания невозможны.

Таким образом, эпидемиология ботулизма весьма сложная. Болезнь может развиться вследствие попадания в организм только ботулотоксинов, токсинов и возбудителей или только спор. Следует отметить бурное размножение возбудителей в трупах погибших от ботулизма людей, тушках павших животных, которые становятся своеобразным резервуаром инфекции.

Клиника ботулизма. Инкубационный период при ботулизме продолжается до суток, реже до 2–3 сут и очень редко (в единичных описаниях) до 9 и даже 12 сут. Не исключено, что более длительный инкубационный период соответствует манифестации скрытых проявлений болезни из-за дополнительного поступления ботулотоксина из желудочно-кишечного тракта. При более коротком инкубационном периоде наблюдается, хотя и не всегда, более тяжелое течение болезни. Прием алкоголя, как правило, не сказывается на течении болезни, а опьянение может затушевывать первые проявления ботулизма, препятствуя его своевременной диагностике. По степени тяжести различают легкую, среднетяжелую и тяжелую форму болезни [19]. При легком течении у больных паралитический синдром ограничивается поражением глазодвигательных мышц, при среднетяжелом – поражением глотки и гортани. Тяжелое течение характеризуется дыхательной недостаточностью и тяжелыми бульбарными нарушениями.

Клиническая картина ботулизма складывается из 3 основных синдромов: паралитического, гастроинтестинального и общетоксического.

Болезнь начинается остро, в продромальном периоде отмечается полиморфизм болезненных ощущений. Наиболее типичными ранними признаками ботулизма являются нарушения остроты зрения, сухость во рту и мышечная слабость. Больные жалуются на «туман в глазах», «сетку перед глазами», плохо различают близлежащие предметы, не могут читать сначала обычный шрифт, а затем – крупный. Появляется двоение в глазах. Развивается птоз различной степени выраженности. Изменяются высота и тембр голоса, иногда отме-

чается гнусавость. При прогрессировании болезни голос становится сиплым, охриплость может перейти в афонию. Довольно типичным признаком ботулизма является нарушение глотания. Появляются ощущение инородного тела в глотке («непроглоченная таблетка»), поперхивание, затруднение глотания вначале твердой, а затем и жидкой пищи, воды. В тяжелых случаях наступает полная афагия. При попытке проглотить воду, последняя выливается через нос. В этом периоде возможна аспирация пищи, воды, слюны с развитием аспирационной пневмонии, гнойного трахеобронхита.

Все вышеуказанные неврологические симптомы появляются в различных сочетаниях, последовательности и степени выраженности. Беспокоит боль в подложечной области, тяжесть в желудке, тошнота, рвота, понос или запор. Затем присоединяются неврологические симптомы: офтальмологический, парез жевательной и мимической мускулатуры, парез бульбарной группы мышц, парез скелетных мышц, парез дыхательной мускулатуры, вестибуло-атактический синдром. Начальными, наиболее ранними и частыми симптомами, являются глазодвигательные – до 93,4%, вызванные нарушением функции внутренних (чаще) и наружных мышц глаза [10]. Обусловлено это тем, что БТ в организме человека имеет в качестве мишеней только пресинаптические нейроны. К числу глазодвигательных расстройств относятся нарушение аккомодации (75%) – ранний специфический признак ботулизма [10]. Больные жалуются на появление тумана и сетки перед глазами, предметы видны не четко, дрожат. Реже встречаются жалобы на полную потерю зрения. В ранней диагностике отравления БТ считают значимыми вялую реакцию зрачка на свет (70%), ослабление реакции зрачков на конвергенцию (59%), птоз (58%), мидриаз (51%), снижение конъюнктивального рефлекса (51%), офтальмопарез (49%), диплопатию (48%), анизокорию (31%) и др.

Парез жевательной и мимической мускулатуры встречается у 96% больных. Больной не может поднять уголки губ. В сочетании с птозом век лицо больного выглядит сонным. При тяжелом отравлении лицо теряет выражение и становится маскообразным, застывшим. Из-за слабости напряжения мышц височной области с обеих сторон, нижняя челюсть отвисает, акт жевания нарушается.

Клиническими проявлениями ботулизма могут быть кратковременные симптомы острого гастроэнтерита и общей инфекционной

интоксикации. В таких случаях больные обычно жалуются на острые боли в животе, преимущественно в эпигастральной области, после чего наступают повторная рвота и жидкий, без патологических примесей стул, не больше 10 раз в сутки, чаще 3–5 раз. Иногда на этом фоне появляются головная боль, недомогание, отмечается повышение температуры тела от субфебрильной до 39–40 °С. К концу суток гипермоторика желудочно-кишечного тракта сменяется стойкой атонией, температура тела становится нормальной. Начинают появляться основные неврологические признаки болезни. В редких случаях между гастроинтестинальным и неврологическим синдромами самочувствие больного может кратковременно оставаться вполне удовлетворительным и лишь при целенаправленном осмотре можно выявить признаки поражения нервной системы.

Некоторые из них могут отсутствовать. Однако обязательным фоном для них являются нарушение саливации (сухость во рту), прогрессирующая мышечная слабость и стойкий запор. Птоз, мышечная слабость могут в легких случаях болезни протекать в недостаточно манифестированной форме. Их можно выявить путем физической нагрузки (несколько раз плотно открыть и закрыть глаза, повторно измерять мышечную силу с помощью динамометра).

Мышечная слабость нарастает соответственно тяжести болезни. В начале она наиболее выражена в затылочных мышцах, вследствие чего у таких пациентов голова может свисать и они вынуждены поддерживать ее руками. В связи со слабостью межреберных мышц дыхание становится поверхностным, едва заметным. При полном параличе межреберных мышц больные ощущают сжатие грудной клетки «как будто обручем». При осмотре в разгаре заболевания больные вялые, адинамичные. Лицо маскообразное. Одно-, чаще двусторонний птоз. Зрачки расширены, вяло или совсем не реагируют на свет; возможны нистагм, косоглазие, нарушаются конвергенция и аккомодация. Высовывание языка происходит с трудом, иногда толчками. Ухудшается артикуляция. Слизистая оболочка ротоглотки сухая, глотки – ярко-красная. В надгортанном пространстве возможно скопление густой вязкой слизи, вначале прозрачной, а затем мутноватой. Отмечается парез мягкого неба, мышц глотки и надгортанника, голосовых связок, голосовая щель расширена. Вследствие пареза или паралича мышц диафрагмы нарушается отхаркивание мокроты, которая скапливается в подсвязочном пространстве. Густая, вязкая

слизистая пленка в над- и подгортанном пространстве может привести к асфиксии. Из-за слабости скелетной мускулатуры больные малоподвижны. Маскообразное застывшее лицо, поверхностное дыхание, афония могут наводить на мысль об утрате сознания. При обследовании органов дыхания обращает внимание поверхностное дыхание. Кашель отсутствует, дыхательные шумы ослаблены, аускультативные феномены пневмонии могут не прослушиваться. Соответственно степени тяжести вентиляционной дыхательной недостаточности нарастает гиперкапния, респираторный ацидоз.

Изменения сердечно-сосудистой системы обнаруживаются преимущественно при среднетяжелом и тяжелом течении болезни: тахикардия, артериальная гипотензия, а иногда гипертензия, метаболические изменения ЭКГ. Для развернутой клинической картины ботулизма характерны выраженный парез желудочно-кишечного тракта, проявляющийся умеренным вздутием живота, резким ослаблением перистальтических шумов, упорными и продолжительными запорами. Со стороны других органов и систем каких-либо типичных для ботулизма изменений не определяется. Иногда может быть задержка мочевыделения.

Вслед за глазными симптомами, а нередко параллельно с ними, при прогрессировании заболевания появляются бульбарные расстройства. В клинической картине они являются основными и часто определяют прогноз болезни. У пациента появляются ощущение кома и сдавления в горле, першение, иногда жжение. Ранними признаками нарушения глотания бывают поперхивание и кашель во время еды. Далее развиваются более грубые дисфагические расстройства: затруднение глотания сначала твердой, затем жидкой пищи и слюны.

При оценке функций мягкого неба выявляются симптомы паралича небной занавески (провисание, понижение тонуса), гнусавость, поперхивание во время еды, жидкая пища вываливается через нос, иногда аспирируется. Одновременно с дисфагией возникают фоноларингеальные симптомы, нарушается фонация: голос становится слабым, глухим, хриплым, изменяется его тембр и звучность. Легкие случаи ботулизма характеризуются стертостью или моносимптомностью неврологических проявлений. Чаще наблюдаются расстройства аккомодации, небольшой птоз, иногда изменения тембра голоса на фоне умеренной мышечной слабости, гипосаливации. Продолжительность от нескольких часов до нескольких суток.

При среднетяжелом ботулизме имеются все клинические неврологические симптомы, степень выраженности которых неодинакова, а поражение мышц глотки, гортани не достигает степени афагии и афонии. Опасных для жизни дыхательных расстройств нет. Продолжительность болезни составляет 2–3 нед.

При тяжелом течении в связи с параличем мышц гортани у больных отмечается полная афония. Дисфагия и дисфония сопровождаются нарушением речи. В результате двустороннего поражения мышц языка движение его ограничивается: больной не может высунуть язык или испытывает при этом затруднение. Перемещение пищи в полости рта нарушается, акт жевания и глотания затрудняется или становится совершенно невозможным. Расстройства движений губ, языка, мягкого неба, наружных мышц глотки и гортани приводят к изменению речи – она становится гнусавой, смазанной, растянутой, без достаточной модуляции, непонятной для окружающих.

Температура тела в большинстве случаев не повышается. Больные жалуются на головную боль, головокружение. Отмечаются затрудненность движений, быстрая утомляемость, которая иногда очень быстро нарастает. Слабость в некоторых случаях бывает локальной в ногах или руках. Симптомы быстро прогрессируют. Значительно ухудшается работа сердца.

В заключительной фазе болезни главное место занимает нарушение дыхания. Оно становится затрудненным, частым и поверхностным, в тяжело протекающих случаях дыхание Чейна-Стокса. Больные принимают различные позы для усиления деятельности вспомогательных дыхательных мышц. Смерть наступает от паралича дыхания на фоне продолжающейся сердечной недостаточности. Сознание не изменяется до наступления смерти, оно помрачается иногда только в агональном состоянии.

Иногда заболевание развивается катастрофически быстро: бурно нарастают офтальмологические симптомы, а присоединившиеся бульбарные и дыхательные расстройства в течение суток приводят к летальному исходу.

Исследования периферической крови не выявляют особых отклонений от нормы, за исключением моноцитоза, который встречается тоже не всегда. Лейкоцитоз, нейтрофилез, ускоренная СОЭ должны настораживать в отношении возможного гнойного осложнения ботулизма. Выздоровление наступает медленно. Одним из ранних

признаков улучшения является восстановление саливации. Постепенно регрессирует неврологическая симптоматика. Позже всех происходит полное восстановление остроты зрения и мышечной силы. Перемежающиеся расстройства зрения могут наблюдаться в течение нескольких месяцев. Несмотря на тяжелейшие, иногда несовместимые с жизнью неврологические расстройства, у переболевших ботулизмом не остается последствий и каких-либо стойких нарушений функций нервной системы или внутренних органов. В отношении исходов деление болезни по степени тяжести довольно условно, ибо даже при легком и тем более среднетяжелом течении заболевания наблюдаются случаи внезапной остановки дыхания.

Раневой ботулизм и ботулизм младенцев представляет собой токсико-инфекционный процесс, аналогичный тому, который развивается после инфицирования возбудителями столбняка или газовой гангрены. Тяжесть поражения зависит от количества попавшего в рану возбудителя ботулизма, его способности к токсинообразованию, типа токсина, хирургической обработки раны и общего состояния организма инфицированного. В обоих случаях отсутствуют гастроинтестинальный синдром и общая инфекционная интоксикация. При раневом ботулизме более продолжительные сроки инкубационного периода (4–14 сут). Для ботулизма характерна неврологическая симптоматика. Следует отметить, что у этих пациентов нет факта употребления продуктов, которые могли бы содержать ботулинический токсин. Ботулизм у грудных детей (ботулизм младенцев) наблюдается чаще при искусственном вскармливании. Инкубационный период неизвестен и установить его не представляется возможным. Первыми проявлениями болезни могут быть вялость детей, слабое сосание или отказ от него, задержка стула. Появление офтальмоплегических симптомов, хриплый плач, поперхивание должны навести на мысль о возможности ботулизма с неотложным проведением соответствующих диагностических и лечебных мероприятий.

Для раневого ботулизма наркоманов характерны: анамнез пациента, следы инъекций на коже, наличие язв и абсцессов, вызванных введением наркотиков. Обычно у таких пациентов ранняя стадия болезни проявляется дизартрией, диплопией, дисфонией и нисходящим параличом. Болезнь протекает тяжело.

Отравления БТ у людей могут быть вызваны внутримышечным введением лекарственных препаратов, содержащих БТ: Botox®

(Allergan Inc., США), Dysport® (Beafour-Ipsen-Speywood, Франция) и Xeomin® (Impfstoffwerk Dessau-Tornau, Gmbh, Германия) – на основе БТ типа А; и Myoblock®/Neuroblock® (Solstice Neurosciences, LLC, США) – на основе БТ типа В.

Препараты на основе БТ применяют для лечения цервикальной дистонии, блефароспазма, ахалазии кардии (атония нижнего пищеводного сфинктера) и других патологических состояний, вызванных мышечным спазмом, и в косметических целях. Всего в специальной литературе приводиться до 150 показаний для применения препаратов на основе БТ.

Препараты на основе БТ вводятся инъекционно в участки мышечного спазма (контрактуры) или морщин. Действие препарата наступает на 2–3 сут после инъекции и достигает максимума на 14–15 сут. Блокируя нервно-мышечную передачу, БТ вызывает расслабление мышцы-мишени, длящееся до 8 мес. Обычно такие препараты безопасны для пациента. Один флакон Botox содержит 100 ЕД (units, U) очищенного нейротоксического комплекса, 0,5 мг альбумина человека и 0,9 мг натрия хлорида. Рекомендованная доза для крупных мышц – 100–400 ЕД, в косметических целях используют менее чем 30 ЕД. Летальная доза Botox для человека массой 70 кг составляет 2500–3000 ЕД.

В картине ингаляционного поражения очищенным БТ присутствуют симптомы, входящие в бульбарный синдром. Офтальмологический синдром проявляется минимально, гастроэнтерический – отсутствует.

Возникновение вспышки случаев нисходящего и прогрессивного бульбарного паралича у безлихорадочных больных может служить основанием для предположения о ботулинической интоксикации.

На искусственное применение БТ указывают:

– наличие большого числа случаев острого ботулизма, не имеющего связи с консервированными продуктами (в России основной источник ботулинического микроба – консервированные грибы);

– обнаружение в пище серотипов БТ, обычно не встречающихся в регионе, либо серотипов D-, F-, G- и E- типов без связи с продуктами водного происхождения;

– связь вспышки с каким-то общим географическим фактором (аэропорт, кинотеатр, метро, учреждение и др.), но без указаний на прием общей пищи;

– множество одновременно возникших вспышек без общего источника БТ.

Последние 2 позиции характерны для ингаляционного поражения.

Парентеральное отравление БТ можно предполагать при наличии в анамнезе пациента указаний на получение им каких-то царапин или инъекций в течение ближайших 48 ч. При умышленном внутривенном введении БТИ человеку в картине отравления первым специфическим симптомом будет птоз. Симптом появляется уже через несколько часов после введения токсина. Затем появляются проявления развития бульбарного синдрома и дыхательной недостаточности.

Поражение аэрозолем БТ можно предполагать, если связь вспышки болезни с контаминированными продуктами либо с инъекциями препаратов на основе БТ, невозможно, в первоначальной симптоматике преобладают симптомы бульбарных нарушений, но симптомы расстройства ЖКТ отсутствуют. Аэрозолированный токсин обычно не поддается идентификации в сыворотке или испражнениях, хотя при пищевом ботулизме это возможно.

Однако токсин может присутствовать на слизистых оболочках носа и может быть обнаружен методом ELISA в течение 24 ч после вдыхания [14, 15]. При ботулизме наблюдают фатальное развитие пневмоний, прежде всего вследствие уменьшения у больных объема внешнего дыхания. Вместе с тем превентивное назначение антибиотиков при ботулизме не предотвращает наступление этого осложнения. Наиболее грозные осложнения, нередко ведущие к летальному исходу, – дыхательные расстройства, которые могут наступить в любой период ботулизма. В начальную стадию их отличают учащение дыхания до 40 в мин, двигательное беспокойство больного, втягивание межреберных промежутков, паралич диафрагмы, вовлечение в процесс дыхания плечевой мускулатуры. Уже в эту стадию необходимо перевести больного на ИВЛ.

При введении гетерогенной противоботулинической сыворотки может развиться анафилактический шок, а в более поздние сроки (на 10–12 сут после ее использования) – сывороточная болезнь. В последнее время появился ряд сообщений о достаточно часто возникающем миокардите в качестве осложнения ботулизма. Его течение по клиническим проявлениям и прогноз сходны с миокардитом при дифтерии. Без современных методов лечения летальность может составлять до 60% заболевших.

Лаборторная диагностика отравления БТ иммунологическими методами затруднительна. Количество токсина, способное вызвать поражение человека, настолько мало, что антитела к нему не образуются.

2.1.2. Бруцеллез

Бруцеллез – (лат. brucellosis) (лихорадка мальтийская, лихорадка гибралтарская, лихорадка средиземноморская, лихорадка ундулирующая, болезнь Банга, болезнь Брюса, мелитококкоз, мелитококция) – зооантропонозная инфекционная болезнь с многообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной системы, половых органов.

Основной этиологический фактор бруцеллеза Micrococcus melitensis (позднее переименованный в Brucella melitensis), был описан Британским военным хирургом David Bruce, его женой M.-E. Steele и микробиологом доктором G.Caruana-Scicluna. Возбудитель был выделен из печени больного солдата на Мальте в 1887 г. В честь D. Bruce возбудители болезни были названы бруцеллами, а вызываемое ими заболевание – бруцеллезом [40].

В последующем доктор медицины Fioravanti Temistocle Archimede Laurenzo Giuseppe Sammut («Temi Zammit») выявил, что возбудитель мальтийской лихорадки, медитерранской лихорадки, кипрской лихорадки, неаполитанской лихорадки, гибралтарской лихорадки, крымской лихорадки, картагенской лихорадки, барселонской лихорадки, трупной лихорадки представляет собой один и тот же организм с разными названиями и передается от инфицированного крупного рогатого скота к человеку через контаминированное молоко [41].

Существенный вклад в изучение проблем бруцеллезной инфекции внесли M.L. Hughes, J.C. Kennedy, B. Bag, A.C. Evans [42, 43]. Было показано наличие различных видов Brucell, которые вызывают бруцеллез у домашних животных (коровы, бараны, овцы, свиньи, верблюды, собаки), диких животных (бизоны, яки, лисы, некоторые виды грызунов) и морских млекопитающих (дельфины, киты и др.).

При этом среди всех известных видов бруцелл непосредственное отношение к бруцеллезу человека имеют три вида – B. melitensis, B. suis, B. abortus и в меньшей степени – Brucella canis; последний вид бруцелл является этиологическим агентом бруцеллеза собак. В эту группу входят и другие виды бруцелл (например, B. inopinata), которые выделены от человека, однако нет четкой связи между зоонозной передачей и развитием заболевания. Представители рода Brucella филогенетически относятся к α-протеобактериям, которые живут в закрытой ассоциации с клетками животных и растений.

Этиология бруцеллеза. Возбудители бруцеллеза – неподвижные грамотрицательные бактерии, способные паразитировать внутриклеточно и являющиеся представителями рода Brucella семейства Brucellaceae [44].

Бруцеллез человека может быть обусловлен 4 видами бруцелл: B. melitensis, B. abortus, B. suis и B. canis. Наиболее частая причина болезни – Brucella melitensis, которая подразделяется на 3 биотипа. Основные хозяева – овцы и козы. Несколько реже встречаются Brucella abortus, представленные девятью биотипами; основной хозяин – крупный рогатый скот. У третьего вида бруцелл, Brucella suis, выделяют 4 биотипа. Основные хозяева – свиньи, зайцы и северный олень. Относительно редко диагностируют заболевание, обусловленное Brucella canis. Основной хозяин данного микроорганизма – собаки.

Бруцеллы отличаются выраженным полиморфизмом, могут быть шаровидной, овальной и палочковидной формы. Размер их равен 0,3–0,6 мкм для кокковых и 0,6–2,5 мкм для палочковидных форм. Они неподвижны, спор не образуют, жгутиков не имеют, грамотрицательны. Растут медленно на сложных питательных средах. Бруцеллы – внутриклеточные паразиты, они антигенно однородны, содержат эндотоксин. Отличаются значительной изменчивостью и переходят из S-формы в K- и L-формы.

В настоящее время большинство вирулентных видов Brucella с высокой степенью зоонозности в основном встречаются у домашних животных, в то время как менее патогенные и в меньшей степени зоонозные виды бруцелл в основном регистрируются у диких животных. Внутри зоонозных бруцелл имеется ряд видов, более вирулентных, чем другие (например, B. melitensis > B. suis биовары 1, 3 и 4 ≥ B. abortus >B.canis). Вследствие мутагенеза генов, кодирующих

так называемые детерминанты вирулентности или регуляторные молекулы, бруцеллы могут становиться аттенуированными [45]. В то же время благодаря генетическим манипуляциям или селекции через серийные пассажи на животных виды Brucella могут становиться высокопатогенными [46, 47].

С 1960-х гг. выявлено 7 новых видов микроорганизмов, относящихся к роду Brucella. Первым новым видом была Brucella ovis. Выделенная в 1952 г. из барана в Новой Зеландии B. ovis была признана основной причиной эпидидимитов, абортов и неонатальной смертности среди животных. Спустя 18 лет после первого упоминания, B. ovis была отнесена к роду Brucella. Начиная с 1966 г. появились случаи абортов, эпидидимитов и нарушений репродуктивной функции у собак в США. Грамотрицательные бактерии, близкие к представителям рода Brucella, были выделены из плаценты и тканей абортированных щенков. Хотя первоначально выделенный микроорганизм по биохимическим свойствам был принят за биотип B. suis, в дальнейшем бактерии были поименованы Brucella canis.

Одним из последних новых видов бруцелл является Brucella neotomae. Этот вид был впервые выделен в 1957 г. из крыс Neotomalepida, грызунов, которые обитают в западных регионах США. Отнесение этого микроорганизма к роду Brucella было обусловлено его близостью по морфологии колоний и критериям, используемым при идентификации организмов, относящихся к роду Brucella. Только около 25 культур B. neotomae было изолировано, которые не имели отношения ни к домашним животным, ни к человеку.

В последующие годы были получены многочисленные изоляты из морских млекопитающих. Дальнейшие исследования привели к таксономической классификации этих изолятов в Brucella ceti и Brucella pinnipedialis, каждый из которых имели несколько субгрупп [48, 49]. Бактериологические исследования показали, что эти виды фенотипически близки и подобны классическим видам Brucella. Серопозитивные ответы к морским бруцеллам были выявлены у 53 китов, с выделением и идентификацией бактерий, присутствовавших в пробах от 18 видов морских млекопитающих [50]. Высказано предположение, что бруцеллез китов может быть занесен в океан с земли. ST 27 генотип B. ceti и B. pinnipedialis характеризовался специфической генетической локализацией в мобильном генетическом элементе IS 711, связанным с зоонозными инфекциями

в Перу и Новой Зеландии [51]. Мыши-полевки (Microtusarvalis) являются хозяевами для другого вновь выделенного вида Brucella microti, который также выделяется от красных лисиц (Vulpesvulpes). Данные подтверждают длительное выживание B. microti в земле, поскольку этот вид был изолирован из образцов земли после нахождения в ней в течение 6 мес. при температуре 4 °С [52]. Длительное выживание в земле предполагает, что B. microti могут иметь резервуар вне млекопитающих. Экспериментальные данные показывают скрытую близость этих бруцелл к B. suis. Однако пока отсутствуют сведения относительно инфицирования этими бруцеллами домашних животных и человека. Еще одним вновь выявленным видом бруцелл являются Brucella inopinata, которые были выделены из инфицированного импланта молочной железы человека [53]. Филогенетические исследования выявили наличие связи этого вида с B. ovis. Изоляты, выделенные от австралийских грызунов и пациентов с хронической деструктивной пневмонией, предположительно имеют отношение к новым штаммам B. Inopinata [54, 55, 56].

С помощью молекулярных исследований установлено, что большинство видов Brucella имеют 2 циркуляторные хромосомы, кодирующие приблизительно 3,2 кб с двумя репликонами. Накопленные к настоящему времени данные относительно доз вирулентных видов Brucella, вызывающих 50% инфицирование и проникновение через слизистую поверхность хозяев, отличных от морских свинок и мышей, свидетельствуют, что они находятся в диапазоне от 10^3 до 10^4 КОЕ [57].

Совершенствование молекулярных технологий, например, ДНК-ДНК гибридизация, детерминации базового соотношения G+C, а также ДНК-рибосомальные РНК-реципрокные гибридизации позволило установить, что род Brucella в большей степени имеет отношение к растительным патогенам, входящим в состав комплекса организмов Agrobacterium-Rhizobium. Исследования позволили выявить такую высокую гомологию внутри рода, на основании чего некоторые авторы утверждают, что все Brucella в основном могут быть отнесены к одному виду. Кроме того, геномные последовательности 6 видов Brucella (B. abortus, B. suis, B. melitensis, B. ovis, B. canis и B. neotomae) более чем на 94 % идентичны на нуклеотидном уровне. Скрытые взаимосвязи были определены между B. canis и B. suis, в то время как B. neotomae и B. ovis имеют более выраженные отличия от других видов Brucella.

Бруцеллы устойчивы в окружающей среде. В воде сохраняются свыше 2 мес., молоке – 40 сут, брынзе – 2 мес., сыром мясе – 3 мес., засоленном мясе – до 30 сут, в шерсти – до 4 мес. При кипячении погибают мгновенно, чувствительны к дезинфицирующим средствам, антибиотикам тетрациклиновой группы, аминогликозидам.

Структурные особенности характеризуют специфическую вирулентность и к ним относят:

– способность подавлять фагоцитоз (истинная причина этого фактора изучена недостаточно), но это позволяет бруцеллам быть недоступными для антител и антибактериальных препаратов;

– способность переходить в L-формы (частичное или полное лишение клеточной стенки с сохранением патогенности, которая активируется при создании благоприятных условий. При этой форме бактерия находится как бы в прижизненном состоянии). Эта трансформация возникает в результате неполного фагоцитоза и неспособности антибактериальных препаратов полностью уничтожить возбудителя;

– высокая способность к инвазии (внедрение) и внутриклеточному паразитированию, особенно в лимфацитах и органах система мононуклеарных фагоцитов (СМФ) из-за хорошей защищенности от фагоцитоза, приводящие к сбою в иммунной системе и аллергической перестройке, что влечет за собой формирование вторичных очагов инфекции во внутренних органах с дальнейшими морфофункциональными изменениями и хронизации инфекции;

– наличие эндотоксина, который выделяется только при доминанте фагоцитарной активности и обусловливает общеинтоксикационные симптомы;

– высокая ферментативная способность, позволяющая выделять сероводородный газ, образовывать фосфатазу, уреазу и каталазу;

– слабая гиалуронидазная активность обусловливает разобщение между соединительнотканными клетками в органах и тканях, это ведет к деструктуризации их тканей с последующим нарушением функции.

Представители Brucell, колонии которых на питательных средах имеют гладкую поверхность, характеризуют, что данный вид микроорганизмов в большей части своих структур имеет липополисахарид (ЛПС), который преимущественно локализован на поверхности микробной клетки. Напротив, бруцеллы, лишенные О-полисахаридной

порции, при росте на питательных средах формируют колонии с шероховатой поверхностью и обладают цитотоксичностью для макрофагов. Достаточно простым объяснением в настоящее время является то, что ЛПС Brucell является слабым TLR4 агонистом, в то время как О-полисахарид является фактором скрытой активности микроба. В дополнение к слабой агонистической активности ЛПС Brucell, ими экспрессируются новые иммунорегуляторные факторы, которые супрессируют естественный иммунный ответ. Механизм образования некоторых из этих факторов, например, TIR-содержащего белка или бруцеллезного TIR белка, TcpB/BtpA известен. Подобно TLRs, TcpB содержит TIR домен, через который он взаимодействует с цитоплазматическим MyD 88 адаптором/TIRAP. По результатом этих исследований было сделано заключение, что TcpB предупреждает связывание MyD 88 с MyD 88 адаптором/TIRAP, поскольку усиливается деградация MyD 88 адаптора/TIRAP и усиливается продукция провоспалительных цитокинов [58, 59]. В другом исследовании было показано, что TcpB взаимодействует с MyD 88 и препятствует его взаимодействию с другими структурами, а также вызываемую им TLR-опосредованную активность [60]. Хотя Δ tcpB мутации приводят к миниальным изменениям в выживаемости мышей, репликация в макрофагах уменьшается в несколько раз уже спустя 48 ч после заражения. Кроме того, современные данные позволяют предположить, что отсутствие tcpB экспрессии приводит к повышению статуса иммунной активности, что снижает жизнеспособности микробов. Одно из проявлений этой гипотезы – TcpB может действовать через протеинкиназу B, что способствует супрессии NF-κB – опосредованного провоспалительного ответа и индукции продукции ИЛ-10. Кроме того, TcpB может увеличивать продукцию или стабильность фосфатидилинозитола-3, 4, 5 трифосфата, который может понижать уровни фосфатидилинозитола-4, 5-бифосфата и снижать отклик плазматической мембраны на TLR сигналы.

В настоящее время показано, что вторичный белок BtpB, содержащий TIR структурные домены, интерферирует с TLR сигналами через MyD 88, что предупреждает созревание дендритных клеток [61]. Избытком TcpB/BtpA и BtpB можно объяснить способность к выявлению этих иммунорегуляторных генов посредством использования простого транспозонного скрининга. Взаимосвязью между BtpA/BtpB и MyD 88 можно также объяснить увеличение выживаемости

Brucella в MyD 88−/− мутированных мышах в сравнении с TLR4−/−/ TLR2−/− мутированными мышами. Отсутствие MyD 88 может неблагоприятно сказаться на провоспалительном ответе, что приводит к уменьшению ER стресса и TLR-индуцированного естественного иммунного ответа.

Патогенез бруцеллеза. Входные ворота инфекции – микротравмы кожи, слизистые оболочки органов пищеварения и респираторного тракта. В месте внедрения возбудителя изменений не наблюдается. По лимфатическим путям бруцеллы достигают регионарных лимфатических узлов, но и здесь выраженные изменения отсутствуют. Размножение и накопление бруцелл происходит преимущественно в лимфатических узлах, из которых они периодически поступают в кровь, а гибель сопровождается освобождением эндотоксина, вызывающего лихорадку, поражение вегетативной нервной системы.

С кровотоком возбудитель разносится по всему организму, концентрируясь в органах и тканях, богатых макрофагами (печень, селезенка, мышцы, фасции, суставные сумки, сухожилия), где вследствие незавершенного фагоцитоза длительно сохраняется, вызывает воспалительную реакцию с образованием специфических гранулем. Выраженная аллергическая перестройка организма с резко выраженной гиперчувствительностью замедленного типа сохраняется длительное время после очищения организма от возбудителя.

Бруцеллез отличается склонностью к хроническому течению, что связано с длительным персистированием бруцелл в организме. Формируется иммунитет, но не длительный (через 3–5 лет возможна реинфекция). На проявления бруцеллеза существенно влияет и вид бруцелл, вызвавших заболевание. Наиболее тяжелое течение бруцеллеза мелитенсис, остальные вызывают более легкие формы.

Бруцеллы размножаются преимущественно внутри фагоцитирующих клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также внутри плацентарных трофобластов в организме беременных животных. Среди домашних животных бруцеллез в основном проявляется абортами и эпидидимитами. В естественных условиях Brucella передается как горизонтально, так и вертикально [62]. При горизонтальной передаче имеет место контакт одного хозяина с другим посредством секретов, сексуальных взаимоотношений, а также в большинстве случаев посредством абортируемых плодов.

При исследовании под микроскопом пораженных бруцеллезом органов и тканей видны характерные гранулемы, весьма похожие на туберкулезные, редко, однако подвергающиеся казеозному некрозу. Исключение составляет инфекция B. suis, при которой часто наблюдаются абсцессы.

Эпидемиология бруцеллеза. Резервуар и источник возбудителя – домашние животные (овцы, козы, коровы, свиньи, реже собаки). Хотя к бруцеллезу чувствительны дикие животные (зайцы, северные олени), природных очагов инфекции нет.

Человек заражается от больных животных контактным, алиментарным, редко – аэрогенным путем. Заражение человека бруцеллезом происходит при употреблении молока и мяса инфицированных животных, или содержащего жизнеспособных бруцеллезных возбудителей; при попадании на кожу человека бруцелл с шерсти крупного рогатого скота; при вдыхании бруцелл с пылевыми или частицами шерсти.

Заражение контактным путем носит профессиональный характер, особенно часто происходит при попадании на кожу околоплодной жидкости (помощь при отелах, ягнении, при уходе за новорожденными телятами, ягнятами). Часто заражаются ветеринарные работники, телятницы, чабаны и др. Заражение может наступить и при контакте с мясом инфицированных животных. Алиментарное заражение часто происходит при употреблении непастеризованного молока или приготовленных из него продуктов (брынза, сыр, масло).

Аэрогенное заражение возможно при попадании в дыхательные пути пыли, содержащей бруцеллы (в местах выпаса и в загонах для содержания овец), а также в лабораториях при нарушении техники безопасности. Кроме того, переносчиком бруцелл является Жигалка осенняя (Stomaxys calcitrans). Оба этих путей инфицирования наблюдают относительно редко. Чаще заболевают лица трудоспособного возраста (18–50 лет). Восприимчивость высокая. Инфицирующая доза составляет всего от 10 до 100 микробных тел. Постинфекционный иммунитет ненапряженный, через 5–6 лет возможна реинфекция.

Бруцеллез продолжает оставаться одним из наиболее неблагоприятных для человека зоонозным заболеванием в мире. Высокая заболеваемость бруцеллезом среди людей отмечена в регионах Африки, Азии, Латинской Америки и Среднего Востока. Смертность

не носит всеобщего характера, симптомы заболевания включают лихорадку, потливость в ночное время суток, анорексию, полиартриты, менингиты и пневмонию. Эндокардиты преимущественно ассоциируются с инфекцией, вызванной B. melitensis, что является основной причиной смерти среди заболевших. Наиболее частыми проявлениями локальной болезни являются остеоартриты (периферические артриты, саркоилеиты, спондилиты). Помимо мальтийского региона эпидемичными по бруцеллезу являются Албания, Македония, Босния и Герцеговина, Греция, Италия, Турция, Палестина, Иордания, Бахрейн, другие страны Персидского залива, Китай, Монголия, Корея, Индия [63–74]. Среди государств Африки бруцеллез регистрируется как в странах среднеземноморского побережья, так и Южной Африки [75]. При этом наиболее эндемичным регионом является Египет. На Американском континенте возбудители, относящиеся к роду Brucella, выделены впервые в 1957 г. и этим возбудителем оказалась Brucella neotomae. Резервуаром для него являлись крысы. В Канаде и на Аляске в основном превалирует suis биовар-4, попавший на данную территорию из Сибири в начале XX в. Помимо этих регионов на Американском континенте бруцеллез превалирует в Мексике и США. Первые случаи заболевания бруцеллезом в Северной Америке зарегистрированы в период между 1889 и 1894 гг. В дальнейшем, например, в Мексике, благодаря внедрению широкомасштабной контролирующей программы, включающей пастеризацию продуктов питания, совершенствование лабораторной диагностики и использование высокоэффективных вакцин позволило практически нивелировать случаи бруцеллеза в данном регионе во второй половине XX в. Напротив, в отсутствии подобных мер, высокая заболеваемость бруцеллезом в регионах Центральной Америки и Южной Америки сохраняется [76, 77].

Эпидемически неблагополучными по бруцеллезу человека и животных являются Новая Зеландия и Австралия, однако благодаря разработке эффективных контролирующих программ, в том числе включающих активную иммунизацию животных и людей, эпидемическая обстановка в данном регионе по бруцеллезу стала заметно улучшаться [78–82].

Результаты, полученные в последние годы, показывают, что большинство патогенных видов бруцелл способны инфицировать многочисленных млекопитающих. За последние 50 лет эпидемио-

логически важные вирулентные виды Brucella наряду с традиционными хозяевами стали приспосабливаться и к другим хозяевам. Например, крупный рогатый скот и верблюды в Центральной Азии или Среднем Востоке становятся резервуаром для B. melitensis, увеличивается частота выделения B. suis из особей крупного рогатого скота в юго-восточных регионах США, что обусловлено высоким количеством бактерий в молоке инфицированных коров.

В последнее время возросло количество публикаций о возможности инфицирования человека B. canis, вследствие чего у него могут развиться эндокардит, перитонит и другие клинические симптомы [83]. При этом отмечается, что в большинстве случаев передача возбудителя к человеку происходит при контакте с инфицированными собаками или продуктами их жизнедеятельности, в том числе абортивными секретами.

Диагноз бруцеллеза у человека, вызванного B. canis, является определенной проблемой, поскольку в основном заболевание сопровождается неспецифической симптоматикой (лихорадка и утомляемость), а также отсутствием перекрестных реакций на общие серологические тесты для выявления бруцеллезных антигенов [84]. Зоонозное заболевание человека, вызванное B. canis, представляет весьма опасную проблему, преимущественно, для людей с низким социально-экономическим статусом, проживающих в урбанизированных условиях, где имеется достаточно большое количество бездомных, бродячих собак. Эпидемиологические исследования пациентов с инфекцией, вызванной B. canis, в ночлежках Аргентины выявило их связь с больными собаками в 50% случаев. Аналогичные результаты были получены турецкими исследователями [85]. В некоторых публикациях предполагается, что имеется связь между инфекцией, вызванной B. canis, и пациентами с иммуносупрессивными, воспалительными или метаболическими нарушениями, такими как эндокардиты, болезнь Гаучера, СПИД, синдром Джулиана-Барра [86]. В настоящее время в США бруцеллез преимущественно ассоциируется с туристическими поездками или как пищевое заболевание, вызванное употребление в пищу непастеризованных продуктов, поставляемых из Мексики [87].

Клиника бруцеллеза. Инкубационный период при остром начале бруцеллеза продолжается около 3 нед.. Однако если бруцеллез

начинается как первично-латентный и переходит в клинически выраженную форму, то инкубация может длиться несколько месяцев. Многообразие клинических проявлений болезни обусловило необходимость разработать классификацию клинических форм. Единой классификации не существует.

Наиболее обоснована классификация клинических форм бруцеллеза, предложенная Н.И. Рагозой (1952) и построенная на клинико-патогенетическом принципе. Н.И. Рагоза показал фазность динамики бруцеллезного процесса. Он выделил 4 фазы: компенсированной инфекции (первично-латентная); острого сепсиса без местных поражений (декомпенсация), подострого или хронического рецидивирующего заболевания с образованием местных поражений (декомпенсация или субкомпенсация); восстановления компенсации с остаточными явлениями или без них. С этими фазами тесно связаны и выделены 5 клинических форм бруцеллеза: первично-латентная; остросептическая; первично-хроническая метастатическая; вторично-хроническая метастатическая; вторично-латентная.

В качестве отдельного варианта выделена септико-метастатическая форма, к которой относят те случаи, когда на фоне остросептической формы обнаруживают отдельные очаговые изменения (метастазы). В классификации показана динамика дальнейшего развития каждой выделенной формы.

Первично-латентная форма бруцеллеза характеризуется состоянием практического здоровья. Включение ее в классификацию клинических форм обусловлено тем, что при ослаблении защитных сил организма она может перейти или в остросептическую или в первично-хроническую метастатическую форму. При тщательном обследовании лиц с этой формой бруцеллезной инфекции иногда можно обнаружить микросимптомы в виде небольшого увеличения периферических лимфатических узлов, субфебрилитета, повышенной потливости при физическом напряжении. Однако эти лица считают себя здоровыми и полностью сохраняют работоспособность.

Остросептическая форма характеризуется высокой лихорадкой (39–40 °С и выше), температурная кривая имеет в ряде случаев тенденцию к волнообразному течению, нередко неправильного (септического) типа с большой суточной амплитудой, повторными приступами озноба и пота. Несмотря на высокую и очень высокую температуру тела, самочувствие больного остается удовлетворительным (при тем-

пературе 39 °С и выше больной может читать, смотреть телевизор и т.д.). Отсутствуют и другие признаки общей интоксикации.

Характерно умеренное увеличение всех групп лимфатических узлов, некоторые из них чувствительны при пальпации. К концу первой недели болезни часто увеличиваются печень и селезенка. При исследовании периферической крови отмечается лейкопения, СОЭ не повышена. Главное отличие этой формы – отсутствие очаговых изменений (метастазов). Без антибиотикотерапии лихорадка может длиться 3–4 нед. и более. Эта форма не угрожает жизни больного и даже без этиотропного лечения заканчивается выздоровлением. В связи с этим остросептическую форму бруцеллеза нельзя считать сепсисом, а нужно рассматривать как один из вариантов бруцеллеза.

Хронические формы бруцеллеза в одних случаях развиваются сразу, минуя острую фазу, в других случаях признаки хронического бруцеллеза появляются спустя какое-то время после остросептической формы бруцеллеза. По клиническим проявлениям первично- и вторично-хронические метастатические формы бруцеллеза ничем не различаются. Единственное отличие – наличие или отсутствие остросептической формы в анамнезе.

Клинически хронические формы характеризуются синдромом общей интоксикации, на фоне которой наблюдают ряд органных поражений. Отмечают длительный субфебрилитет, слабость, повышенную раздражительность, плохой сон, нарушение аппетита, снижение работоспособности. Почти у всех больных наблюдают генерализованную лимфаденопатию, причем наряду с относительно недавно появившимися увеличенными узлами (мягкие, чувствительные или болезненные при пальпации) отмечают мелкие, очень плотные безболезненные склерозированные лимфатические узлы (0,5–0,7 см в диаметре). Часто обнаруживают увеличение печени и селезенки. На этом фоне выявляют органные поражения.

Наиболее типично поражение опорно-двигательного аппарата. Больные жалуются на боли в мышцах и суставах, преимущественно в крупных. Для бруцеллеза характерен полиартрит, при каждом обострении в процесс вовлекаются новые суставы. Чаще поражаются коленный, локтевой, плечевой, тазобедренный суставы, редко – мелкие суставы кисти и стоп. Характерны периартрит, параартрит, бурсит, экзостозы. Суставы опухают, подвижность в них ограничена, кожа над ними, как правило, нормальной окраски. Нарушение

подвижности и деформация суставов обусловлены разрастанием костной ткани. Поражается позвоночник, чаще в поясничном отделе.

Для бруцеллеза типичен сакроилеит, диагностическая значимость его крайне велика, так как другие этиологические агенты вызывают его очень редко. Для выявления саркоилеита существует ряд диагностических приемов. Информативен симптом Эриксена: больного укладывают на перевязочный стол и производят давление на гребень подвздошной кости при положении на боку или сдавливают обеими руками передние верхние гребни подвздошных костей в положении на спине. При одностороннем сакроилеите возникают боли на пораженной стороне, при двустороннем отмечают боли в крестце с двух сторон.

Для диагностики сакроилеитов проверяют наличие и других симптомов: Нахласса, Ларрея, Джона–Бера, Ганслена, Фергансона и др.

Симптом Нахласса: при положении больного на столе лицом вниз сгибают ему ноги в коленных суставах. При подъеме конечности появляется боль в пораженном крестцово-подвздошном сочленении. Симптом Ларрея: больного укладывают на стол в положение на спине. Врач обеими руками растягивает в стороны выступы крыльев подвздошных костей, при этом возникает боль на пораженной стороне (при одностороннем сакроилеите). Симптом Джона–Бера: больной находится в положении на спине, при давлении на лонное сочленение перпендикулярно вниз он ощущает боль в крестцово-подвздошном сочленении.

При хронических формах бруцеллеза часто поражаются не только суставы, но и мышцы. Миозиты проявляются тупыми, продолжительными болями в пораженных мышцах, интенсивность их нередко связана с изменениями погоды. При пальпации, чаще в мышцах конечностей и поясницы, определяют более болезненные участки, а в толще мышц прощупывают болезненные уплотнения различных размеров и формы. Чаще они пальпируются в виде тяжей, валиков, реже имеют округлую или овальную форму. Со временем в одном участке изменения мышц проходят, но появляются воспалительные очаги в других мышечных группах. После введения специфического антигена (например, при постановке пробы Бюрне) болевые ощущения в области пораженных мышц заметно усиливаются, а иногда можно определить и увеличение размеров воспалительного инфильтрата.

Помимо миозитов, у больных бруцеллезом часто (до 50–60%) выявляют фиброзит (целлюлит), который может локализоваться в подкожной клетчатке на голенях, предплечьях и особенно часто на спине и пояснице. Размеры области фиброзитов (целлюлитов) колеблются от 5–10 мм до 3–4 см. Вначале их прощупывают в виде мягких овальных образований, болезненных или чувствительных при пальпации (иногда больные сами обращают внимание на их появление). В дальнейшем они уменьшаются в размерах, могут полностью рассосаться или склерозируются и остаются на длительное время в виде небольших плотных образований, безболезненных при пальпации. При обострениях возможно появление новых фиброзитов. Поражение нервной системы при хроническом бруцеллезе проявляется чаще всего невритом, полиневритом, радикулитом. Поражение ЦНС (миелит, менингит, энцефалит, менингоэнцефалит) наблюдают редко, но эти осложнения протекают длительно и довольно тяжело.

Изменения половой системы у мужчин выражены орхитом, эпидидимитом; снижена половая функция. У женщин наблюдают сальпингит, метрит, эндометрит. Возникает аменорея, может развиться бесплодие. У беременных часты аборты, мертворождения, преждевременные роды. Описан врожденный бруцеллез у детей.

Иногда наблюдают поражения глаз (ирит, хориоретинит, увеит, кератиты, атрофия зрительного нерва и др.).

При аэрогенном заражении часто развиваются вялотекущие бруцеллезные пневмонии, которые безуспешно лечатся антибиотиками.

Возможны миокардит, эндокардит, аортит и другие поражения сердечно-сосудистой системы.

Вторично-хроническая форма протекает так же, как и первично-хроническая. И та и другая заканчивается переходом во вторично-латентную форму, может неоднократно рецидивировать.

Вторично-латентная форма отличается от первично-латентной тем, что она значительно чаще переходит в манифестные формы (рецидивирует); кроме того, на фоне вторичной латенции возможно развитие различных резидуальных явлений после хронических форм (ограничение подвижности суставов, бесплодие, нарушение зрения и т.д.).

Течение бруцеллеза зависит от вида возбудителя. При овечьем бруцеллезе (Brucella melitensis) болезнь чаще начинается с остросептической формы и протекает тяжелее. При заражении от коров

(Brucella abortus) часто возникает как первично-хроническая метастатическая или даже как первично-латентная форма. Однако нужно учитывать, что при совместном содержании скота (овец и коров) иногда отмечают инфицирование коров от овец, и тогда человек заражается от коров Brucella melitensis.

Осложнения, вызванные вторичной флорой, редки.

Диагностика бруцеллеза. Осуществляется по данным клинического течения и результатам лабораторных и инструментальных исследований. Для этого проводятся общий анализ крови, мочи (в динамике два раза), кал на яйца глистов, биохимическое исследование крови (концентрация билирубина, активность АЛТ, АСТ), кровь на Brucellae spp., анализ крови на реакцию Райта, Хеддлсона, РПГА с бруцеллезным эритроцитарным диагностикумом, реакция Кумбса (в динамике два раза), проба Бюрне, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, рентгенография позвоночника, суставов, консультация врача-офтальмолога, невролога (по показаниям).

В настоящее время имеются различные способы диагностики бруцеллеза у человека, к числу которых следует отнести стандартные микробиологические тесты для выделения Brucella spp. из крови, тканей, жидкостей организма и костного мозга, серологические тесты для определения анти-Brucella spp. антителомолекулярные методы для определения Brucella spp. ДНК [88]. В своем большинстве для определения Brucella spp. используют культуральную технологию и серологические тесты (стандартный агглютинационный тест, тест выявления античеловеческих иммуноглобулинов, тест Росе-Бенгала, тесты на основе меркаптана, ИФА) [89].

Серологические тесты представляются более эффективными, но могут быть неспецифичными в виду перекрестного реагирования или недостаточно чувствительными с биоматериалом, полученном от особей с низкой или субклинической выраженностью бруцеллеза [90]. Результаты, полученные с использованием вышеописанных методов достаточно хорошо аргументированы и представлены в соответствующем обзоре [91].

В настоящее время нашли широкое использование молекулярно-генетические методы амплификации нуклеиновых кислот, а именно ПЦР. Впервые ПЦР-тест для выявления бруцеллеза был предложен Fekete et al. в 1990 г. Авторы амплифицировали 635 bp фрагмент весом 43 кДа гена белка наружной мембраны B. abortus штамм 19.

Несколькими исследованиями было показано, что ПЦР весьма эффективна для быстрой диагностики бруцеллеза и является хорошим маркером для посттерапевтической излеченности и раннего определения реинфекции [92, 93]. В последующем были разработаны ПЦР-методы, позволившие проводить дифференцировку 10 видов Brucell. Нельзя не отметить, что ПЦР-диагностика используется для выявления бруцеллеза у животных и человека.

Метод стандартной ПЦР является простым и эффективным. Однако эффективность этого метода зависит от специфичности праймеров. Различные пары праймеров получены для выявления Brucella spp., однако только несколько из них используются в диагностических целях при исследовании клинических материалов от человека.

В настоящее время ПЦР для быстрого определения и дифференциации видов Brucella в клинических материалах активно развивается, при этом в качестве фрагментов-мишеней выступают 16S-23S внутренний транскрипциональный фрагмен (ITS) и гены, кодирующие omp25 и omp31, BCSP 31 и IS 711 [94–98].

2.1.3. Лептоспироз

Лептоспироз – острая инфекционная зоонозная болезнь, возбудителем которой являются бактерии рода лептоспира (Leptospira), передающиеся человеку через воду, содержащую мочу инфицированных млекопитающих, преимущественно грызунов [99].

Заболевание характеризуется поражением капилляров, часто поражением печени, почек, мышц, явлениями интоксикации, сопровождается волнообразной лихорадкой. Ранее это заболевание имело название иктеро-геморрагическая лихорадка, болезнь Васильева-Вейля. В 1883 г. Н.П. Васильев выделил возбудителя этого заболевания у больных с желтухами, в 1886 г. детально описал 4 случая. Адольф Вейль тщательно изучил симптомы болезни в 1886 г., когда он сообщил об «остром инфекционном заболевании с увеличением селезенки, желтухой и нефритом». Впоследствии эта болезнь получила название болезни Васильева–Вейля [100, 101].

В 1914–1915 гг. японские исследователи Инада и др. выделили возбудителя заболевания – лептоспиру и отнесли ее к спирохетам.

В последующие годы были выявлены лептоспирозы во многих странах и изучены их возбудители – различные виды лептоспир. Так, например, в 1916–1918 гг. в Японии была описана 7-дневная лихорадка с возбудителем Leptospira hebdomadis. В 1927 г. в Советском Союзе В.А. Башенин описал доброкачественный безжелтушный лептоспироз под названием «водной лихорадки». Возбудитель этой лихорадки Leptospira grippotyphosa был выделен из крови больного в 1928 г. С.И. Тарасовым и Г.В. Эпштейном. В изучении вопросов эпидемиологии и профилактики лептоспирозов большие заслуги принадлежат В.И. Терских, К.Н. Токаревичу и А. А. Варфоломеевой и другим российским ученым [102–105].

Этиология лептоспироза. Лептоспира (Leptospira) – род грамотрицательных спиралевидных бактерий класса спирохет. Род Leptospira семейства Leptospiraceae представлен двумя видами: паразитическим – L. interrogans и сапрофитным – L. biflexa. Оба вида подразделяют на многочисленные серотипы. Последние – основная таксономическая единица, формирующая серологические группы. В основу классификации лептоспир положено постоянство их антигенной структуры. На сегодняшний день известно 25 серогрупп, объединяющих около 250 патогенных серотипов лептоспир [106].

В последнее время с помощью молекулярно-генетических подходов идентифицировано еще 13 патогенных видов Leptospira, семь из которых (L. interrogans, L. borgpetersenii, L.santarosai, L. noguchii, L. weilli, L. kirschneri и L. alexanderi) в первую очередь рассматриваются в качестве потенциальных агентов поражения людей и домашних животных [107, 108].

Возбудитель лептоспироза человека и животных относят к виду L. interrogans. Наибольшую роль в структуре заболеваемости имеют серогруппы L. interrogans icterohaemorragiae, поражающая серых крыс, L. interrogans pomona, поражающая свиней, L. interrogans canicola – собак, а также L. interrogans grippotyphosa, L. interrogans hebdomadis.

Лептоспиры – тонкие, подвижные микроорганизмы спиралевидной формы длиной от нескольких до 40 нм и более и диаметром от 0,3 до 0,5 нм. Оба конца лептоспир, как правило, загнуты в виде крючьев, но встречаются и бескрючковые формы. Лептоспиры имеют три основных структурных элемента: наружную оболочку, осевую нить и цитоплазматический цилиндр, который винтообразно закру-

чен вокруг продольной оси. Размножаются они путем поперечного деления.

Лептоспиры грамотрицательны. Это строгие аэробы; их выращивают на питательных средах, содержащих сыворотку крови. Оптимум роста 27–30 °С, однако и в таких условиях они растут чрезвычайно медленно. Факторы патогенности лептоспир – экзотоксиноподобные вещества, эндотоксин, ферменты (фибринолизин, коагулаза, липаза и др.), а также инвазивная и адгезивная способность.

Лептоспиры чувствительны к воздействию высоких температур: кипячение их убивает мгновенно, нагревание до 56–60 °С – в течение 20 мин. К действию низких температур лептоспиры более устойчивы. Так, при 30–70 °С и в замороженных органах они сохраняют жизнеспособность и вирулентность (способность к заражению) в течение многих месяцев. Желчь, желудочный сок и кислая моча человека губительно действуют на лептоспиры, а в слабощелочной моче травоядных они остаются жизнеспособными в течение нескольких суток. В воде открытых водоемов при слабощелочной или нейтральной ее реакции лептоспиры сохраняются в течение 1 мес., а в сырой и переувлажненной почве они не теряют патогенность до 9 мес.

На пищевых продуктах лептоспиры сохраняются до 1–2 сут, а под воздействием ультрафиолета и при высушивании погибают в течение 2 ч. Лептоспиры чувствительны к препаратам пенициллина, хлорамфениколу, тетрациклину и чрезвычайно чувствительны к действию обычных дезинфицирующих средств, кипячению, солению и маринованию. При этом низкие температуры не оказывают губительного воздействия на лептоспиры. Этим объясняют их способность зимовать в открытых водоемах и влажной почве, полностью сохраняя вирулентность [103, 109].

Патогенез лептоспироза. Воротами инфекции чаще является кожа. Для проникновения лептоспир достаточно малейших нарушений целостности кожи. В связи с этим заражение наступает даже при кратковременном контакте с водой, содержащей лептоспиры. Возбудитель может проникать также через слизистые оболочки органов пищеварения и конъюнктиву глаз. На месте ворот инфекции никаких воспалительных изменений («первичного аффекта») при этом не возникает. Дальнейшее продвижение лептоспир происходит по лимфатическим путям. Ни в лимфатических сосудах, ни в регионарных

лимфатических узлах воспалительных явлений также не развивается. Барьерная роль лимфатических узлов выражена слабо. Лептоспиры легко их преодолевают и заносятся в различные органы и ткани (преимущественно в печень, селезенку, легкие, почки, надпочечники и центральную нервную систему), в которых происходит размножение и накопление лептоспир. Эта фаза патогенеза называется фазой заражения и по времени совпадает с инкубационным периодом и длится от 4 до 14 сут.

В начальном периоде болезни или фазе генерализованной инфекции наблюдается повторная лептоспиремия с последующим массивным поступлением лептоспир и их токсинов в почки, печень, надпочечники, оболочки мозга. Вторичная массивная бактериемия приводит к обсеменению различных органов, где продолжается размножение возбудителей. У погибших от лептоспироза отмечаются многочисленные кровоизлияния, наиболее интенсивные в области скелетных мышц, почек, надпочечников, печени, желудка, селезенки и легких. В печени лептоспиры прикрепляются к поверхности клеток, а также находятся в межклеточном пространстве. Часть лептоспир погибает. Лептоспиры, их токсины и продукты обмена приводят к выраженной интоксикации, которая особенно быстро нарастает на 2–3 сут от начала болезни. Наступает фаза токсинемии, при которой поражается эндотелий капилляров, повышается их проницаемость, возникает геморрагический синдром с поражением печени, почек, надпочечников.

Лептоспиры выделяют гемолизин, что приводит к разрушению (гемолизу) эритроцитов. Возбудители и их токсические продукты обладают выраженным действием на сосудистую стенку и на свертывающую систему крови. В тяжелых случаях развивается тромбогеморрагический синдром.

Особое место в патогенезе лептоспироза занимает поражение почек. В большинстве случаев летальные исходы связаны с развитием острой почечной недостаточности (уремическая кома). Она возникает в результате непосредственного действия лептоспир и их токсических продуктов жизнедеятельности на клеточную стенку, приводит к тяжелым повреждениям эпителия почечных канальцев, коркового и подкоркового вещества почек, что приводит к нарушению процессов мочеобразования. Следствием этого является олигурия с возможным развитием уремии. В генезе анурии может иметь значение и выраженное снижение АД, что иногда наблюдается при

лептоспирозе. Именно в почках наиболее длительно сохраняются лептоспиры (до 40 сут). У части больных (10–35%) лептоспиры преодолевают гемато-энцефалический барьер, что приводит к поражению центральной нервной системы обычно в виде менингитов. Кровоизлияния в надпочечники могут привести к развитию острой недостаточности коры надпочечников. Своеобразным и патогномоничным проявлением лептоспироза является поражение скелетных мышц (рабдомиализис), особенно выраженное в икроножных мышцах. В мышцах обнаруживаются типичные для лептоспироза фокальные некротические и некробиотические изменения. В биоптатах, сделанных на ранних этапах болезни, выявляют отек и васкулизацию. С помощью иммунофлюоресцентного метода в этих очагах обнаруживается лептоспирозный антиген. Заживление происходит за счет формирования новых миофибрилл с минимальным фиброзом. Распад мышечной ткани и поражение печени приводят к повышению активности сывороточных ферментов (АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы и др.). Иногда в результате гематогенного заноса развивается специфическое лептоспирозное поражение легких (пневмония), глаз (ириты, иридоциклиты), реже других органов.

Эта фаза продолжается в течение 1 нед., однако может укорачиваться до нескольких суток. Максимальную концентрацию лептоспир к концу фазы лептоспиремии наблюдают в печени. Лептоспиры продуцируют гемолизин, который, оказывая влияние на мембрану эритроцитов, вызывает их гемолиз и высвобождение свободного билирубина. Кроме того, в печени развиваются деструктивные изменения с формированием воспаления и отека ткани. При тяжелом течении болезни основной фактор патологического процесса в печени – поражение мембран кровеносных капилляров, чем и объясняют наличие кровоизлияний и серозного отека.

Патогенез желтухи при лептоспирозе носит двоякий характер: с одной стороны, распад эритроцитов вследствие токсического воздействия на мембраны гемолизина и гемолитического антигена, а также в результате эритрофагии клетками ретикулоэндотелиальной системы в селезенке, печени и других органах, с другой – вследствие развивающегося паренхиматозного воспаления с нарушением желчеобразующей и выделительной функции печени.

В этот период наряду с размножением лептоспир начинается их разрушение и, как следствие, появления антител, агглютинирующих

к четвертому дню болезни и лизирующих лептоспиры. Накопление в организме продуктов метаболизма и распада лептоспир сопровождается лихорадкой и интоксикацией, что повышает сенсибилизацию организма и вызывает гиперергические реакции. В процессе болезни начинает формироваться иммунитет.

До введения в практику антибиотиков у больных лептоспирозом антитела появлялись рано и достигали высоких титров (1:1000–1:100 000), однако в последние годы при раннем назначении антибиотиков антитела появляются поздно (иногда лишь в периоде реконвалесценции и титры их невысокие). Иммунитет при лептоспирозе типоспецифичен, т.е. только по отношению к тому серотипу, которым было обусловлено заболевание. Возможно повторное инфицирование другим серотипом лептоспир. Специфический иммунитет сохраняется длительно.

В периоде ранней реконвалесценции (обычно после 5–10-дневной апирексии) наряду с угасанием клинического процесса возможен рецидив болезни с возобновлением основных клинических проявлений болезни. При адекватной антибиотикотерапии рецидивы не развиваются. В процессе выздоровления наступает полное очищение организма от лептоспир. Хронические формы лептоспироза не развиваются, хотя могут быть резидуальные явления, например снижение зрения после перенесенного лептоспирозного иридоциклита.

Эпидемиология лептоспироза. Лептоспироз – одна из самых распространенных природно-очаговых инфекционных болезней. Источники инфекции: грызуны (крысы, мыши), промысловые животные (сурки), домашние животные (крупный рогатый скот, собаки, свиньи, лошади) [8, 9, 10]. Смертность среди последних достигает 65–90%.

Роль отдельных видов животных как источника лептоспироза далеко не одинакова в связи с различной степенью чувствительности их к этим микроорганизмам и с характером ответной реакции на заражение. Животные, у которых в результате инфицирования возникает хронический лептоспироз, а в ряде случаев и бессимптомный процесс, сопровождаемый длительным выделением лептоспир с мочой, имеют наибольшее эпидемиологическое и эпизоотологическое значение. Именно эти животные обеспечивают сохранение лептоспир как биологического вида. Наибольшее значение в природных очагах лептоспироза отводят представителям отряда грызунов, а также на-

Рис. 2.1. Схема эпидемиологии лептоспироза

секомоядным (ежи, землеройки). Носительство лептоспир доказано почти у 60 видов грызунов, из которых 53 относят к семейству мышеобразных и хомякообразных.

Биологическая пластичность лептоспир обусловливает возможность адаптации их к сельскохозяйственным и домашним животным (крупный рогатый скот, свиньи, лошади, собаки), а также к синантропным грызунам (серые крысы, мыши), которые формируют антропургические очаги инфекции, представляющие основную опасность для человека (рис. 2.1).

С эпидемиологической точки зрения важна заболеваемость крупного и мелкого рогатого скота, а также свиней [110, 111, 112]. Болеют животные любого возраста, но у взрослых лептоспироз протекает чаще в скрытой форме, а у молодняка – с более выраженными симптомами.

Человек не имеет значения в качестве источника инфекции.

Основной фактор передачи возбудителя лептоспироза — вода, загрязненная выделениями (мочой) инфицированных животных. Непосредственными причинами заражения людей оказывается употребление сырой воды для питья, умывание из открытых водоемов, купание в небольших слабопроточных прудах или переход их вброд.

Некоторое значение в передаче инфекции имеют и пищевые продукты, загрязненные выделениями грызунов. Передача инфекции чаще всего происходит контактным путем, однако возможен и пищевой путь. Факторами передачи бывают и влажная почва, трава пастбищ, загрязненные выделениями больных животных. Заражение может происходить при забое скота, разделке туш, а также при употреблении в пищу молока и термически не обработанного мяса. Зачастую лептоспирозом заболевают лица, имеющие профессиональный

контакт с больными животными: ветеринары, дератизаторы и сельскохозяйственные работники. Для проникновения лептоспир достаточно малейших нарушений целостности кожного покрова.

Эпидемические вспышки лептоспироза происходят, как правило, в летне-осенний период. Пик заболеваемости приходится на август. Различают три основных типа вспышек: водный, сельскохозяйственный и животноводческий. Лептоспироз встречают и в виде спорадических случаев, которые могут регистрироваться в течение всего года.

Лептоспиры гидрофильны, поэтому для лептоспироза характерна высокая распространенность в областях, где много болотистых и сильно увлажненных низменностей.

Заболевание распространено по всему миру и ежегодно насчитывает 853 тыс. случаев, из которых 48 тыс. с летальным исходом [113]. Наибольшая встречаемость заболевания в тропических регионах, включая Азиатско-Тихоокеанский регион, Латинскую Америку и Карибы, где ежегодно заболеваемость составляет более 10 случаев на 100 тыс. населения [114]. Наиболее яркие эпидемии лептоспироза отмечены в Никарагуа в 2007 г. и на Филиппинах в 2009 г. [115].

У людей заболевание развивается либо вследствие прямого контакта, либо опосредованного контакта с инфицированной мочей инфицированных животных [116–118]. Хорошо известно, что серовары Leptospira, циркулирующие в отдельной популяции животных, являются значимыми в плане определения источников и путей передачи возбудителя к человеку. На ранних стадиях развития заболевания лептоспироз у человека проявляется в основном как неспецифическое лихорадочное заболевание, которое бывает достаточно тяжело отличить от других подобных заболеваний, в частности, в тропических регионах [119, 120]. Основным проявлением лептоспироза является его опасные для жизни проявления. Наиболее опасными из таких проявлений являются легочной геморрагический синдром [121–124] и острое повреждение почек, обусловленное болезнью Weil [125], которая имеет достаточно широкое распространение в эндемичных регионах. Смертельные исходы от легочного геморрагического синдрома и болезни Weil составляют более чем 10% и 70% соответственно [126]. Кроме того, лептоспироз с высокой степенью вероятности распознается как важная причина недифференцируемой лихорадки [127–134]. В основном лептоспироз среди пациентов не распознается

или диагностируется как малярия [135], лихорадка денге [136–138] или как другие причины острого лихорадочного заболевания.

В Российской Федерации лептоспироз относят к числу наиболее распространенных зоонозов, заболеваемость составляет 0,9–1,5 на 100 тыс. населения. Наиболее высока заболеваемость в Северо-Западном, Центральном и особенно Северо-Кавказском регионах. В последние годы отмечают четкую тенденцию к урбанизации заболеваемости – распространение в мегаполисах (Москва, Санкт-Петербург).

Естественная восприимчивость людей к лептоспирозной инфекции значительна. Постинфекционный иммунитет прочный, но типоспецифический, поэтому возможны повторные заболевания, вызванные другими сероварами возбудителя.

Клиника лептоспироза. Выделяют 2 формы болезни – желтушная и безжелтушная. При желтушной форме инкубационный период составляет 1–2 нед. Начало острое, температура до 40 °С, общая слабость, склеры инъецированы. С 2–3 сут увеличивается печень, иногда селезенка, появляется иктеричность склер, кожи и появляются интенсивные мышечные боли (в икроножных мышцах). С 4–5 сут возникает олигурия, затем анурия. Со стороны сердечно-сосудистой системы тахикардия, может быть инфекционный миокардит. Также есть геморрагический синдром (чаще во внутренние органы) – и, следовательно, анемия.

При безжелтушной форме инкубационный период может сокращаться до 4–10 сут. Поднимается температура, слабость, появляются менингеальные симптомы, олигоанурия, ДВС-синдром, увеличение печени.

Общепринятой классификации лептоспироза нет.

По клиническому течению выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую форму лептоспироза. Легкая форма может протекать с лихорадкой, но без выраженного поражения внутренних органов. Среднетяжелую форму характеризуют выраженная лихорадка и развернутая клиническая картина лептоспироза, а для тяжелой формы характерны развитие желтухи, появление признаков тромбогеморрагического синдрома, менингита и острой почечной недостаточности. По клиническим проявлениям выделяют желтушные, геморрагические, ренальные, менингеальные и смешанные формы. Лептоспироз может быть осложненным и неосложненным.

Болезнь начинается остро, без продромального периода, с сильного озноба, повышения температуры тела в течение 1–2 сут до высоких цифр (39–40 °С). Температура остается высокой в течение 6–10 сут, затем происходит ее снижение или критически, или укороченным лизисом. У больных, не получавших антибиотики, можно наблюдать вторую лихорадочную волну. Возникают и другие симптомы интоксикации, такие как сильная головная боль, боль в пояснице, слабость, отсутствие аппетита, жажда, тошнота, иногда рвота. В этот период также может развиться конъюнктивит.

Характерный признак лептоспироза – боль в мышцах, преимущественно икроножных, но может возникать боль в мышцах бедра и поясничной области. При тяжелых формах боль настолько сильна, что затрудняет движения больного. При пальпации отмечают резкую болезненность мышц. Интенсивность миалгий часто соответствует тяжести течения болезни. Миолиз приводит к развитию миоглобинемии, являющейся одной из причин развития острой печеночной недостаточности (ОПН). У части больных миалгию сопровождает гиперестезия кожи. Обращают на себя внимание гиперемия кожи лица и шеи, инъекция сосудов склер. При осмотре выявляют «симптом капюшона» – одутловатость лица и гиперемию кожи лица, шеи и верхней половины грудной клетки, инъекцию сосудов склер.

При тяжелом течении лептоспироза с 4–5 сут болезни возникают иктеричность склер и желтушность кожных покровов. Клиническое течение можно схематично разделить на три периода: начальный, разгара, выздоровления.

У 30% больных в начальном, а иногда и в периоде разгара болезни возникает экзантема. Сыпь состоит из полиморфных элементов, расположенных на коже туловища и конечностей. По характеру сыпь может быть кореподобной, краснухоподобной, реже скарлатиноподобной. Могут встречаться и уртикарные элементы.

Макулезная сыпь склонна к слиянию отдельных элементов. В этих случаях образуются эритематозные поля. Эритематозную экзантему встречают наиболее часто, сыпь исчезает через 1–2 сут. После исчезновения сыпи возможно отрубевидное шелушение кожи. Нередко появляются герпетические высыпания (на губах, крыльях носа). Тромбогеморрагический синдром проявляется, помимо петехиальной сыпи, кровоизлияниями в кожу на местах инъекций, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеру.

В этот период возможны небольшая боль в горле, покашливание. При объективном исследовании нередко обнаруживают умеренную гиперемию дужек, миндалин, мягкого неба, на котором можно увидеть энантему, кровоизлияния. У части больных увеличиваются поднижнечелюстные, задние шейные лимфатические узлы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание относительная брадикардия, снижение АД. Тоны сердца приглушены, при ЭКГ можно обнаружить признаки диффузного поражения миокарда.

Возможно развитие специфической лептоспирозной пневмонии или бронхита. При ее возникновении наблюдают притупление легочного звука и боль в грудной клетке.

Печень увеличена, умеренно болезненна при пальпации, почти у половины больных пальпируется селезенка.

Признаками поражения ЦНС при лептоспирозе служат менингеальный синдром: головокружение, бред, бессонница, головная боль и положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц; симптом Кернига; верхний, средний и нижний симптомы Брудзинского). При исследовании цереброспинальной жидкости отмечают признаки серозного менингита: цитоз с преобладанием нейтрофилов.

Со стороны мочевыделительной системы можно наблюдать признаки ОПН: снижение диуреза вплоть до развития олигоанурии, появление в моче белка, гиалиновых и зернистых цилиндров, почечного эпителия. В крови увеличено содержание калия, мочевины, креатинина.

При исследовании периферической крови определяют повышение СОЭ и нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нередко до миелоцитов, анэозинофилию.

В разгаре болезни с 5–6 сут в тяжелых случаях нарастает интоксикация, усиливаются головная боль, мышечная слабость, появляется отвращение к пище, учащается рвота, хотя температура тела снижается. У части больных возникает желтуха, интенсивность которой соответствует тяжести течения болезни и которая длится от нескольких сут до нескольких недель. В этот период наблюдают наиболее тяжелые проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, кровотечения из десен, желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье, кровоизлияния в оболочки и вещество головного мозга. Чаще геморрагический

синдром наблюдают при желтушной форме болезни. Возникают клинические и ЭКГ-признаки поражения сердца, оболочек мозга. Особого внимания заслуживает поражение почек: нарастающая азотемия, протеинурия.

В результате гемолиза и нарушения эритропоэза нарастают анемия гипорегенераторного типа, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лимфопения, нарушается агрегационная способность тромбоцитов, СОЭ достигает 40–60 мм/ч. При биохимическом исследовании крови выявляют умеренную гипербилирубинемию с повышенным содержанием как связанного, так и свободного билирубина при небольшом повышении активности трансфераз. В то же время в связи с поражением мышц резко возрастает активность креатинфосфокиназы, нарушается белково-синтетическая функция печени, снижается уровень альбумина.

Состояние начинает улучшаться с конца второй недели, период выздоровления с 20–25 дня болезни. В этот период возможен рецидив лептоспироза, который обычно протекает легче основной волны. В остальных случаях температура тела стойко нормализуется, но длительно сохраняется астенический синдром, возможен полиурический криз. Функции печени и особенно почек восстанавливаются медленно, длительно сохраняется недостаточность функции канальцев, что проявляется изогипостенурией и протеинурией; возможны трофические нарушения, нарастание анемии.

В различных регионах течение лептоспироза может иметь различия по частоте желтушных форм, поражению ЦНС, развитию ОПН. Наиболее тяжело протекает лептоспироз, вызванный L. interrogans icterohaemorragiae. Повсеместны абортивные и стертые формы болезни, протекающие с кратковременной (2–3 сут) лихорадкой без типичной органной патологии.

Летальность варьирует от 1 до 3%. Причины смерти – указанные выше осложнения, чаще всего ОПН.

К осложнениям лептоспироза относятся острая печеночная недостаточность по типу печеночной комы, острая почечная недостаточность, массивные кровотечения, поражение оболочек глаз, пневмония, миокардит, параличи, парезы и инфекционо-токсический шок.

Диагностика лептоспироза. Лабораторная диагностика лептоспироза остается открытой. Имеется много диагностических тестов для выявления этого заболевания. Они могут быть разделены

на 3 основные группы: а) методы выявления возбудителя в культуре или из клинических материалов (микробиологические); б) иммунологические методы и в) молекулярно-генетические методы.

Диагноз лептоспироза устанавливают на основании характерных клинических симптомов: острое начало, гипертермия, миалгия, гиперемия лица, сочетанное поражение печени и почек, геморрагический синдром, островоспалительные изменения в крови.

Лабораторное подтверждение диагноза получают при бактериоскопическом, бактериологическом, биологическом и серологическом исследованиях. В первые дни болезни лептоспиры обнаруживают в крови с помощью темнопольной микроскопии, позднее в осадке мочи или спинно-мозговой жидкости (СМЖ).

При посеве крови, мочи или СМЖ на питательные среды, содержащие сыворотку крови, удается получить более достоверные результаты, хотя этот метод требует времени, поскольку лептоспиры растут довольно медленно. Первичные посевы крови, мочи, тканей органов, подозрительных на содержание лептоспир, рекомендуется выдерживать первые 5–6 сут при температуре 37 °С, а затем при 28–30 °С.

Биологический метод заключается в заражении животных: мышей, хомяков и морских свинок, однако в последнее время у этого метода появилось много противников, считающих его негуманным.

Наиболее информативны серологические методы, в частности реакция микроагглютинации, рекомендованная ВОЗ. Положительным считают нарастание титра антител 1:100 и выше.

Используя простые диагностические процедуры можно выделить возбудитель из мочи или крови с последующей микроскопией соответствующих образцов. Однако чувствительность и специфичность таких подходов остается под большим вопросом. Кроме того, для подобных исследований требуются идеальные условия в плане забора исследуемого материала с соблюдением соответствующих правил стерильности с тем, чтобы максимально исключить наличие посторонней микрофлоры. Chandrasekaran et al. сравнивали эффективность классической микроскопической диагностики против ИФА-IgM диагностики лептоспироза и пришли к заключению, что классический микроскопический метод диагностики имеет высокую степень положительности результатов у пациентов с клинически подтвержденным лептоспирозом в сравнении с ИФА (95,5% против 64,7%) [138, 139]. Позитивность микроскопической диагностики

снижалась, а ИФА увеличивалась с течением инфекционного процесса. В другом исследовании 297 проб было показано, что чувствительность и специфичность классического микроскопического метода диагностики составила только около 60% [140].

Иммунологическим референс-стандартом для диагностики лептоспироза является микроскопирующий агглютинирующий тест (МАТ).

В идеале тест требуется для установления двух состояний (острая инфекция или пациент конвалесцент). В клинических условиях, где быстро происходит смена ситуаций, МАТ нельзя признать идеальным тестом для диагностики лептоспироза.

Среди других иммунологических тестов используют IgM-ИФА, микрокапсульный агглютинирующий тест, Lepto-dipstick, Lepto-DriDot и Leptocheck-WBтест. Они предназначены для быстрой диагностики и являются более простыми, чем МАТ [141–144].

Sun et. al создали рекомбинантный растворимый белок из антигенов, который позднее использовали в IgM-ИФА для ранней диагностики лептоспироза [145]. ИФА с рекомбинантным белком давала лучшие результаты (>95% чувствительности при исследовании 493 проб от лептоспирозных больных), чем ИФА тесты, использующие каждый отдельный антиген. Кроме того, они показали, что этот антиген не давал перекрестных реакций с сыворотками пациентов с лихорадкой нелептоспирозной природы, такими как от пациентов с лихорадкой денге и брюшным тифом.

Перспективность использования ИФА-диагностических тестов для выявления лептоспироза определяется хорошей чувствительностью и специфичностью (77% и 91%, соответственно). Недостатки заключаются в гетерогенности среди тестов и более низкая чувствительность и специфичность в начальной фазе заболевания [146].

Несмотря на то, что ИФА тесты более информативны, чем МАТ, они также требуют значительного временного промежутка для получения результата. Быстрые лабораторные тесты (БЛТ) являются альтернативой для постановки диагноза с минимальными лабораторными затратами по времени. Goris и соавт. оценили три коммерческих БЛТ (Lepto Tek Dri Dot, Lepto Tek Lateral Flowи Leptocheck-WB) в сравнении с МАТ и ИФА-теста при исследовании одних и тех же проб [147]. Все три теста характеризовались чувствительностью более чем 75% и специфичностью примерно на уровне 95%.

Перспективными в плане диагностики представляются молеку-

лярно-генетические методы исследования. Они обладают преимуществом ранней диагностики заболевания, но в качестве недостатка имеют ограниченную доступность и высокую стоимость. Имеется несколько диагностических технологий, которые могут быть использованы в геномной диагностике.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР): включение амплифицирующей ДНК последовательности, специфичной для микроорганизмов, используя праймеры. Получаемая амплифицирующая последовательность является специфичной к патогену, этот метод имеет потенциально 100%-ю специфичность. Gravekamp et al. разработали две группы праймеров (G1 и G2, B64 I и B64 II), которые обладали способностью диагностировать все геновиды лептоспир, известные до 2003 г., а также они были использованы в исследованиях, которые были посвящены специфической диагностике лептоспироза [148]. De Abreu Fonseca et al. провели сравнение чувствительности и специфичности ПЦР против МАТ и IgM-ИФА при обследовании 124 проб сыворотки крови (60 с подозрением на лептоспироз) [149]. Специфичность ПЦР составила 100%, но чувствительность варьировала между 44 и 62%, причем меньшая чувствительность была характерна для проб, взятых на поздних сроках инфекции. Чувствительность МАТ находилась в диапазоне 69–95% и повышалась с течением инфекционного процесса (специфичность МАТ находилась в диапазоне 90–100%). Комбинация ПЦР и ИФА увеличивала специфичность чувствительность до 93–95% в течение первой недели инфекции. Близкие данные были показаны и другими исследователями [150].

Перспективным представляются и другие молекулярно-генетические методы исследований: рестрикционно-ферментативный анализ (РФА), случайное амплифицирующее полиморфическое определение ДНК (САПО), импульсный гель-электрофорез, риботипирование, ДНК-секвенирование и др. [150, 151, 152].

2.1.4. Лихорадка Ку

Лихорадка Ку – (синонимы: Ку-риккетсиоз, коксиеллез, пневмориккетсиоз, болезнь Деррика–Бернета, легочный тиф, балканский грипп, лихорадка скотобоен, среднеазиатская лихорадка,

квинслендская лихорадка, термезская лихорадка; Q-fever, Query fever, nine mile fever (англ.), A-Fieber (нем.), Q-fiere, maladie de Derrick-Burnet (франц.) – острый, природно-очаговый зоонозный клещевой риккетсиоз, характеризующийся преимущественным поражением дыхательной системы и развитием распространенного ретикулоэндотелиоза.

В 1937 г. Е.Г. Деррик впервые описал среди фермеров и рабочих мясных фабрик в Южном Квинсленде (Австралия) случаи болезни, названной им «Q fever» (от англ. query – неясный, неопределенный). Риккетсиозную природу возбудителя установили в 1939 г. Ф. Бернет и М.Фриман.

Одновременно и независимо от них Г. Дэвис и Г. Кокс (1938) в США выделили аналогичный возбудитель от клещей D. andersoni и показали его способность образовывать фильтрующиеся формы (Rickettsia diaporica). В связи с этим он был выделен в самостоятельный род коксиел (в честь Г. Кокса).

В 60-х годах XX в. очаги болезни были обнаружены на территории СССР (П.Ф. Здродовский, Е.Н. Барташевич, М.П. Чумаков и др.) [153, 154].

Во время вспышки в декабре 2009 г. в Нидерландах болезнь была ошибочно названа «козьим гриппом» из-за сходных симптомов.

Этиология лихорадки Ку. Возбудитель (Coxiella burnetii) – мелкий полиморфный грамотрицательный неподвижный микроорганизм размером 200–500 нм, способный к образованию L-формы. Имеет ядро, состоящее из нуклеопротеида, цитоплазму и оболочку. По морфологическим, тинкториальным и культуральным свойствам C. burnetii сходна с другими риккетсиями, однако их антигенная активность нестабильна. Обладают фазовой вариабельностью: в РСК в период реконвалесценции обнаруживают антигены первой фазы, в раннем периоде болезни – антигены второй фазы. C. burnetii – облигатный внутриклеточный паразит, размножающийся в цитоплазме и вакуолях пораженных клеток (но не в ядре) и способный к образованию спор, которые устойчивы в окружающей среде. Коксиеллы выращивают на культуре клеток, куриных эмбрионах (в цитоплазме желточного мешка) и путем заражения лабораторных животных (наиболее чувствительны морские свинки).

C. burnetii устойчивы в окружающей среде и к различным физическим и химическим воздействиям. Выдерживают нагревание до

90 °С в течение часа (не погибают при пастеризации молока); сохраняют жизнеспособность в сухих фекалиях инфицированных клещей до полутора лет, в сухих фекалиях и моче зараженных животных – до нескольких недель, в шерсти животных – до 9–12 мес, в стерильном молоке – до 273 сут, в стерильной воде – до 160 сут, в масле (в условиях рефрижератора) – до 41 дня, в мясе – до 30 сут [155, 156].

C. burnetii устойчивы к ультрафиолетовому облучению, воздействию формалина, фенола, хлорсодержащих и других дезинфектантов, чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, хлорамфениколу.

Патогенез Ку-лихорадки. В организм человека возбудитель Ку-лихорадки проникает через дыхательные пути, кишечник, кожу, затем он попадает в кровь и фиксируется в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (гистиоцитах и макрофагах). Ворота инфекции в определенной степени оределяют клиническое течение. В частности, по разным данным частота пневмоний колеблется от 3–5% до 60–70%. При аэрогенном заражении почти всегда возникают выраженные изменения в органах дыхания, а при алиментарных заражениях это бывает редко [157, 158]. На коже в месте внедрения возбудителя первичного аффекта не образуется.

Ку-лихорадка – циклический доброкачественный риккетсиозный ретикулоэндотелиоз. В связи с отсутствием тропизма возбудителя к эндотелию сосудов панваскулит не развивается, поэтому заболеванию несвойственна сыпь и другие симптомы поражения сосудов. В отличие от других риккетсиозов коксиеллы размножаются преимущественно в гистиоцитах и макрофагах.

Патогенез Ку-лихорадки описан в виде ряда последовательных фаз:

– внедрение риккетсий без реакции в месте входных ворот;

– лимфогенная и гематогенная диссеминация риккетсий (первичная или «малая» риккетсиемия) с внедрением их в эндотелиальные клетки (макрофаги и гистиоциты);

– размножение риккетсий в макрофагах и гистиоцитах, выход большого количества возбудителей в кровь (повторная или «большая» риккетсиемия), токсемия с формированием вторичных очагов инфекции во внутренних органах;

– аллергическая перестройка и формирование напряженного (с элиминацией возбудителя и выздоровлением) или ненапряженного

(с повторной риккетсиемией и развитием затяжных и хронических форм процесса) иммунитета [159, 160, 161].

Вероятность затяжного, рецидивирующего и хронического течения болезни с развитием эндокардита, интерстициальной пневмонии и длительной персистенцией возбудителя – важная особенность патогенеза Ку-лихорадки.

Это может быть обусловлено иммунными дефектами, такими как незавершенный фагоцитоз C. burnetii и иммунокомплексная патология с поражением различных тканей и органов (сердечно-сосудистой системы, печени, суставов).

Степень выраженности клинических проявлений нередко зависит от механизма заражения: наиболее тяжелые формы болезни возникают при аэрогенном заражении.

Патоморфологические изменения характеризуются образованием очагов пролиферации ретикулоэндотелия, периваскулитами и умеренно выраженными дистрофическими процессами в различных внутренних органах; в легких возникает интерстициальная пневмония, в селезенке – гиперплазия пульпы, в печени – очаги мононуклеарной инфильтрации и дистрофии гепатоцитов, в почках – набухание канальцевого эпителия, возможно продуктивное воспаление вещества головного мозга и мозговых оболочек [162].

Периваскулярные инфильтраты наблюдаются при хроническом течении инфекционного процесса. В биоптатах печени C. burnetti удавалось найти через несколько лет после перенесенной болезни.

Эпидемиология лихорадки Ку. Ку-лихорадка – природно-очаговая зоонозная инфекция [4, 5, 154, 157]. Различают два типа очагов болезни: первичные природные и вторичные сельскохозяйственные (антропургические). В природных очагах возбудитель циркулирует между переносчиками (клещами) и их теплокровными прокормителями: клещи – теплокровные животные – клещи.

Резервуар возбудителя в природных очагах – иксодовые, частично гамазовые и аргасовые клещи (более семидесяти видов), у которых наблюдают трансфазовую и трансовариальную передачу риккетсий, а также дикие птицы (47 видов) и дикие млекопитающие – носители риккетсий (более 80 видов).

Существование стойкого природного очага инфекции способствует заражению различных видов домашних животных (крупного

и мелкого рогатого скота, лошадей, верблюдов, собак, ослов, мулов, домашних птиц и др.). Они длительно (до двух лет) выделяют риккетсии в окружающую среду с экскрементами, мокротой, молоком, околоплодными водами и могут играть роль самостоятельного резервуара возбудителя в антропургических очагах болезни.

Заражение человека Ку-лихорадкой в антропургических очагах происходит различными путями:

– алиментарным – при употреблении инфицированного молока или молочных продуктов;

– водным – при питье зараженной воды;

– воздушно-пылевым – при вдыхании пыли, содержащей сухие фекалии и мочу зараженных животных или фекалии инфицированных клещей;

– контактным – через слизистые оболочки или поврежденную кожу при уходе за больными животными, обработке сырья животного происхождения.

Возможен трансмиссивный путь инфицирования (при нападении зараженных клещей), не имеющий существенного эпидемиологического значения. Больной человек может выделять C. burnetii с мокротой, но источником инфекции бывает очень редко; известны единичные случаи Ку-лихорадки среди контактных лиц (грудные дети, получавшие молоко больной матери, акушеры, патологоанатомы) [11, 157].

К Ку-лихорадке чувствительны люди разного возраста, но чаще болеют мужчины, занятые сельскохозяйственными работами, животноводством, убоем скота, обработкой шкур и шерсти животных, птичьего пуха и др. В результате все большего влияния человека на природу природные очаги вышли за пределы первоначально установленных «старых» границ и сформировали антропургические очаги с участием домашних животных. Заболевание, ранее считавшееся болезнью лесорубов, геологов, охотников, рабочих лесного и сельского хозяйства, теперь стало заболеванием жителей крупных населенных пунктов и городов. Заболеваемость, наблюдаемая преимущественно весной, летом и осенью, имеет спорадический характер; изредка возникают групповые вспышки; чаще обнаруживают бессимптомные формы инфекции.

Повторные заболевания отмечаются редко; постинфекционный иммунитет стойкий.

Спорадические случаи и локальные вспышки ку-лихорадки регистрируют на всех континентах. «Белых пятен» по Ку-лихорадке на географической карте осталось немного. В России заболевание встречается в Красноярском и Алтайском крае, на Сахалине, в Читинской области, в ряде регионов Западной и Центральной Сибири и почти на всей территории Европейской части (преимущественно в южных регионах). Обязательная регистрация заболеваний Ку-лихорадкой в Российской Федерации введена с 1957 г. В настоящее время заболеваемость невысока: ежегодно регистрируют около 500–600 случаев болезни.

Клиника Ку-лихорадки. Ку-лихорадка характеризуется выраженным полиморфизмом симптомов, что зависит от механизма передачи возбудителя, инфицирующей дозы риккетсий и состояния макроорганизма. Наиболее тяжелые формы болезни возникают при аэрогенном заражении.

Лихорадка Ку может протекать в острой, подострой и хронической форме. В свою очередь эти формы подразделяют на легкие, среднетяжелые, тяжелые и очень тяжелые. Критерии степени тяжести – уровень лихорадки, выраженность интоксикации и органной патологии. В динамическом течении заболевания выделяют инкубационный, начальный период, период разгара и реконвалесценции. Инкубационный период варьирует от 3 до 30 сут (в среднем 12–20 сут).

Заболевание начинается внезапно, с быстрого подъема температуры до 39–40 °С, озноба и потливости, сопровождающихся сильной головной болью, миалгией и артралгией, выраженной слабостью и бессонницей. Возможны головокружение, потливость (вплоть до профузного пота), разбитость, болезненность при пальпации мышц. Часто наблюдается гиперемия лица и шеи, слизистой зева, инъекция сосудов склер, конъюнктивы и гиперемия зева. Иногда отмечается сыпь розеолезного или пятнисто-папулезного характера без постоянной локализации. Иногда отмечают энантему, herpes labialis или herpes nasalis, нарушения сна вплоть до бессонницы. Очень характерна резкая боль в глазницах и глазных яблоках, усиливающаяся при их движении. У некоторых больных возникают сухой кашель, тошнота, рвота, носовые кровотечения, ухудшается аппетит [157].

При тяжелом течении Ку-лихорадки возможны возбуждение, делирий. Выявляются приглушенные тоны сердца, брадикардия,

кривая разнообразная – постоянная, ремиттирующая, волнообразная, неправильная. Начальный период Ку-лихорадки продолжается 7–9 сут. Через несколько суток температура снижается, непродолжительно держится на субфебрильных значениях, пока не наступает вторая волна лихорадки.

В разгар заболевания начинают доминировать признаки поражения органов дыхания – развивается картина трахеита, бронхита или атипичной пневмонии, умеренная артериальная гипотензия. Температура – 39–40 °С. Больных лихорадкой Ку беспокоит чувство стеснения в груди, кашель сухой или с выделением скудной мокроты, сопровождающийся болью в грудной клетке. С развитием пневмонии кашель становится влажным с серозно-гнойной мокротой, иногда с примесью крови; появляется одышка, выслушиваются сухие, реже влажные мелкопузырчатые хрипы. Течение пневмонии при лихорадке Ку – торпидное, с медленным разрешением клинических и рентгенологических признаков.

Со стороны органов пищеварения отмечают ухудшение аппетита, при выраженной интоксикации – тошноту и рвоту; возможен запор. Некоторые больные предъявляют жалобы на метеоризм и боли в животе (вследствие поражения вегетативной нервной системы), иногда сильные, различной локализации. Язык увеличен в объеме, обложен грязно-серым налетом (края и кончик чистые), с отпечатками зубов по краям (схожие изменения отмечают при брюшном тифе). Очень характерна умеренная гепато- и спленомегалия. Иногда развивается реактивный гепатит со всеми присущими ему клиническими и биохимическими признаками; исход обычно благоприятный. Длительно сохраняющуюся гепатоспленомегалию (после нормализации температуры) можно наблюдать при затяжном, хроническом или рецидивирующем течении болезни.

В периоде разгара Ку-лихорадки нередко усиливаются симптомы поражения ЦНС, обусловленные интоксикацией. Отчетливо манифестируют вегетативные расстройства. Возможны менингизм, серозный менингит, менингоэнцефалит, неврит, полиневрит, инфекционный психоз с бредом и галлюцинациями. В периоде реконвалесценции обычно сохраняется выраженный психоастенический синдром.

К необычным симптомам острого течения Ку-лихорадки относят неврит зрительного нерва, экстрапирамидные расстройства,

синдром Гийена–Барре, синдром гиперсекреции ЛДГ, эпидидимит, орхит, гемолитическую анемию, увеличение лимфатических узлов средостения (картина напоминает лимфому или лимфогранулематоз), панкреатит, узловатую эритему, мезентерит [156, 157].

Стадия реконвалесценции протекает с постепенным снижением температуры, улучшением самочувствия больных, исчезновением основных клинических симптомов. Отмечается длительный астенический синдром, восстановление работоспособности происходит медленно. У 3–7% больных регистрируют рецидивы болезни через 4–15 сут после основной волны.

Стертым формам Ку-лихорадки свойственна скудная и нетипичная симптоматика. Их обнаруживают при плановых серологических исследованиях, проводимых в очагах инфекции.

Выделяют острую (до 2–3 нед.), подострую (до 1 мес.) и хроническую (до 1 года) формы, а также стертую форму, которая диагностируется лишь в очагах при лабораторном обследовании. Подострая форма лихорадки Ку имеет продолжительность от 1 до 3 мес., обычно легкое или среднетяжелое течение с волнообразным небольшим подъемом температуры. Для хронической формы характерен часто рецидивирующий, вялотекущий процесс длительностью от нескольких месяцев до 1 года и более.

Возможно бессимптомное течение инфекции в эндемичных очагах и при эпидемических вспышках болезни вследствие заноса возбудителя с сырьем (хлопок, шерсть и др.) в производственные коллективы.

Форму и течение заболевания определяет ряд факторов. Известно, что при спорадической заболеваемости течению болезни свойственна доброкачественность. У детей Ку-лихорадка протекает легче, чем у взрослых. У младенцев грудного возраста, заразившихся через молоко, клиническое течение болезни такое же, как в других возрастных группах. Ряд инфекционистов отмечают более тяжелое и длительное течение Ку-лихорадки у больных старше пятидесяти лет. Сочетание с другими инфекциями (гепатит, дизентерия, амебиаз и др.) утяжеляет течение коксиеллеза, а само заболевание способствует обострению хронической патологии (тонзиллита, отита, колита и др.) [154, 157].

Осложнения лихорадки Ку наблюдаются нечасто. В нераспознанных случаях Ку-лихорадки или при поздно начатом лечении (особен-

но при хроническом течении) возможно развитие плеврита, инфаркта легкого, эндокардита, менингоэнцефалита, пиелонефрита, панкреатиат, гепатита, орхита или эпидидимита риккетсионной природы, тромбофлебита глубоких вен конечностей, неврит. Присоединение вторичной инфекции сопровождается формированием абсцессов.

Диагностика. Диагноз Ку-лихорадки основывается на клинической картине, данных эпидемиологического анамнеза (учет профессии и эндемичности болезни) и результатах лабораторных и инструментальных исследований (используются реакции связывания комплемента, агглютинации, непрямой иммунофлюоресценции, кожная аллергическая проба).

Основу лабораторной диагностики составляют серологические методы: РА, РСК, РНИФ, результаты которых анализируют с учетом фазовых вариаций коксиелл, что позволяет дифференцировать больных и переболевших (стандарт диагностики).

Наиболее простой и чувствительный тест РА используют в макро- и микромодификации. Агглютинины к 8–10 сут болезни обнаруживают в диагностических титрах 1:8–1:16. Максимальные титры (1:32–1:512) отмечают к 30–35 сут болезни. Затем, постепенно снижаясь, они сохраняются в организме переболевшего от нескольких месяцев до нескольких лет.

В клинической практике наиболее широко используют РСК. Обнаружение комплементсвязывающих антител зависит от фазового состояния корпускулярного антигена коксиелл Бернета, используемого в реакции. Антитела к антигену второй фазы свидетельствуют об остром, «свежем» патологическом процессе, возникают с 9 сут болезни и сохраняются до 11–23 лет, а антитела первой фазы появляются с 30 сут и сохраняются не более 2–3 лет. Выявление антител к обоим фазовым вариантам коксиелл свидетельствует либо о хронической форме заболевания, либо об анамнестическом характере реакции, а не о болезни в данный период времени. Высокая концентрация антител к антигену первой фазы свидетельствует о хронической инфекции и характерна для больных с подострым или хроническим коксиеллезным эндокардитом. Антитела в РСК обнаруживают позже, чем в РА.

Самые высокие титры (1:256–1:2048) регистрируют на 3–4 нед. от начала болезни. Они сохраняются длительно – 3, 5, 7, 11 лет. Для дифференциации маркеров острого процесса и «анамнестических»

антител необходимо обследование в динамике («парные сыворотки»); подтверждением заболевания служит нарастание титра в 2–4 раза.

Методы, основанные на ПЦР, приоритетно должны использоваться для прямого определения возбудителя в клинических материалах [159–161]. Так, во время вспышки Ку-лихорадки в Нидерландах была проведена сравнительная оценка диагностической ценности серологических и молекулярно-генетических методов [162, 165]: ПЦР в реальном времени была эффективна для выявления ДНК C. burnetii в течение ранних стадий развития инфекции, но иммунофлюоресцентный метод диагностики оказался более надежным, поскольку антительный ответ развивался как иммунный ответ, вызываемый циркулирующим патогеном, который может быть супрессирован ниже определяемого уровня.

2.1.5. Столбняк

Столбняк (Tetanus) – особо тяжелая, острая, сапрозоонозная (обитатель почв) бактериальная инфекция с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся выделением смертельного токсина, поражением нервной системы и проявляющаяся приступами генерализованных судорог на фоне мышечного гипертонуса.

Заболевание известно с древних времен, на связь между ранениями и развитием столбняка обратили внимание еще врачи древнейших цивилизаций Египта, Греции, Индии и Китая.

Название болезни и первое описание ее клинических проявлений дано Гиппократом, у которого от столбняка умер сын. Изучением этого заболевания занимались Гален, Цельс, Аретей, Авиценна, Амбруаз Паре и другие знаменитые врачи древности и средневековья. Столбнячная палочка впервые обнаружена русским хирургом Н.Д. Монастырским (1883) в трупах умерших людей и немецким ученым А. Николайером (1884) в абсцессах при экспериментальном столбняке у животных. Чистую культуру возбудителя выделил японский бактериолог Ш. Китазато (1887). Позднее он получил столбнячный токсин (1890) и совместно с немецким бактериологом Э. Берингом предложил антитоксическую сыворотку для лечения столбняка. Французский иммунолог Г. Рамон разработал метод получения столбнячного анатоксина (1923–1926).

С начала XIX в. возбудителя столбняка стали активно изучать, так как заметили, что во время войн происходит массовое заражение с летальными исходами среди военнослужащих. Позднее был создан столбнячный анатоксин, применяемый для массовой профилактики, что позволило значительно снизить риск заболеваемости и смертности от столбняка.

Этиология столбняка. Возбудитель столбняка – грамположительная, подвижная, облигатно анаэробная спорообразующая бактерия Clostridium tetani семейства Bacillaceae. Споры располагаются терминально, придавая бактериям вид «барабанных палочек» или «теннисных ракеток». По форме напоминает барабанные палочки или теннисные ракетки за счет располагающихся на конце спор, по бокам которых расположены до 20 длинных жгутиков (они обусловливают активное проникновение и дальнейшее передвижение по организму). Возбудитель имеет размеры: длина 4–8 мкм и ширина 0,3–0,8 мкм.

Во внешней среде возбудитель столбняка один из самых выносливых, так как образует спору при неблагоприятных условиях и при доступе кислорода.

В испражнениях, почве и на различных зараженных предметах споры сохраняются десятки лет, поэтому почва является неиссякаемым резервуаром столбняка. Выдерживают нагревание до 90 °С в течение 2 ч, при кипячении погибают только через 1–3 ч, в сухом состоянии переносят нагревание до 150 °С, в соленой морской воде живут до 6 мес. Гибнет в течение 14 ч от 1%-ного раствора сулемы, формалина и 5%-ного раствора фенола. К действию ультрафиолетового излучения (УФИ) устойчив.

В анаэробных условиях, при температуре 37 °С, достаточной влажности и в присутствии аэробных бактерий (например, стафилококков) споры прорастают в вегетативные формы. Вегетативные формы столбнячной палочки погибают в течение нескольких минут при кипячении, через 30 мин – при 80 °С. Антисептики и дезинфектанты убивают возбудитель столбняка в течение 3–6 ч. В странах с теплым климатом возможна вегетация спор непосредственно в почве.

Патогенез столбняка. Споры столбнячной палочки, попадая в благоприятные анаэробные условия через дефекты кожных покровов, прорастают в вегетативные формы и выделяют самый сильный экзотоксин, относящийся к высокомолекулярным протеинам.

По силе он уступает лишь ботулиновому токсину. Его минимальная смертельная доза – 2 нг/кг. Этот токсин состоит из двух фракций – экзотоксин (тетаноспазмин), цитотоксин (тетанолизин или тетаногемолизин) и так называемой низкомолекулярной фракции, усиливающей синтез ацетилхолина (протеин, усиливающий синтез ацетилхолина) [166].

Тетанолизин (тетаногемолизин) – выделяется из клеток возбудителя с первых суток, но его роль в развитии патогенеза до сих пор не имеет однозначного объяснения. Известно лишь то, что он разрушает эритроциты, тем самым вызывая гемолиз, и подавляет фагоцитоз (пожирание клетками иммунной системы самого возбудителя) – эти два направления предопределяют быстрое проникновение возбудителя к цели (нервная система), что значительно сокращает инкубационный период и делает развитие симптомов более стремительным. Тетанолизин проявляет гемолитическое, кардиотоксическое и летальное действия, вызывает развитие местных некротических поражений. В патогенезе заболевания этот токсин играет менее важную роль. Максимальное накопление токсина в культуре наблюдают уже через 20–30 ч. Процессы его образования не связаны с синтезом тетаноспазмина. Низкомолекулярная фракция усиливает секрецию медиаторов в нервно-мышечных синапсах.

Токсин гематогенным, лимфогенным и периневральным путями распространяется по организму и прочно фиксируется в нервной ткани. Тетаноспазмин – один из самых сильных биологических ядов. Представляет собой полипептид с «дистанцированным» механизмом действия, так как бактерии редко покидают пределы первичного очага инфицирования. Токсин фиксируется на поверхности отростков нервных клеток, проникает в них (за счет опосредованного лигандами эндоцитоза) и путем ретроградного аксонного транспорта попадает в ЦНС. Механизм действия связан с подавлением высвобождения тормозных нейромедиаторов (в частности, глицина и γ-аминомасляной кислоты) в синапсах (токсин связывается с синаптическими белками синаптобревином и целлюбревином). Первоначально токсин действует на периферические нервы, вызывая местные тетанические сокращения мышц.

Тетаноспазмин – вторая составляющая экзотоксина, которая выделяется только при распаде (то есть после фагоцитоза) и действует по следующему принципу – избирательно поражает синаптобревин

(трансмембранный белок-переносчик секреторных везикул-пузырьков клетки, участвующих в выбросе тормозных медиаторов в синапс), что приводит к неконтролируемым мышечным сокращениям, так как идут только процессы возбуждения без тормозных медиаторов. Токсин избирательно блокирует тормозящее действие вставочных нейронов на мотонейроны, нарушая координацию эфферентных рефлекторных дуг. Импульсы, спонтанно возникающие в мотонейронах, беспрепятственно проводятся к поперечнополосатым мышцам, обусловливая их тоническое напряжение. Судорожные сокращения мышц провоцируются афферентной импульсацией от тактильных, слуховых, обонятельных и других рецепторов. Длительные сокращения мышц приводят к развитию гипертермии и большим энерготратам, способствующим развитию метаболического ацидоза.

Ацидоз усугубляется дыхательной недостаточностью, вызываемой уменьшением минутного объема вентиляции легких за счет тонического напряжения диафрагмальных и межреберных мышц. Блокада нейронов ретикулярной формации ствола мозга способствует торможению парасимпатической нервной системы и может также приводить к поражению дыхательного и сосудодвигательного центров, с возможной остановкой дыхания и сердечной деятельности.

Возбудитель в виде спор проникает в организм человека через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. При анаэробных условиях (глубокие колотые раны, раны с глубокими карманами или некротизацией размозженных тканей) в ранах происходят развитие и размножение вегетативных форм, сопровождающиеся выделением экзотоксина. По двигательным волокнам периферических нервов и с током крови тетаноспазмин проникает в спинной, продолговатый мозг и ретикулярную формацию ствола, где фиксируется главным образом во вставочных нейронах полисинаптических рефлекторных дуг. Связанный токсин не поддается нейтрализации. Развивается паралич вставочных нейронов с подавлением всех видов их синаптического тормозного действия на мотонейроны. Вследствие этого усиливается некоординированное поступление двигательных импульсов от мотонейронов к мышцам через нервно-мышечные синапсы. Пропускная способность последних повышается из-за усиления секреции ацетилхолина под действием низкомолекулярной фракции. Непрерывный поток эфферентной импульсации поддерживает постоянное тоническое напряжение скелетной мускулатуры.

Одновременно усиливается и афферентная импульсация в ответ на воздействие тактильных, слуховых, зрительных, обонятельных, вкусовых, температурных и бароражражителей. При этом периодически возникают тетанические судороги. Мышечное напряжение ведет к развитию метаболического ацидоза. На его фоне усиливаются как тонические, так и тетанические судороги, ухудшается сердечная деятельность, создаются предпосылки для вторичных бактериальных осложнений. Сердечно-сосудистые расстройства (тахикардия, артериальная гипертензия, аритмия, фибрилляция желудочков) усугубляются за счет развивающейся при столбняке гиперактивности симпатической нервной системы. Повышается возбудимость коры и ретикулярных структур головного мозга. Возможно поражение дыхательного и сосудодвигательного центров и ядер блуждающего нерва (бульбарный столбняк), что нередко приводит к смерти больных. Другие причины, обусловливающие летальный исход, могут быть связаны с асфиксией вследствие судорог и развитием осложнений (пневмонии, сепсиса).

От глубины и распространенности поражения нервной системы зависит тяжесть заболевания, органных нарушений, а также прогноз заболевания.

Эпидемиология столбняка. В обычных условиях входными воротами инфекции являются не тяжелые раны и ожоги, а мелкие бытовые травмы (проколы, ссадины и т. п.). Больные эпидемиологической опасности не представляют. Попадание экзотоксина в желудочно-кишечный тракт не приводит к развитию болезни. Столбняк военного времени связан с обширными ранениями.

Восприимчивость к столбняку высокая. Столбняк встречается во всех регионах земного шара, но частота заболеваемости и процент летальных исходов возрастает по мере приближения к экватору. Нет, ни сезонности, ни возрастных и половых ограничений, а относительно географических границ – повсеместное распространение – проблема имеет глобальное значение, смертность при заражении всегда оставляет высокую стабильность. Столбняк вызывается жизнедеятельностью бактерий, которые проникают в организм через раны и прочие повреждения кожного покрова. Самые благоприятные условия для размножения возбудителей столбняка формируются в жаркой и влажной среде, поэтому наибольшее количество смертей от столбняка регистрируется в экваториальных странах Африки, Азии и Латинской

Америки. Впрочем, и в относительно благополучной Европе столбняк каждый год уносит тысячи жизней, поэтому говорить о ее безопасности для развитых регионов пока что не приходится.

В странах с невыраженной сменой сезонов (тропики и субтропики) заболевание встречается круглогодично, в странах с умеренным климатом имеет ярко выраженный сезонный характер (конец весны – начало осени).

Частота заболевания – 10–50 случаев на 100 тыс. населения в развивающихся странах и 0,1–0,6 в странах с обязательной иммунопрофилактикой.

80% случаев столбняка приходится на новорожденных (при инфицировании через пуповину), а также на мальчиков до 15 лет из-за их повышенного травматизма. Среди взрослых около 60% случаев столбняка приходится на лиц пожилого возраста. Наибольший процент заболевших и умерших наблюдается в сельской местности.

Чтобы понять всю тяжесть столбняка, достаточно знать о том, что от 30 до 50% пациентов умирают, даже если им сделана прививка против столбняка. В регионах, где медицинская помощь развита очень слабо, смертность пациентов может достигать 85–90%.

Даже применение современных методов лечения не позволяет снизить показатели смертности ниже 17–25% заболевших. Эти цифры сохраняются из-за развития в настоящее время осложнений, таких как пневмония, сепсис и паралич сердца, вызываемый токсином бактерий [167]. В регионах, где отсутствуют профилактические прививки и квалифицированная медицинская помощь – смертность около 80%. Смертность у новорожденных достигает 95%.

В мире ежегодно регистрируется около 61 тыс. смертей. Однако, учитывая возможность большого количества незарегистрированных случаев и невыраженных форм болезни (особенно у новорожденных), общие потери от столбняка на планете можно оценить в 350–400 тыс. человек ежегодно [168].

В культурах токсин появляется на 2 сут, достигая пика образования к 5–7 дню. Возбудитель приобретает патогенные свойства только при попадании на поврежденные ткани живого организма, лишенные доступа кислорода. Особенно опасны колотые или имеющие глубокие карманы раны, где создаются условия анаэробиоза.

Заболевание может развиться при глубоких ранениях и повреждениях кожи и слизистых оболочек (проколы, занозы, порезы,

потертости, размозжения, открытые переломы, ожоги, отморожения, укусы, некрозы, воспалительные процессы), ожогах и обморожениях, при родах, у новорожденных через пуповину, обрезанную нестерильным инструментом, а также при некоторых воспалительных заболеваниях, при которых создается контакт очага воспаления с окружающей средой (гангрена, абсцессы, язвы, пролежни и т. д.). Операционные раны, особенно на толстой кишке и ишемизированных конечностях, могут стать входными воротами для инфекции с последующим развитием послеоперационного столбняка. Вмешательства по поводу аборта вне медицинских учреждений могут стать причиной постабортального столбняка. Возможность передачи возбудителя от больного здоровому человеку отсутствует.

Частой причиной заражения бывают микротравмы нижних конечностей – ранения, уколы острыми предметами, колючками, даже занозы. Так, отец известного русского поэта В.В. Маяковского заразился столбняком через царапину, оставленную иголкой.

Также заболевание может быть вызвано укусами ядовитых животных, пауков и пр. (из пауков опасен род Poecilotheria)

Столбняк военного времени связан с обширными ранениями. В обычных условиях входными воротами инфекции являются не тяжелые раны и ожоги, а мелкие бытовые травмы (проколы, ссадины и т. п.). Больные эпидемиологической опасности не представляют. Попадание экзотоксина в желудочно-кишечный тракт не приводит к развитию болезни.

В природе резервуаром и источником инфекции являются травоядные животные, грызуны, птицы и человек, в кишечнике которых обитает возбудитель; последний выделяется во внешнюю среду с фекалиями. Столбнячная палочка также широко распространена в почве и других объектах внешней среды, где она может размножаться и долго сохраняться. Таким образом, возбудитель имеет два взаимосвязанных и взаимообогащаемых мест обитания, а следовательно, и два источника возбудителя – кишечник теплокровных и почву. Значимость того или иного источника, по-видимому, в значительной мере обусловлена климатогеографическими условиями местности. Наиболее благоприятны для вегетации и сохранения микроорганизма черноземные и красноземные, богатые гумусом почвы, а также почвы, хорошо удобренные органическими веществами. Из почвы с пылью бактерии могут попадать в любые помещения (в том чис-

ле перевязочные и операционные блоки), на различные предметы и материалы, применяемые в хирургической практике (различные порошки, гипс, тальк, лечебные глину и грязь, вату и др.).

Частота носительства спор столбнячной палочки человеком варьирует от 5–7 до 40%, причем повышенную степень носительства отмечают у лиц, профессионально или в быту соприкасающихся с почвой или животными (сельскохозяйственных рабочих, конюхов, доярок, ассенизаторов, работников парников и др.). C. tetani обнаруживают в содержимом кишечника коров, свиней, овец, верблюдов, коз, кроликов, морских свинок, крыс, мышей, уток, кур и других животных с частотой 9–64%. Обсемененность помета овец достигает 25–40%, что имеет особое эпидемиологическое значение в связи с использованием тонкой кишки овец для изготовления хирургического кетгута.

Заболеваемость столбняком – спорадическая, в виде не связанных друг с другом случаев. Зональное распространение инфекции обусловлено как климато-географическими, так и социально-экономическими факторами. Сезонность заболевания весенне-летняя. Среди заболевших преобладают жители сельской местности, дети и лица пожилого возраста; именно в этих группах регистрируют большинство летальных исходов. В связи с широким проведением активной иммунизации в настоящее время столбняк новорожденных не регистрируют. Наличие постоянного резервуара инфекции в почве определяет возможность заражения в результате мелких бытовых травм. По-прежнему встречают случаи внутрибольничного заражения столбняком при операциях на конечностях, гинекологических операциях. Болеть могут все теплокровные животные.

Эпидемиологических мероприятий в очаге болезни не проводят. Иммунитет после болезни не развивается. Выздоровление после клинической формы столбнячной инфекции не обеспечивает защиты от нового заболевания. Небольшое количество столбнячного токсина, достаточное для развития заболевания, не обеспечивает продукцию необходимых титров антител. Поэтому все больные с клиническими формами столбняка должны быть обязательно иммунизированы столбнячным анатоксином – сразу же после постановки диагноза или после выздоровления.

Клиника столбняка. Столбняк классифицируют в зависимости от характера входных ворот инфекции (посттравматический, поствоспалительный и криптогенный столбняк), а также от распространенности

процесса (генерализованный и местный). Важно подчеркнуть, что местный столбняк является крайне редкой формой заболевания.

Инкубационный период столбняка может составлять от нескольких суток до месяца, но наиболее часто 3–14 сут. При этом чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь. Этот момент считается от начала внедрения возбудителя до первых клинических признаков. Как только происходит контакт возбудителя с открытой раневой поверхностью, происходит его фиксация и размножения в месте внедрения, по ходу действия фагоцитоза происходит выделение из клеток возбудителя части экзотоксина – тетаноспазмина. Но длительность инкубационного периода объясняется тем, что тетаноспазмин не может непосредственно из крови достигнуть ЦНС, ему приходится проходить долгий этапный путь: из веток сосудов, которые кровоснабжают мышечные волокна, через кровь, происходит контакт с мионевральными синапсами (соединение между мышечными волокнами и двигательными нейронами). Тетаноспазмин связывается сначала с рецепторами, а потом с мембранами этих нервных клеток, проникая через нее непосредственно в клетку, продвигается по волокнам этих нервных клеток к следующим клеткам, достигая таким образом ЦНС (притом скорость продвижения этого токсина – 1см/ч). После этапного прохождения ряда неврогенных структур возникает «судорожный период» с соответствующими симптомами и признаками [169].

Иногда заболевание начинается с продромальных явлений (напряжение и тремор мышц в области проникновения инфекции, головная боль, потливость, раздражительность), но, как правило, первым признаком столбняка является боль тупого, тянущего характера в месте попадания в организм возбудителя, даже если рана полностью зажила. Затем развиваются характерные симптомы столбняка: тризм (судорожное сокращение и напряжение жевательной мускулатуры, затрудняющее открывание рта), дисфагия (затруднение глотания), ригидность затылочных мышц (не сопровождающаяся другими менингеальными симптомами), «сардоническая улыбка» (специфическое напряжение мимической мускулатуры: наморщенный лоб, суженные глазные щели, губы растянуты, уголки рта опущены).

Сочетания тризма, дисфагии, «сардонической улыбки» и напряженности затылочных мышц является типоспецифическим симптомокомплексом, позволяющим безошибочно поставить или хотя бы заподозрить столбняк на ранних стадиях [170].

Разгар заболевания характеризуется тоническими, довольно болезненными судорогами мышц туловища и конечностей. Напряжение мускулатуры становится постоянным (даже во сне). На 3-4 день заболевания происходит одеревенение мышц брюшной стенки, движение в конечностях ограничено (ноги вытянуты), дыхание учащенное, приобретает поверхностный характер за счет спазма межреберных мышц и диафрагмы. Дефекация и мочеиспускание затруднены, что также связано с напряжением мышц тазового дна, кишечника и мочевыводящих путей.

В результате тотального болезненного напряжения мышц спины развивается опистотонус – вид максимально разогнутого тела: больной выгибается в положении на спине с запрокинутой головой, в результате гипертонуса мышц-разгибателей поясница выгибается в виде дуги таким образом, что между ней и постелью можно просунуть руку.

При этом в напряженных мышцах периодически возникают внезапные тетанические судороги, первоначально продолжающиеся несколько секунд, с прогрессированием заболевания, удлиняющиеся до нескольких минут. Лицо больного приобретает цианотичный оттенок, контуры мышц четко прорисовываются, опистотонус усиливается. В это время больные испытывают интенсивные боли и затруднение дыхания (одышка), часто стонут, хватаются руками за края кровати. Температура тела повышается (особенно на лице), возникает усиленное потоотделение, слюнотечение. При физикальном обследовании отмечают тахикардию, иногда артериальную гипертензию. При этом больной все время находится в ясном сознании, нарушения сознания (спутанность и бред) возникают незадолго до летального исхода.

Судороги при столбняке часто называют тонико-клоническими. На момент этих судорожных приступов возникает полная скованность, судороги очень болезненны, возможность движения сохраняется только в кистях и стопах – это еще один важный дифференциально-диагностический признак, но уже на более поздних этапах. Эти судороги могут возникнуть в результате любых, даже самых незначительных раздражителей – тактильных, слуховых, зрительных. Самое страшное в этом заболевании то, что на момент этих невероятно болезненных судорожных приступов человек остается в полном сознании, и при присоединении декомпенсации со стороны органов

и систем наступает медленная и мучительная смерть, но человек до самого конца остается в сознании.

Наиболее опасным периодом для жизни больного является 10–14 сут болезни. В это время нарастающий метаболический ацидоз вызывает гипертермию, гиперсаливацию и повышенное потоотделение, способствует развитию полиорганной недостаточности. Возникают тяжелые нейрогенные нарушения в связи с глубоким токсическим поражением мозга, высока вероятность паралича сердечной мышцы, асфиксии. В связи с нарушением вентиляции легких нередко присоединение инфекции и развитие вторичных пневмоний. Частые судороги способствуют возникновению изнуряющей бессонницы.

В случае перенесения критической фазы заболевания происходит постепенное стихание клинических признаков и наступает фаза реконвалесценции, продолжающаяся около полутора-двух месяцев до полного исчезновения симптоматики.

Столбняк может протекать с различной степенью тяжести, которая определяется по совокупности и выраженности признаков.

Легкое течение характеризуется инкубационным периодом более 20 сут, умеренным опистотонусом и выраженностью мимического спазма, отсутствием тонических судорог (или незначительной их интенсивностью и частотой). Температура при этом сохраняется в нормальных или субфебрильных пределах. Нарастание симптоматики заболевания обычно занимает 5–6 сут.

При среднетяжелом течении инкубационный период составляет 15–20 сут, нарастание признаков занимает 3–4 сут, несколько раз в сутки возникают судороги, отмечается субфебрильная температура и умеренная тахикардия.

Тяжелая форма столбняка проявляется укороченным инкубационным периодом (1–2 нед.), быстрым нарастанием симптомов (в течение 1–2 сут), типичной клиникой с часто возникающими судорогами, выраженной потливостью, тахикардией, лихорадкой. Тоническое напряжение захватывает межреберные мышцы, диафрагму и голосовую щель. С этого момента высок риск летального исхода из-за остановки дыхания в результате спазма дыхательной мускулатуры или в результате непосредственного поражения дыхательного и сосудодвигательного центра в продолговатом мозге.

Формирование полиорганной недостаточности возможно как на высоте клинических проявлений, так и в виде следствия после пере-

несенного заболевания. Изменения наблюдаются со стороны кислотно-щелочного состояния крови, также со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем:

– повышается АД, развивается тахикардия с возможным развитием аритмии;

– из-за остановки дыхания развивается цианоз, а если приступы слишком частые, то постепенно формируется ацидоз, что усугубляет общее состояние и замыкает сформировавшийся порочный круг, а именно делает возбудимость еще более легкой и еще больше поражают центр продолговатого мозга, усугубляются дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения. Также встречается очень тяжелая форма столбняка (молниеносная), при которой инкубационный период составляет не более недели, клиника развивается в течение нескольких часов, тонические судороги возникают каждые 3–5 мин, выраженные нарушения со стороны органов и систем, цианоз, угроза асфиксии, паралича сердца и т.д.

Особенно тяжелое течение отмечают при бульбарном, нисходящем столбняке Бруннера, при котором максимальное поражение охватывает мускулатуру лица, шеи, голосовых связок, дыхательные и глотательные группы мышц, диафрагму. При этой форме характерно поражение дыхательного и сосудодвигательного ядер блуждающего нерва, что чревато нейрогенной остановкой сердца и дыхания.

Иногда (в редких случаях) может отмечаться восходящий столбняк, начинающийся с болезненных подергиваний периферических мышц и постепенно генерализующийся с развертыванием типичной симптоматики.

Также к редким формам относят местный столбняк, возникающий при ранениях головы и характеризующийся параличом лицевых мышц по типу «сардонической улыбки» с ригидностью затылочных мышц и двусторонним (иногда поражение стороны ранения выражено больше) парезом черепно-мозговых нервов (лицевой паралитический столбняк Розе).

Тяжелыми осложнениями столбняка с высокой вероятностью летального исхода является асфиксия и остановка сердца. Кроме того, столбняк может способствовать возникновению переломов костей, разрывов мышц, компрессионной деформации позвоночного столба. Нередким осложнением столбняка является пневмония, может развиться коронарный спазм и инфаркт миокарда.

Во время выздоровления иногда отмечаются контрактуры, параличи третьей, шестой и седьмой пар черепно-мозговых нервов.

В развивающихся странах столбняк новорожденных (заражение происходит при попадании столбнячной палочки в рану после усечения пуповины) является одной из распространенных причин младенческой смертности.

Столбняк новорожденных – отдельная форма заболевания, так как заболевание протекает стремительнее, и смерть наступает еще до наступления типичных клинических проявлений. Вначале у ребенка нарушается акт глотания и сосания, наблюдается отказ от груди. Тетанические судороги сопровождаются криком, тремором нижней губы, подбородка и языка, присоединяется непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Во время приступа также наблюдается цианоз и блефароспазм (спазм век – как сильное зажмуривание). Возникает у новорожденных, матери которых не были привиты, то есть те дети которые не получили пассивный иммунитет от матерей. У новорожденных столбняк может осложниться сепсисом.

Из осложнений столбняка на первое место чаще становятся переломы костей, отрыв и разрыв мышц, возникают мышечные контрактуры, разрывы суставов. К менее опасным и возникающим на поздних этапах выделяют вторичные бактериальные инфекции (пневмония, пиелонефрит, сепсис, ателектаз легких). При обширных осложнениях возникают абсцессы и флегмоны в воротах инфекции. Но в повседневной жизни относительно ворот инфекции, картина диаметрально противоположная – ворота инфекции зачастую вообще невозможно найти.

2.1.6. Туляремия

Туляремия (лат. tularemia; чумоподобная болезнь, кроличья лихорадка, малая чума, мышиная болезнь, лихорадка от оленьей мухи, эпидемический лимфаденит и др.) – острая зооантропонозная бактериальная инфекция, имеющая природную очаговость и разнообразные механизмы передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, регионарным лимфаденитом.

Свое название «туляремия» заболевание получило в честь озера Туляре (Калифорния), где у сусликов было обнаружено заболевание, сходное по клинической картине с чумой. В 1910 г. сотрудники Калифорнийской противочумной станции (США) Mac Coy и Chapin обратили внимание на чумоподобные бубоны у местных сусликов, обитающих вблизи озера Туляре. Попытки выделить от этих животных чумной микроб не увенчались успехом, но после кропотливой работы в 1912 г. удалось обнаружить микроорганизм, названный Bacterium tularensis. В 1925 г. Х. О'Хара в Японии выделил ту же бактерию, а позднее Edward Francis установил их идентичность и сообщил, что инфекционная болезнь, получившая название туляремии, передается человеку от грызунов и насекомыми [171, 172]. Имя этого исследователя увековечено в родовом названии микроба (Francisella) и одном из синонимов туляремии (болезнь Френсиса). Другие синонимы – чумоподобная болезнь, малая чума, кроличья лихорадка, мышиная болезнь, лихорадка от оленьей мухи, эпидемический лимфаденит – либо подчеркивают сходство туляремии с чумой, либо акцентируют внимание на источниках и переносчиках возбудителя инфекции, либо отражают основной клинический признак туляремии – лимфаденит.

Туляремия была впервые описана в Турции в 1936 г., существовала на территории Анталии в течение нескольких тысячелетий [173–175], в Японии – в 1800-х гг. [176, 177]. В России туляремия впервые официально зарегистрирована в 1926 г. в низовьях Волги, у Астрахани [178, 179]. Полагают, что существовала она значительно раньше, но диагностировалась как легкая, «амбулаторная» форма чумы [180].

После открытия этой болезни туляремию описывали в Норвегии, Швеции, Германии, Австрии, Тунисе, Франции и многих других странах.

В изучение туляремии и разработку мер по борьбе с ней большой вклад внесли отечественные ученые Е. Павловский, Н. Олсуфьев, А. Боброва, Н. Гайский, Г. Руднев, И. Мещерякова, Б. Черкасский, И. Домарадский и др.

Этиология туляремии. Возбудитель Francisella tularensis относится к семейству Francisellaceae. Род Francisella состоит из 6 видов, включая F. tularensis, F. philomiragia, F. piscidida, F. noatunensis, F. hispaniensis и F. guangzhouensis [181]. На сегодняшний день

F. tularensis классифицируется как четыре подвида, включающие F. tularensis подвид tularensis (тип А), F. tularensis подвид holarctica (тип В), F. tularensis подвид mediasiatica, F. tularensis подвид novicida.

Это мелкая грамотрицательная полиморфная (преимущественно кокковидная) палочка, неподвижная, спор не образует. Некоторые штаммы имеют тонкую капсулу. Франциселла относится к факультативным аэробам. Чрезвычайно прихотлива к условиям культивирования, не растет на обычных питательных средах – мясо-пептонном агаре и бульоне. Оптимальными являются сложные агаровые или желточные слабощелочные среды с добавлением цистеина, кроличьей дефибринизированной крови, тканевых экстрактов и других стимуляторов роста.

Микроб содержит соматический (О) и оболочечный (Vi) антигены, обладает антигенным сродством с бруцеллами и возбудителем чумы, что объясняет перекрестные серологические реакции и должно учитываться клиницистами при интерпретации результатов иммунологических исследований. Основным фактором патогенности является эндотоксин, который играет ведущую роль в патогенезе заболевания и обусловливает его клинические проявления. Токсины и компоненты микробной клетки обладают сильными аллергизирующими свойствами, что способствует еще большему повреждению тканей.

Бактерии туляремии обладают способностями, определяющими их патогенность (адгезией – слипанием с клетками; инвазией – способностью проникновения в ткани; внутриклеточного размножения в фагоцитах с последующим подавлением их киллерного эффекта; наличием у бактерий рецепторов к Fc-фрагментам IgG, что приводит к нарушению активности системы комплемента).

Бактерии туляремии культивируются на желточных или агаровых средах с добавлением цистеина, кроличьей дефибринированной крови и других питательных веществ. Из лабораторных животных повышенной чувствительностью к туляремии обладают белые мыши и морские свинки.

В различных эколого-географических зонах мира циркулируют возбудители туляремии, отличающиеся между собой по патогенности, вирулентности, ферментативным и другим свойствам. Тип А (Nearctica, неарктический) распространен только в Северной Америке, высокопатогенен для человека и кроликов, ферментирует глицерин, продуцирует цитруллинуреидазу; его выделяют от грызунов

и кровососущих насекомых. Тип B (Palaearctica, голарктический) регистрируется в Европе и Азии, умеренно патогенен для человека и кроликов, не ферментирует глицерин, не содержит цитруллинуреидазу, выделяется из воды и ее обитателей. На территории России циркулирует подвид туляремийного микроба, относящийся к голарктическому типу.

Возбудитель туляремии характеризуется высокой устойчивостью в окружающей среде, особенно при низких температурах и высокой влажности (выживает при −30 °С, сохраняется во льду до 10 мес., в мороженом мясе – до 3 мес.), менее резистентен к высыханию (в шкурках павших от туляремии грызунов сохраняется до 1,5 мес. при комнатной температуре и до 1 нед. при температуре 30 °С). Остается жизнеспособным в речной воде при температуре 10 °С до 9 мес., в почве – до 2,5–4 мес., на зерне, соломе при температуре −5 °С – до 190 сут, при 8 °С – до 2 мес., при 20–30 °С – до 3 нед. Длительно сохраняется в молоке, сливках при низких температурах. Малоустойчив к высоким температурам (при 60 °С погибает через 5–10 мин, при 100 °С – в течение 1–2 мин) и солнечному свету, УФ-лучам, дезинфицирующим средствам (растворы лизола, хлорамина, хлорной извести убивают его за 3–5 мин).

Бактерии туляремии in vitro чувствительны к стрептомицину и другим аминогликозидам, левомицетину, тетрациклину, рифампицину, устойчивы к пенициллину и его аналогам.

Патогенез туляремии. F. tularensis проникает в организм человека через кожу (даже внешне не поврежденную) и слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, миндалин и ЖКТ. При инфицировании через кожу или аэрогенным путем для развития болезни достаточно пятидесяти жизнеспособных микроорганизмов, а при алиментарном заражении – около 100 микробных клеток.

В месте входных ворот инфекции происходит размножение возбудителя с развитием некротически-воспалительной реакции и первичного аффекта (кожная язва, проходящая стадии папулы, везикулы и пустулы; на миндалинах – некротическая ангина, в легких – очаговая некротическая пневмония, на конъюнктиве – конъюнктивит). Затем возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, вызывая развитие специфического лимфаденита – первичного бубона. Здесь происходит частичная гибель бактерий, сопровождаемая выделением эндотоксина (ЛПС-комплекс), усиливающего местный

воспалительный процесс и вызывающего развитие интоксикации при поступлении в кровь.

В ряде случаев возбудитель преодолевает лимфатический барьер и распространяется гематогенно (генерализация процесса), вызывая поражение других групп лимфатических узлов, не связанных с местом внедрения микроорганизма (вторичные бубоны) и внутренних органов (печень, селезенка, легкие). Гибель возбудителя, циркулирующего в крови, и высвобождение эндотоксина усугубляют интоксикацию. Существенную роль в патогенезе заболевания играют специфическая сенсибилизация и аллергизация организма.

Возможны рецидивы, связанные с длительной внутриклеточной персистенцией возбудителя в латентном состоянии в специфических очагах и макрофагах, с незавершенным фагоцитозом, образованием F. tularensis белка, способствующего подавлению ФНО-α и ИЛ-1 и длительному сохранению микроорганизма.

Для туляремии характерен гранулематозный тип воспаления как следствие незавершенного фагоцитоза. Гранулемы образуются в лимфатических узлах и внутренних органах (обычно в печени и селезенке) из эпителиальных клеток, полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоцитов. По внешнему виду и клеточному составу туляремийные гранулемы напоминают таковые при туберкулезе. Они подвержены некрозу и нагноению с последующим замещением соединительной тканью. В местах скопления гранулем возможно образование абсцессов. При острых формах туляремии преобладают некротические изменения, при подострых – признаки реактивного воспаления.

Наиболее ярко гранулематозный процесс выражен в регионарных лимфатических узлах, где развивается первичный лимфаденит (бубон). При его нагноении и вскрытии на коже образуется длительно незаживающая язва. Во вторичных бубонах нагноения обычно не происходит.

При аэрозольном заражении наиболее выраженные изменения в виде фокусов альвеолярного некроза, инфильтрации и формирования гранулем наблюдают в трахеобронхиальных лимфатических узлах и легочной паренхиме. В сердце и почках отмечают дистрофические изменения, в кишечнике – поражение пейеровых бляшек и мезентериальных лимфатических узлов.

Являясь внутриклеточным патогеном, микроорганизмы рода Francisella могут выживать и размножаться в различных типах кле-

ток, включая макрофаги. F. tularensis характеризуется модулирующим влиянием на функциональное состояние макрофагов и супрессирует синтез и секрецию провоспалительных цитокинов [182–185]. Вирулентные свойства и механизмы, лежащие в основе супрессии естественного иммунитета под влиянием F. Tularensis, являются уникальными и остаются недостаточно изученными. Возбудитель туляремии не вырабатывает биологически активные токсины, способные негативно влиять на клеточные структуры макроорганизма, но в то же время им продуцируются биологически активные субстанции, помогающие возбудителю проникнуть внутрь клеток, в том числе иммунокомпетентных, и в дальнейшем осуществлять в них полноценный цикл своего развития [186]. В пораженных внутренних органах и лимфатических узлах формируются специфические туляремийные гранулемы бело-желтого цвета диаметром 1–4 мм. При микроскопии в центре гранулем выявляются участки некроза, окруженные эпителиоидными клетками и валом лимфоидных элементов с примесью зернистых лейкоцитов. По внешнему виду туляремийные гранулемы сходны с туберкулезными; со временем они подвергаются некрозу и замещаются соединительной тканью.

Макрофаги являются первой линией взаимодействия F. tularensis с макроорганизмом. Возбудитель взаимодействует с поверхностной мембраной макрофагов, прикрепляется к ней в местах локализации соответствующего специфического рецепторного аппарата, постепенно погружается внутрь макрофага. В процессе такой стадии внутриклеточного существования под влиянием синтезируемых возбудителем биологически активных субстанций происходит инактивация отдельных составляющих макрофагов, а именно NF-κB, митоген-активирующего белка (MAPKs) и PI3K/AKT белкового комплекса, отвечающих за жизненно важные функции макрофагов и препятствующие размножению в них микроорганизмов [187]. Пройдя стадию фагосомы, F. tularensis переходит из фагосомы в цитоплазму, где начинает размножаться.

Во многом интенсивность размножения возбудителя туляремии в фагоцитирующих клетках, равно как и в организме в целом, зависит от состояния системы Toll-like рецепторов (ТЛР), присутствующих во всех типах клеток. Они относятся к протеинам, участвующим в антимикробной защите организма, и играют центральную роль в инициации естественного клеточного иммунного ответа, а также

в дальнейшем в формировании адаптивного иммунного ответа [188]. Активность этих рецепторов во многом препятствует инактивации под влиянием биологически активных соединений туляремийного микроба ферментативных систем макрофагов. При этом основную роль играют ТЛР2 и ТЛР4. В ранее проведенных исследованиях показано, что ТЛР4 не вносят вклад в резистентность организма к аэрогенной инфекции, вызванной F. tularensis. В то же время ТЛР2 играют существенную роль в формировании необходимого уровня защиты к F. tularensis, причем было показано, что дефицит ТЛР2 повышает чувствительность организма к туляремии [189]. Возможно это обусловлено тем, что ТЛР2 образует гетеродимерные ТЛР1 или ТЛР6, которые играют ключевую роль в защите организма от F. tularensis. Восприимчивость организма к туляремии, равно как и интенсивность размножения возбудителя в клетках, в определенной степени зависит также от состояния Nod-likeрецепторов (НЛР), которые присутствуют на цитоплазматических органеллах и могут в определенной степени препятствовать размножению возбудителя в ходе цитоплазматической стадии его развития [190]. Любые нарушения в функционировании этой категории рецепторов способствуют повышению чувствительности организма к инфекции, увеличению ответной воспалительной реакции, что подтверждает их важность в процессах воспаления и иммунитете. Несмотря на то, что F. tularensis растут и размножаются внутри клеток различных типов, роль рецепторного аппарата цитоплазмы против этого патогена также чрезвычайно важна. Однако чрезвычайно мало информации относительно роли НЛР протеинов и инфламасом в защите организма от вирулентных штаммов F. tularensis.

ТЛР являются ключевыми индукторами образования проформ IL-1β и IL-18 через стимуляцию NF-κB, которые затем распознаются НЛР-содержащими инфламмасомами в ответ на бактериальные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (ПАМС). Активация инфламмасом требует двух различных сигналов. Первый сигнал сопровождается ТЛР в форме проIL-1βиНЛР-пирин доменсодержащего 3 мессенджера (НЛРП3), в то время как второй сигнал способствует активации инфламмасомного комплекса, что ведет к протеолитическому расщеплению, активации и секреции зрелых форм провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. Мыши, дефицитные по вышеописанным молекулярным структурам, имеют повышенную

чувствительность к туляремийному микробу, что тем самым показывает ключевую роль этих молекул в естественном иммунитете к F. novicida [191].

Эпидемиология туляремии. Для туляремии, как одной из природно очаговых зоонозных инфекций, характерна триада биоценоза: возбудитель, резервуары возбудителя, переносчики (кровососущие насекомые).

Природные очаги встречаются во всех равнинных ландшафтных зонах, местами в горах, чаще в умеренном поясе северного полушария.

Резервуаром инфекции и его источником служат дикие грызуны, птицы, некоторые млекопитающие. Больной человек не заразен. Наиболее распространен трансмиссивный механизм передачи. Микроб попадает в организм животных при укусе клеща или кровососущих насекомых. Для туляремии характерно заражение животных при укусе иксодовым клещом. Человек заражается при контактировании с больными животными.

Респираторный путь передачи инфекции реализуется при вдыхании пыли от зараженных бактериями зерна или соломы, на сельскохозяйственных производствах (переработка растительного сырья, мясокомбинаты, забой крупного рогатого скота и др.). Несмотря на малую вероятность заражения туляремией вне природного очага распространения возбудителя, возможно заболеть при контакте с завезенными из эпидемиологически неблагополучных районов продуктами и сырьем.

В очагах туляремии установлено свыше 60 видов диких животных – источников инфекции. Из отряда грызунов главными источниками инфекции являются полевка обыкновенная, водяная крыса, домовая мышь, зайцы; из домашних животных – овцы, свиньи, крупный рогатый скот. Переносчиками возбудителя туляремии служат кровососущие членистоногие: иксодовые и гамазовые клещи, слепни, комары, блохи [192–195].

Для туляремии характерна множественность путей передачи инфекции человеку: контактный – при контакте с больными грызунами или их выделениями; алиментарный – при употреблении пищевых продуктов и воды, инфицированных выделениями грызунов; воздушно-пылевой – при обработке зараженных зерновых продуктов, фуража; трансмиссивный – путем инокуляции возбудителя кровососущими членистоногими.

Чаще всего заболевания туляремией наблюдаются в сельскохозяйственных районах, примыкающих к поименно болотным очагам этой инфекции.

Природные очаги туляремии распространены на всех континентах Северного полушария в Европе, Азии и Северной Америке. Заболевания людей регистрируются в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек в Австрии, Франции, Германии, Швеции, Японии, США и других странах. Нередко вспышки охватывают несколько сотен человек. Рост заболеваемости наблюдается в годы повышения численности грызунов.

В Российской Федерации туляремия обнаружена на территории практически всех краев, областей, республик. Значительные вспышки возникали в юго-восточных районах Европейской части СССР во время Великой Отечественной войны, они были связаны с размножением огромного количества мышей.

В 90-е гг. XX в. в России ежегодно диагностировалось от 100 до 400 случаев заболевания людей, при этом 75% приходилось на Северный, Центральный и Западно-Сибирский регионы России. Зарегистрировано несколько вспышек, в том числе в Ростовской, Смоленской и Оренбургской областях, Республике Башкортостан, а также в Москве (1995). В основном это небольшие или единичные вспышки заболевания в летне-осенний периоды, причиной которых являются нападения клещей, обработка тушек ондатр и зайцев, употребление инфицированной пищи и воды. В 2000–2003 гг. заболеваемость в РФ существенно снизилась и составляла 50–65 случаев в год, однако в 2004 г. число заболевших вновь возросло до 123, а в 2005 г. туляремией заболело несколько сотен человек. В 2010 г. зарегистрировано 115 случаев туляремии (в 2009 г. – 57). В 2013 г. в Ханты-Мансийске туляремией заразились 840 человек.

Механизация сельского хозяйства свела к минимуму случаи массового накопления мелких грызунов и мышей на сельхозяйственных полях.

Заболеваемость туляремии выше среди мужчин, чем среди женщин. Наиболее поражаемый туляремией возраст людей составляет от 30 до 64 лет. Средний возраст для женщин составляет 38,7 лет, а для мужчин – 30,6 лет [196].

Грызуны (мыши, крысы, белки) и зайцы являются наиболее значимыми резервуарами для туляремии, что согласуется с эпидемио-

логическими данными, полученными из различных исследований. Грызуны разделяются на две подгруппы – земные и водные грызуны. Однако все грызуны являются резервуаром в природе и вносят свою лепту в жизненный цикл туляремии. Циркуляция возбудителя между этими животными происходит в эндемичных по заболеванию регионах. Хотя люди и домашние животные не являются основными хозяевами, они вовлекаются достаточно интенсивно в этот цикл. На протяжении исторических периодов времени отмечена взаимосвязь между массовой гибелью животных и заболеваемостью туляремией среди людей. Положительная корреляционная зависимость обнаружена между количеством случаев туляремии среди людей и количеством животных, инфицированных F. Tularensis. Большое количество инфицированных грызунов (мыши, зайцы и белки) способствуют повышенной заболеваемости туляремией среди людей в ряде стран мира, в том числе и в России.

Персистенция F. tularensis осуществляется в земном и водном циклах. Мелкие грызуны, зайцы и членистоногие (Dermacentor, Amblyomma, Haemaphysalis и Ixodesspp) играют важную роль в земном цикле F. tularensis. Их инфицирование возбудителем туляремии способствует возникновению у них смертельной инфекции. Инфицирующая доза F. tularensis составляет, как правило, 10^2 КОЕ/мл – 10^3 КОЕ/мл, более того в отдельных органах павших мышей концентрация возбудителя может достигать 10^{10} КОЕ [197]. Помимо этого, в крови инфицированных мышей концентрация возбудителя может достигать 10^8 КОЕ/мл, а в печени и легких погибших мышей – 10^9–10^{10} КОЕ/орган. Вместе с тем отдельные инфицированные особи могут выживать после заражения без явно выраженных симптомов заболевания. Бактерии могут также передаваться другим грызунам от асимптоматичных грызунов посредством кровососущих членистоногих или они могут персистировать в окружающей среде.

Членистоногие являются важным звеном в персистенции инфекции, так как они поддерживают перманентное пребывание бактерий в природе. Членистоногие посредством укуса заражают грызуна и возбудитель попадает, таким образом, в кровоток. Бактерии могут передаваться диким или домашним животным (бараны, овцы, козы, лошади, свиньи, собаки и кошки). Некоторые насекомые могут переносить бактерии в своем теле, то есть быть резервуаром. Туляремия, передающаяся насекомыми, у человека обычно встречается в летние

месяцы, когда они более активны. F. tularensis могут выживать в течение двух недель в насекомых. Лошадиные мухи в США и москиты в Северной Европе являются основными переносчиками туляремийного микроба.

В естественном цикле F. tularensis (подвид Holarctica) участвуют грызуны и вода, при этом грызуны играют основную роль как резервуары [198, 199]. Резервуары F. tularensis варьируют от региона к региону. Наиболее общими резервуарами являются: в Европе Arvicolaterrestris (водная полевка) и Microtusarvalis (полевая полевка), а также Rattusrattus (черная крыса), в России – Arvicolaterrestris (водная полевка), Musmusculus и зайцы рода Lepus, в Северной Америке – зайцы рода Sylvagus. В ходе исследования, проведенного в Болгарии, среди пойманных диких грызунов 37 были инфицированы F. tularensis, что подтверждалось использованием молекулярно-биологическими диагностическими тестами. Из них 32 и 5 были инфицированы Rattusrattus и Musmusculus соответственно. F. tularensis не выявлена при обследовании 9 Apodemus agrarius [200]. Две особи A. agrarius были инфицированы F. tularensis при обследовании 64 диких грызунов, пойманных в Косово [201]. Скелет, мясо, экскременты или моча грызунов может контаминировать пищу и воду, при обследовании которых можно выделить возбудитель туляремии. Обширная популяция грызунов (полевки) регистрируется в зимний период в Европе [202]. В эндемичных по туляремии регионах переносчиками возбудителя могут быть овцы, крупный рогатый скот, мыши и кролики. В частности, в ходе исследований в эпидемически неблагополучных регионах Турции были выявлены антитела к F. tularensis в титрах от 1/20 до 1/80 у одного из 25 кроликов, у 19 из 27 коров, но антител не было выявлено ни у одной из 19 овец [203, 204].

F. tularensis является высокорезистентной к внешним воздействующим факторам. Подобно амебам, живущим в воде (Acanthamoeba Castellani), влажная среда является важной для выживания в природе возбудителя туляремии [205]. Бактерии могут выживать в течение нескольких лет в воде, почве, грязи, болоте, отходах от животных, амбарах и замороженном мясе.

Люди являются одними из хозяев для F. tularensis, такими же, как многие виды птиц, рыб и рептилий, кроме того птицы играют значимую роль в распространении возбудителя по всему миру [206, 207, 208]. Птицы, грызуны и зайцы могут переносить одни и те же

микробы в несколько регионов. В связи с этим они поддерживают персистенцию F. tularensis в природе.

Туляремия распространена во многих регионах мира. Случаи туляремии в достаточно большом количестве встречаются в Северной Америке, центральной Азии, Восточной Европе, России, Северных странах, на Балканах, в Японии. В основном Северная Америка и Северные страны являются эндемичными районами по туляремии. Заболеваемость туляремией на протяжении года в США составляет 0,5–5 на 1 млн. Крупная вспышка туляремии регистрировалась в 1939 г., когда численность заболевших составила 2291 человек. В 1950 г. количество случаев составляло около 900 и в последующие годы продолжало снижаться, достигнув к 2010 г. всего 100 случаев [209, 210].

До начала Второй мировой войны наиболее серьезная вспышка туляремии была зарегистрирована 1940 г. в Советском Союзе, охватившая более чем 100 тыс. человек. Однако распространенность туляремии особенно повысилась после Второй мировой войны, что, по-видимому, было связано с ее последствиями. Так, в 1950 г. большая вспышка туляремии зарегистрирована в Германии, большое количество случаев регистрировалось в Чешской Республике, Франции, Щвеции и Финляндии. В последние десятилетия подъем количества случаев заболевания туляремией отмечено в Балканских странах. Вспышки наблюдались в 1999–2000 гг. из-за негативных последствий войны в Косово. Количество случаев в период между 1999 и 2010 гг. составило 1221. В период 2001–2010 гг. Косово характеризовалось повышенными годовыми показателями заболеваемости туляремией в Европе, что составляло 5,2 на 100 тыс. населения. Швеция, Финляндия, Словакия, Чешская Республика, Норвегия, Сербия-Черногория, Венгрия, Болгария и Хорватия характеризовались заболеваемостью на уровне 2,80; 1,19; 1,0, 0,81; 0,42; 0,4; 0,36; 0,21 и 0,15 на 100 тыс. человек соответственно [211].

На этом фоне интересно, что туляремия не регистрируется в Великобритании, Исландии, Африке, Южной Америке и Антарктиде. В Австралии описано всего два случая туляремии [212].

За последние десятилетия заболеваемость туляремией заметно возросла в Турции [212].

В последние годы в мире количество случаев туляремии увеличилось, что обусловлено климатическими изменениями, войнами, природными катаклизмами, миграцией населения и животных.

Глобальное потепление привело к увеличению температурных параметров в течение года, что привело к очень важным изменениям в цикле туляремии. В исследовании, проведенном в Швеции, был разработан климатический сценарий с использованием компьютерных технологий с целью понять, что может произойти с туляремией в процессе глобального потепления. В этом аспекте годовое увеличение на 2 °С на протяжении 2010–2100 гг. может привести к увеличению случаев туляремии в десятки раз [213].

Все вирулентные штаммы возбудителя туляремии относятся к подвидам tularensis (тип А) и holarctica (тип В). Авирулентные штаммы туляремийного микроба принадлежат к подвиду novicida или mediasiatica. Штамм Schu S4 принадлежит к подвиду tularensis, в то время как вакцинный штамм вакцины LVS является дериватом подвида holarctica , разработанный в США.

Восприимчивость людей к туляремии не зависит от возраста. Лица, перенесшие заболевание, приобретают стойкий иммунитет.

Клиника туляремии. Инкубационный период после заражения F. tularensis составляет от нескольких часов до 3 нед. (в среднем 3–7 сут). Туляремия развивается в нескольких клинических формах. Они приведены в табл. 2.3.

Таблица 2.3

Клинические формы туляремии и механизм заражения

Клиническая форма	Механизм заражения
Бубонная (гландулярная)*	Контактный
Язвенно-бубонная (ульцерогландулярная)	Трансмиссивный
Глазобубонная (окулогландулярная)	Аэрозольный
Ангинозно-бубонная (ангинозно-гландулярная)	Фекально-оральный
Абдоминальная (желудочно-кишечная)	Фекально-оральный
Лёгочная с бронхитическим и пневмоническим вариантами (торакальная)	Аэрозольный
Генерализованная (первично-септическая)	–

* В скобках даны названия, соответствующие Международной статистической классификации болезней (десятый пересмотр) ВОЗ (1995).

По тяжести инфекционного процесса различают легкие, средней тяжести и тяжелые формы туляремии. По длительности клинического течения выделяют острую (до 3 мес.), затяжную (до 6 мес.), рецидивирующую формы туляремии и, кроме того, инаппарантную (бессимптомную, латентную) туляремию, которую обнаруживают преимущественно во время эпидемических вспышек при лабораторном исследовании.

Туляремия протекает циклически. Выделяют следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, период разгара и выздоровления.

Симптомы начального периода одинаковы при всех клинических формах. Типично острое начало: с озноба, лихорадки и симптомов интоксикации. Температура в течение нескольких часов поднимается до 38–40 °С и выше. Одновременно возникают головная боль, головокружение, слабость, разбитость, мышечные боли (особенно в поясничной области и икроножных мышцах), ухудшение аппетита, нарушения сна, повышенная потливость. Возможны брадикардия, гипотония, гепатоспленомегалия.

Продолжительность начального периода 2–3 сут. Позже возникают признаки, характерные для той или иной клинической формы, но общие симптомы для всех форм – лихорадка, характерный внешний вид больного и интоксикация.

Продолжительность лихорадочного периода 2–3 нед. (от 5–7 до 30 сут), но иногда, при рецидивирующем течении или присоединении осложнений, он может удлиняться до нескольких месяцев. Характер температурной кривой может быть различным: ремиттирующим (преимущественно), неправильно интермиттирующим, постоянным, ундулирующим. Период реконвалесценции может сопровождаться длительным субфебрилитетом.

Характерен внешний облик больных: лицо одутловато и гиперемировано, в тяжелых случаях – синюшно-багрового цвета (особенно вокруг глаз, губ, мочек ушей). Нередко вокруг подбородка отмечают бледный треугольник, обнаруживают признаки конъюнктивита, инъекцию сосудов склер, точечные кровоизлияния на слизистой оболочке полости рта. Возможны носовые кровотечения. Больные эйфоричны.

На кожных покровах с 3 дня болезни может возникать сыпь эритематозного, папулезного или петехиального характера, которая

разрешается пластинчатым и(или) отрубевидным шелушением, пигментацией. У лиц пожилого возраста бывают узловатые эритемы.

Наиболее характерными признаками считают лимфаденит различной локализации, отмечающийся при всех формах заболевания.

Бубонная (гландулярная) форма возникает в результате контактного или трансмиссивного заражения. Бубон обычно локализуется в области паховых, бедренных, локтевых и подмышечных лимфатических узлов. Лимфаденит обнаруживают через 2–3 дня после начала болезни. Постепенно увеличиваясь, лимфатические узлы достигают максимального размера к 5–8 дню болезни. При вовлечении в процесс группы регионарных лимфатических узлов возможно образование конгломерата с признаками периаденита. Размеры бубона могут варьировать от величины лесного ореха до 10 см. Окраска кожи над бубоном сначала не изменена; подвижность ограничена, болезненность выражена слабо. Эволюция бубона различна. Чаще всего происходит полное рассасывание (с конца 2 нед.) или склерозирование. Реже отмечают нагноение (с конца 2 – начала 3 нед.) и самопроизвольное вскрытие бубона с последующим рубцеванием. При этом кожа над ним краснеет, лимфатический узел спаивается с кожей и становится более болезненным, возникает флюктуация. В дальнейшем образуется свищ, через который выделяется густой сливкообразный гной. В этом случае заживление или рассасывание бубона происходит очень медленно, волнообразно, часто с рубцеванием и склерозированием лимфатического узла. В связи с этим при нагноении и четкой флюктуации рекомендуется вскрывать узел: это ускоряет заживление.

Различают первичные (вследствие лимфогенного распространения возбудителя) и вторичные (при гематогенном распространении возбудителя) бубоны. Вторичные бубоны не связаны с входными воротами, они меньше первичных, не нагнаиваются и полностью рассасываются.

Исход и продолжительность бубонной формы туляремии зависят от своевременности специфической терапии. Без полноценного лечения длительность заболевания может составлять 3–4 мес. и более.

При язвенно-бубонной (ульцерогландулярной) форме туляремии в отличие от бубонной в месте внедрения возбудителя образуется первичный аффект. Она обычно развивается при трансмиссивном,

реже – при контактном заражении. Местный процесс проходит стадии пятна, папулы, везикулы и пустулы, которая, вскрываясь, преобразуется в безболезненную небольшую (5–7 мм) язву. Края ее приподняты, отделяемое серозно-гнойное, скудное. В 15% случаев язва остается незамеченной. Обычная локализация первичного аффекта – открытые части тела (шеи, предплечья, голени).

Местный кожный процесс сопровождается увеличением, болезненностью регионарных лимфатических узлов и образованием бубона со всеми характерными признаками. Лимфангит для язвенно-бубонной формы туляремии не характерен. Язва заживает под коркой довольно медленно – в течение 2–3 нед. и дольше. После отторжения корочки остается депигментированное пятно или рубчик.

Ангинозно-бубонная (ангинозно-гландулярная) форма туляремии возникает при заражении пищевыми продуктами или водой, в частности, при употреблении недостаточно термически обработанного мяса (чаще зайчатины). При этом первичный аффект расположен на миндалинах (чаще – на одной из них) или на слизистой оболочке задней стенки глотки, неба. Специфическая ангина характеризуется гиперемией с синюшным оттенком и отечностью миндалины, серовато-белым островчатым или пленчатым налетом. Налеты снимаются с трудом и напоминают дифтерийные, но они не распространяются за пределы миндалин. Под налетом через несколько суток возникает одна или несколько медленно заживающих, нередко рубцующихся язв. В ряде случаев патологический процесс на слизистой оболочке глотки ограничивается симптомами катаральной ангины. Нередко возникают петехии. Одновременно с развитием ангины наблюдают шейный (чаще поднижнечелюстной) лимфаденит со всеми признаками туляремийного бубона (размеры – от грецкого ореха до куриного яйца). Иногда образование бубона не совпадает по времени с развитием процесса на миндалинах, лимфаденит формируется позднее. При массивном заражении возможно сочетание ангинозно-бубонной и абдоминальной форм туляремии, особенно у людей с пониженной кислотностью желудочного сока. Заболевание протекает с высокой температурой и интоксикацией.

Продолжительность туляремийной ангины составляет от 8 до 24 сут. В тяжелых случаях специфические антитела обнаруживают поздно, что затрудняет диагностику заболевания.

Абдоминальная (желудочно-кишечная) форма, так же как ангинозно-бубонная, возникает при алиментарном заражении. Это одна из редких, но очень тяжелых форм заболевания. Для нее характерны высокая температура и выраженная интоксикация. Появляются интенсивные ноющие или схваткообразные, разлитые или локализованные в определенной области боли в животе, нередко имитирующие картину острого живота. Язык обложен серо-белым налетом, суховат. Возможны тошнота, рвота, метеоризм, увеличение печени и селезенки. С самого начала болезни наблюдают задержку стула или жидкий стул без патологических примесей.

Описаны случаи язвенного поражения слизистой оболочки подвздошной и тонкой кишки, пилорической части желудка и двенадцатиперстной кишки. Иногда удается пропальпировать увеличенные и плотные мезентеральные лимфатические узлы или их конгломераты. Лимфаденит может сопровождаться симптомами раздражения брюшины, а при нагноении и вскрытии лимфатических узлов возможно развитие перитонита, кишечного кровотечения.

Глазобубонная (окулогландулярная, офтальмическая) форма туляремии возникает при заражении через конъюнктиву, когда возбудитель проникает в глаз через загрязненные руки, воздушно-пылевым путем, при умывании водой из инфицированных источников или при купании. Офтальмическая форма туляремии протекает довольно тяжело, но ее наблюдают сравнительно редко (1–2% случаев).

Характерно развитие острого специфического, чаще одностороннего конъюнктивита с сильным слезотечением и отеком век, выраженным набуханием переходной складки конъюнктивы, слизисто-гнойным отделяемым. На слизистой оболочке нижнего века отмечают желтовато-белые узелки размером с просяное зерно, язвочки. Зрение не страдает. Процесс сопровождается увеличением и незначительной болезненностью околоушных, переднешейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов. Длительность заболевания от 3 нед. до 3 мес. и дольше. Возможно развитие таких осложнений, как дакриоцистит (воспаление слезного мешка), флегмона, кератит, перфорация роговицы.

Легочную (торакальную) форму с первичным воспалительным процессом в легких регистрируют в 11–30% случаев туляремии. Заражение происходит воздушно-пылевым путем (при вдыхании инфицированной пыли во время сельскохозяйственных работ).

Выделяют два варианта легочной формы – бронхитический и пневмонический.

Бронхитический вариант, при котором поражаются лимфатические узлы, протекает относительно легко, с субфебрильной температурой тела, сухим кашлем, болью за грудиной (при развитии трахеита). Выслушивают жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. При рентгенологическом исследовании обнаруживают увеличение трахеобронхиальных лимфатических узлов. Клиническое выздоровление наступает через 10–14 сут.

Пневмонический вариант протекает тяжелее и длительнее (до 2 мес. и более) со склонностью к рецидивированию и абсцедированию. Обнаруживают клиническую картину пневмонии (очаговой, сегментарной, долевой или диссеминированной), которая не имеет каких-либо патогномоничных признаков.

Физикальные данные скудные (притупление перкуторного звука, разнокалиберные сухие и влажные хрипы) и возникают поздно. Возможно вовлечение в патологический процесс плевры. Часто обнаруживают гепато - и спленомегалию.

Рентгенологически определяют усиление легочного рисунка (периваскулярные и перибронхиальные инфильтраты), увеличение прикорневых, паратрахеальных и медиастинальных лимфатических узлов, плевральный выпот. Все эти признаки можно обнаружить не ранее 7 сут болезни. В результате некротизации пораженных участков легкого могут образоваться полости различной величины (туляремийные каверны).

От первичной легочной формы туляремии следует отличать вторичную, которая развивается метастатическим путем и может присоединиться к любой форме заболевания в более поздние сроки.

Легочная форма туляремии при своевременном и правильном лечении заканчивается выздоровлением; летальность не превышает десятых долей процента (в прошлом – до 5%), но характеризуется длительным (до 2 мес.) течением, развитием абсцессов, бронхоэктазов.

Рецидивы, так же как и затяжное течение, чаще возникают при поздно начатой или неполноценной антибактериальной терапии. Их развитие обусловлено длительной персистенцией возбудителя. Выделяют ранние (через 3–5 нед.) и поздние (через несколько месяцев и даже лет) рецидивы. Чаще рецидивирует бубонная туляремия: лимфаденит, локализующийся около первичного бубона или недалеко

от него, незначительная интоксикация, слабость, потливость, нарушение сна. Лихорадка отсутствует; иногда отмечают субфебрилитет. Размеры пораженного лимфатического узла обычно меньше, чем при первичном заболевании; нагноение происходит значительно реже.

Осложнения чаще отмечаются при генерализованной форме туляремии. Возможно развитие инфекционно-токсического шока (ИТШ), менингита, менингоэнцефалита, перикардита, миокардиодистрофии, полиартрита, вегетативных неврозов, перитонита (вследствие нагноения и самопроизвольного вскрытия мезентериальных лимфатических узлов при абдоминальной форме), перфорации роговицы, бронхоэктазий, абсцесса и гангрены легких (при пневмонической форме). Течение любой формы может осложниться туляремийной пневмонией.

Диагностика туляремии. Неспецифические лабораторные методики (общий анализ крови, мочи) показывают признаки воспаления и интоксикации. В первые дни заболевания в крови нейтрофильный лейкоцитоз, в дальнейшем общее количество лейкоцитов падает, увеличивается концентрация фракций лимфоцитов и моноцитов. При легочной форме туляремии проводят рентгенографию или КТ легких.

Бактериологическая диагностика туляремии не всегда дает положительный результат из-за сложности выделения возбудителей туляремии из биологического материала больного.

Francisella tularensis не растет при посевах на обычных питательных средах. Чистая культура получается при заражении животного с последующими посевами возбудителей из биологического материала животного на питательные среды. Этот процесс проводится только в специализированных режимных лабораториях, так как туляремия является особо опасной инфекцией.

Специфическая серологическая диагностика производится с помощью реакции прямой агглютинации и непрямой гемагглютинации (РА и РНГА). РА при туляремии дает положительный результат со 2 нед. заболевания. Титр антител с 1:100 и увеличение титра антител (РПГА) через 7–10 сут подтверждают диагноз.

При прогрессировании заболевания происходит нарастание титра специфических антител. С 6–10 сут после начала заболевания возможно определение туляремии с помощью иммуно-флюоресцентного анализа (ИФА). Анализ является высокочувствительным. Применяется с 6 сут заболевания. Наличие IgM говорит об остроте

заболевания, IgG – о более поздних сроках заболевания и указывает на наличие хорошего иммунного ответа у больного.

Для ранней диагностики (в первые дни лихорадки) можно применять ПЦР. Быстрая и достаточно специфическая диагностика может осуществляться с помощью кожно-аллергической пробы с туляремическим токсином (дает результат уже на 3–5 сут болезни).

Поскольку выделение бактерий из крови и других биологических материалов представляет определенную трудность, бактериологический посев осуществляют редко. На 7–10 сут заболевания можно выделить возбудителя путем бакпосева отделяемого язв, пунктата бубонов, но необходимые для посева данной культуры лабораторные средства распространены мало.

Аллергологический метод является строго специфичным и самым ранним среди всех методов диагностики туляремии. Тулярин представляет собой взвесь убитых бактерий туляремии в изотоническом растворе хлорида натрия с глицерином. Кожная аллергическая проба проводится с 3 дня заболевания. Тулярин вводится внутрикожно в среднюю треть предплечья. Инфильтрат измеряется через сутки, двое и трое. При диаметре инфильтрата 0,5 см проба считается положительной. При исчезновении покраснения к концу первых суток проба считается отрицательной. Проба с тулярином не позволяет отличать свежие случаи заболевания от анамнестических и прививочных реакций. Когда имеются противопоказания к применению кожной пробы (повышенная сенсибилизация), прибегают к методу аллергодиагностики in vitro – реакции лейкоцитолиза.

2.1.7. Чума

Чума́ (лат. pestis зараза) – острое особо опасное зоонозное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание группы карантинных инфекций, протекающее с исключительно тяжелой интоксикацией, лихорадкой, поражением лимфоузлов, легких и других внутренних органов, часто с развитием сепсиса. Заболевание характеризуется высокой летальностью и крайне высокой заразностью.

Чума опустошала города, вызывая рекордную смертность населения. До нашего времени дошли сведения о том, что в древности эпидемии чумы уносили огромное количество человеческих жизней.

Как правило, начинались эпидемии после контактов людей с зараженными животными. Нередко распространение этого заболевания превращалось в пандемию, известно три таких случая.

Первой известной пандемией является так называемая Юстиниана чума (551–580), которая началась на территории Египта и Восточно-Римской империи и распространилась на весь цивилизованный мир того времени. Погибло более 100 млн человек [214, 215].

Вторую назвали «великой» и «черной» смертью, она в течение 5 лет, начиная с 1345 г., свирепствовала в странах Средиземноморья, Западной Европы и в Крыму, забрав с собой порядка 60 млн человеческих жизней.

Эпидемия бубонной чумы прокатилась по Лондону в 1664–1665 гг., унеся жизни более 20 % населения города.

В 1720–1722 г. эпидемия бубонной чумы в Марселе и ряде городов Прованса унесла жизни 100 тыс. человек.

В конце XIX в. в Центральном и Южном Китае началась третья пандемия чумы. В Азии чума особенно лютовала в Гонконге и Бомбее и распространилась в виде небольших по объему вспышек на все остальные континенты. Только в Индии погибло 6 млн человек.

В XX в. крупные эпидемии чумы регистрировались в Индии. В 1898–1963 гг. в этой стране умерло от чумы 12662,1 тыс. человек.

Во время последней пандемии были сделаны важнейшие открытия, благодаря которым стало возможным проводить профилактику заболевания, руководствуясь данными о выявленном возбудителе чумы.

Эпидемии чумы регистрировались в России начиная с XIV века. Многие российские ученые внесли большой вклад в изучение этого заболевания. И.И. Мечников, Д.К. Заболотный, Н.Ф. Гамалея, Н.Н. Клодницкий. А в XX в. Г.П. Руднев, Н.Н. Жуков-Вережников и Е.И. Коробкова разработали принципы диагностики и патогенеза чумы, а также создали вакцину против этой инфекции и определили способы лечения заболевания [216–221].

Этиология чумы. Возбудителем является чумная палочка (лат. Yersinia pestis), открытая независимо друг от друга в 1878 г. Г.Н. Минхом, в 1894 г. французом А. Йерсеном и японцем Ш. Китазато. Она представляет биполярную неподвижную яйцевидную грамотрицательную факультативно-анаэробную коккобациллу, которая принадлежит к роду Yersinia и семейству Enterobacteriaceae. Спор и жгутиков не имеет, но в организме образует капсулу.

Чумная палочка по своим биохимическим и морфологическим признакам напоминает возбудителей таких болезней, как псевдотуберкулез, пастереллез, иерсиниоз и туляремия [8]. Возбудителю свойственен полиморфизм, он имеет вид овоидной палочки, которая биполярно окрашена. Существует несколько подвидов этого возбудителя, которые различаются по вирулентности.

Поглощению бактерий полиморфноядерными лейкоцитами препятствуют капсулы, а от лизиса в цитоплазме фагоцитов защищают V- и W-антигены, из-за чего и происходит их размножение внутри клеток. Y. pestis способен образовывать капсулу и антифагоцитарную слизь, что не позволяет макрофагам и лейкоцитам активно бороться с возбудителем, в результате чего он быстро размножается в органах и тканях человека и животного, распространяясь с током крови и по лимфатическим путям по всему организму. Возбудитель чумы способен выделять экзотоксин и эндотоксин, а также ферменты агрессии (гиалуронидаза, коагулаза, фибринолизин, гемолизин), которые облегчают их проникновение в организм [222]. Палочка способна проникать даже через неповрежденные кожные покровы.

Рост возбудителя происходит в питательной среде, для стимуляции роста ему необходимы сульфит натрия или гомолизированная кровь. На питательных средах дает характерный рост: на бульонном агаре – чумные сталактиты, на плотных средах – первые 10 ч в виде «битого стекла», через 18 ч в виде «кружевных платочков», а к 40 ч формируются «взрослые колонии».

Быстрый рост при температуре 36,7–37 °С – эта особенность в сочетании с антифагоцитарными факторами делает размножение возбудителя чумы практически беспрепятственным. Способность возбудителя сорбировать (накапливать/собирать) гемин (производная от гемма – небелковой части транспортировщика Fe3+ в крови) – это свойство обеспечивает размножение возбудителя в тканях.

Возбудитель чумы способен сохраняться во внешней среде. Например, в гное бубона может сохраняться на протяжении 30 сут, до 3 мес. – в молоке, до 50 сут – в воде, а в трупах грызунов, верблюдов и людей – порядка 2 мес. В грунте чумная палочка не теряет свою жизнеспособность до нескольких месяцев.

Замечена чувствительность возбудителя к солнечным лучам, кислороду, высоким температурам, реакциям кислой среды, а также некоторым химическим веществам, дезинфектантам. Раствор сулемы

(1:1000) способен уничтожить возбудителя за 2 мин. Но низкие температуры и замораживание возбудитель переносит хорошо.

Патогенез чумы. Заражение происходит через укус насекомого, а также при втирании в кожу его фекалий и содержимого кишечника при срыгивании в процессе питания. При размножении бактерий в кишечной трубке блохи рода Xenopsylla cheopis под воздействием коагулазы (фермента, выделяемого возбудителями) образуется «пробка», которая препятствует поступлению крови человека в ее организм. В результате чего блоха срыгивает сгусток на кожные покровы укушенного. Инфицированные блохи остаются высокозаразными в течение от 7 нед. и до 1 года.

При укусе зараженных чумными бактериями блох у человека на месте укуса может возникнуть папула или пустула, наполненная геморрагическим содержимым (кожная форма). Затем процесс распространяется по лимфатическим сосудам без проявления лимфангита. Размножение бактерий в макрофагах лимфатических узлов приводит к их резкому увеличению, слиянию и образованию конгломерата (бубонная форма). Дальнейшая генерализация инфекции, которая не является строго обязательной, тем более в условиях современной антибактериальной терапии, может приводить к развитию септической формы, сопровождающейся поражением практически всех внутренних органов. Однако с эпидемиологических позиций важнейшую роль играют «отсевы» инфекции в легочную ткань с развитием легочной формы болезни. С момента развития чумной пневмонии больной человек сам становится источником заражения, но при этом от человека к человеку уже передается легочная форма болезни – крайне опасная, с очень быстрым течением.

Возбудитель чумы структурно содержит ряд факторов патогенности. В частности, капсула и мелкие ворсинки (пили) способны угнетать активность макрофагов и обусловливают внедрение возбудителя в макрофаги. Ферменты плазмокоагулаза (коагулаза), и нейромидаза приводят к свертыванию плазмы, нарушению свойств крови и обеспечивают адгезию возбудителя за счет высвобождения его рецепторов на поверхности.

Синтезируемый специфический антиген pH6 обладает антифагоцитарной и цитотоксической активностью. Его эффективность подкрепляется антигенми W и V, которые обеспечивают размножение возбудителя внутри макрофагов. Аденилатциклаза обеспечивает

каталазную активность, что подавляет окислительный взрыв в макрофагах и снижает их защитную способность [223].

Кроме того, аминопептидазы обеспечивают протеолиз (расщепление) на поверхности клетки, инактивацию регуляторных белков и ростовых факторов. Фибринолизин – обеспечивает расщепление кровяного сгустка, что в последующем усугубляет нарушение свертывания крови. Гиалуронидаза обеспечивает разрушение межклеточных связей, что еще более облегчает проникновение возбудителя в глублежащие ткани. Мышиный токсин (летальный – С-токсин) – обладает кардиотоксическим (поражение сердца), гепатотоксическим (поражение печени) и капиляротоксическим действием (нарушает проницаемость сосудов и вызывает тромбоцитопатию). Этот фактор проявляется блокадой переноса электролитов в митохондриях, т.е. блокадой энергетического депо.

Все перечисленные факторы патогенности контролируются 3 генами.

Эпидемиология чумы. Чума относится к природно-очаговым инфекциям, способным обитать в территориально опасных в эпидемическом отношении зонах. На территории РФ их насчитывается 12: на Северном Кавказе, в Кабардино-Балкарии, Дагестане, Забайкалье, Туве, на Алтае, в Калмыкии, Сибири и Астраханской области. Природные очаги в мировом масштабе существуют на всех континентах, кроме Австралии: в Азии, Афганистане, Монголии, Китае, Африке и Южной Америке.

Основным источником чумы, а также ее резервуаром являются дикие грызуны, которых насчитывается около 300 видов, а распространены они повсеместно. Но сохранять возбудитель способны не все животные. В каждом природном очаге имеются основные виды, которые хранят и переносят инфекцию. Главными природными источниками являются суслики, сурки, полевки, песчанки, пищухи и прочие. Для антропургических очагов чумы – городов, портов, главной угрозой являются синантропные крысы. Среди них можно выделить серую крысу, которую еще называют пасюк. Она обычно живет в системе канализации крупных городов. А также черную – египетскую или александрийскую крысу, живущую в домах или на судах.

Помимо природно-очаговых (естественных) зон, выделяют также синантропные очаги (антропургические) – городские, портовые, корабельные.

По основному носителю природные очаги чумы подразделяют на сусликовые, сурочьи, песчаночьи, полевочьи и пищуховые. Помимо диких грызунов, в эпизоотический процесс иногда включаются так называемые синантропные грызуны (в частности, крысы и мышевидные), а также некоторые дикие животные (зайцы, лисы), являющиеся объектом охоты. Из домашних животных чумой болеют верблюды, и они в эпидемиологическом отношении представляют опасность для человека. Собаки обладают резистентностью к возбудителю чумы, однако от них могут заражаться блохи. Все больше случаев инфицирования кошек, которые могут передать инфекцию и человеку. Сохраняется чумная инфекция посредством передачи возбудителя зараженных животных здоровым, в этом особую роль играют блохи, которые паразитируют на грызунах.

В природном очаге заражение обычно происходит через укус блохи, ранее питавшейся на больном грызуне. Вероятность заражения значительно возрастает при включении в эпизоотию синантропных грызунов. Заражение происходит также при охоте на грызунов и их дальнейшей обработке. Массовые заболевания людей возникают при разделке туши больного верблюда, снятии с него шкуры, переработке. Инфицированный человек в свою очередь является потенциальным источником чумы, передача возбудителя от которого другому человеку или животному в зависимости от формы заболевания может осуществляться воздушно-капельным, контактным или трансмиссивным путем.

Блохи рода Xenopsylla cheopis являются специфическим переносчиком возбудителя чумы. Это связано с особенностями устройства пищеварительной системы блох: перед самым желудком пищевод блохи образует утолщение – зоб [224]. При укусе зараженного животного (крысы) бактерия чумы оседает в зобу блохи и начинает интенсивно размножаться, полностью закупоривая его (так называемый «чумной блок»). Кровь не может попасть в желудок, поэтому блоха отрыгивает кровь вместе с возбудителем обратно в ранку. А так как такую блоху постоянно мучает чувство голода, она переходит с хозяина на хозяина в надежде получить свою порцию крови и успевает заразить большое количество людей, прежде чем погибнет. Такие блохи живут не более 10 сут, но опыты на грызунах показали, что одна блоха может заразить до 11 хозяев.

Если у грызунов развивается острая форма заболевания, то животные быстро погибают, и распространение инфекции (эпизоотия)

останавливается. Но некоторые грызуны, например, сурки, суслики, тарбаганы, впадая в спячку, переносят заболевание в латентной форме, а весной становятся источниками чумы, из-за чего в местности их обитания появляется природный очаг инфекции.

Инфицированные люди также становятся источниками чумы. Например, при наличии у человека такого заболевания, как легочная чума, а также, если происходит контакт с гноем бубона, или если заражаются блохи от больного чумной септицемией. Часто причиной распространения инфекции служат трупы больных чумой. Из всех этих случаев особо опасными считаются люди, инфицированные легочной чумой.

Способов передачи инфекции довольно много, но основным является трансмиссивный. При легочной форме заболевания заражение может произойти воздушно-капельным путем. Переносчиками являются не только блохи (их насчитывают порядка 100 видов), но и клещи, которые поддерживают в природе эпизоотический процесс, передавая инфекцию грызунам, кошкам, собакам и верблюдам, а те, в свою очередь, переносят этих паразитов в жилье человека [225].

Можно заразиться и контактным путем, например, через слизистую оболочку или повреждения на коже. Это может произойти при разделке и обработке туш инфицированных животных (зайцев, лис, сайгаков и других), а также в случае употребления в пищу этого мяса [226].

Люди очень восприимчивы к заражению, независимо от способа инфицирования и возрастной группы, к которой человек принадлежит. Если человек перенес чуму, у него появляется иммунитет к этому заболеванию, но возможность повторного заражения не исключается. Более того, заражение чумой второй раз – не является редким случаем, а заболевание проходит в столь же тяжелой форме.

Очаги чумы в природе могут занимать порядка 7 % суши, и были зарегистрированы почти на всех континентах (исключением являются только Австралия и Антарктида). Каждый год чумой заражаются несколько сотен людей по всему миру. На территории СНГ выявлено 43 природных очага, площадь которых составляет не менее 216 млн гектаров [227–230]. Очаги расположены на равнинах – пустынных, степных, и в высокогорной местности.

Природные очаги делятся на два вида: «дикой» и крысиной чумы. В природных условиях чума имеет вид эпизоотии грызунов и зайцеобразных. Спящие зимой грызуны переносят заболевание

в теплое время (весной), а животные, не впадающие в спячку, способствуют образованию двух сезонных пиков чумы, которые приходятся на время их активного размножения. Как правило, мужчины чаще заражаются чумой – это объясняется тем, что они вынуждены пребывать в природном очаге чумы чаще (деятельность, связанная с охотой, животноводством). В условиях города роль переносчиков берут на себя крысы – серая и черная.

Если сравнивать эпидемиологию двух видов чумы – бубонной и легочной, можно отметить существенные различия. Прежде всего, бубонная чума развивается довольно медленно, а легочная форма может очень широко распространиться за самые короткие сроки – это обусловлено легкой передачей бактерий. Страдающие бубонной чумой люди почти незаразны и малоконтагиозны. В их выделениях возбудителей нет, а в гное бубонов их довольно мало.

Если болезнь перешла в септическую форму или бубонная чума имеет осложнения вторичной пневмонией, которая позволяет передавать возбудитель воздушно-капельным путем, начинаются эпидемии легочной чумы первичного типа, отличающейся высокой степенью контагиозности. Чаще всего легочная чума появляется после бубонной, затем распространяется вместе с ней и очень быстро переходит в ведущую эпидемиологическую и клиническую форму.

Существует мнение, что возбудитель инфекции способен находиться в почве, пребывая в некультивируемом состоянии продолжительное время. При этом грызуны, которые роют норы на зараженных почвах, получают первичное инфицирование. Эту гипотезу ученые подтверждают экспериментальными исследованиями, а также поиском возбудителя чумы среди грызунов в межэпизоотические периоды.

За период с 1994 по 2003 год ВОЗ зарегистрировала в различных странах 28530 случаев заболевания чумой с количеством летальных случаев 2015, что составляет 7,1%. В 1994 г. в Индии зарегистрировано 876 случаев чумы [222, 231]. В США описан 61 случай чумы в период с 1994 по 2003 год. В 2006 г. в США зарегистрировано 13 случаев, в том числе 2 с летальным исходом, в штатах New Mexico, Colorado, California, Texas.

Клиника чумы. Инкубационный период от укуса насекомого до появления первых симптомов заболевания составляет от 2 до 10 сут. Известно, что инкубационный период чумы составляет от 3 до 6 сут,

но в условиях эпидемии или при септической форме может сократиться до 1 сут.

Возбудитель чаще проникает через пораженную кожу или слизистые пищеварительного и дыхательного трактов, захватывается тканевыми макрофагами, часть возбудителя остается во входных воротах, а часть переносится макрофагами в регионарные (близлежащие) лимфоузлы. Пока возбудитель доминирует над фагоцитозом и подавляет его действие, организм не определяет возбудителя как чужеродный объект. При этом фагоцитоз подавляется не до конца, часть возбудителей гибнет и после гибели происходит выделение экзотоксина и по достижению его пороговой концентрации начинаются клинические проявления.

Начинается болезнь остро, сопровождается быстрым повышением температуры тела, сильным ознобом и признаками интоксикации. Больные часто жалуются на боли в мышцах и суставах, боль в области крестца и в голове. Человека рвет (иногда – с кровью), мучает жажда. В первые часы заболевания наблюдается психомоторное возбуждение. Больной становится беспокойным и слишком активным, появляется стремление бежать (отсюда берет корни высказывание «бежит, как очумелый»), затем появляются галлюцинации и бред. Внятно говорить и прямо ходить человек уже не может. Иногда, напротив, замечают апатию и заторможенность, а из-за слабости больной не в состоянии подняться с постели.

Из внешних признаков можно отметить одутловатость лица, гиперемию, а также инъекцию склер. Выражение лица принимает страдальческий вид, на нем печать ужаса, или, как говорят, – «маска чумы». В тяжелых случаях на коже появляется геморрагическая сыпь. Язык увеличивается в размерах, покрывается белым налетом, напоминающим мел. Также отмечают аритмию сердца, тахикардию, артериальное давление постепенно понижается. Даже для локальных форм заболевания характерно развитие анурии, олигурии, тахипноэ. Эти симптомы больше проявлены на начальной стадии заболевания, но сопутствуют всем формам чумы.

Есть стандартный патогенетический симптомокомплекс (т.е. за счет специфического механизма действия возбудителя формируется 4 стандартных симптома в различной степени проявления).

В месте входных ворот образуется первичный очаг, который может перетерпевать этапность и останавливаться на одном из них:

пятно – папула – везикула. Увеличение регионарных лимфоузлов (формирование «чумного бубона») происходит до внушительных размеров (примерно размером с яблоко) за счет размножения возбудителя в нем и формирования воспалительно-отечной реакции. Но часто случается так, что процесс протекает настолько молниеносно, что смерть наступает еще до развития «чумного бубона».

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) развивается в результате дегрануляции нейтрофилов (Нф) и гибели возбудителя с выделением эндотоксина. Характеризуется определенной степенью проявления и основными диагностическими критериями являются: изменения со стороны нервной системы (состояние сознания), измнение температуры тела, геморрагическая сыпь (точечные высыпания в ротоглотке), кровоизлияния в слизистые, расстройства периферического кровообращения (похолодание, бледность или посинение конечностей, носогубного треугольника, лица), изменения пульса и артериального давления.

Формируется почечная недостаточность, которая проявляется в виде снижения суточного диуреза, приводящее к изменению кислотно-щелочного состояния (КЩС) в сторону ацидоза.

Развивается очень тяжелое состояние – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), в основе которого лежит дезорганизация свертывающей и противосвертывающей системы. ДВС возникает параллельно с развитием ИТШ.

Выделяют клинические формы заболевания: локализованная (кожная, бубонная и кожно-бубонная); генерализованная (легочная-первичная, вторично-септическая).

Формы заболевания указаны в той последовательности, в которой может развиваться заболевание при отсутствии лечения.

Кожная форма: в месте входных ворот возникают тканевые изменения (один из 4 стандартных симптомов), в тяжелых или молниеносных случаях может развиться фликтена (пузырь), заполненная серозно-геморрагическим содержимым, окруженная инфильтративной зоной с гиперемией и отеком. При пальпации это образование болезненно, а при вскрытии образуется язва с черным некрозом (струпом) на дне – отсюда возникло название болезни – «черная смерть». Эта язва заживает очень медленно и оставляет всегда рубцы после заживления, и из-за медленного заживления часто формируются вторичные бактериальные инфекции.

Бубонная форма: «Чумной бубон» – это увеличенный лимфоузел (паховый, шейный или подмышечный), либо один, либо их несколько. Увеличение может быть с размера от грецкого ореха до яблока, кожа блестящая и красная с цианотичным оттенком, консистенция плотная, пальпация болезненна, с окружающими тканями не спаян, границы четкие из-за сопутствующего периаденита (воспаление окололимфатических тканей). На 4 сут бубон размягчается и появляется флюктуация (чувство волнения или колебания при постукивании), а на 10 сут этот лимфатический очаг вскрывается и образуется свищ с изъявлением. Эта форма может привести как к вторичным бактериальным септическим осложнениям, так и к септическим чумным осложнениям (т.е. чумная бактериемия) с заносом возбудителя чумы в любые органы и ткани.

Септическая форма: характеризуется быстрым развитием ИНШ и ДВС-синдрома, на первый план выступают множественные кровоизлияния на коже и слизистых, открываются кровотечения во внутренних органах. Эта форма бывает первичной – при попадании массивной дозы возбудителя, и вторичной – при вторичных бактериальных осложнениях. Если болезнь не лечить, то гибель неизбежна.

Легочная форма – наиболее опасна в эпидемиологическом смысле. Отличается коротким периодом инкубации – он может составлять несколько часов, максимум – 2 сут. Начало острое, как и при любой другой форме, к 4 стандартным клиническим симптомам присоединяется и выступает на первый план легочная симптоматика (из-за расплавления стенок альвеол). Появляется сухой кашель, который через 1–2 сут становится продуктивным – мокрота сначала пенистая, стекловидная, прозрачная и по консистенции как вода, а потом становится чисто кровавой, с бесчисленным количеством возбудителя. Эта форма, как и септическая, может быть как первичной – при аэрогенных заражениях, так и вторичной – осложнение других вышеперечисленных форм.

Кишечная форма характеризуется интенсивными резкими болями в животе при тяжелой общей интоксикации и лихорадке, вскоре присоединяется частая рвота, диарея. Стул обильный, с примесями слизи и крови. Нередко – тенезмы (мучительные позывы к дефекации). Учитывая широкое распространение других кишечных инфекций, в настоящее время так и не решен вопрос: является ли кишечная чума самостоятельной формой заболевания, развившейся в результате

попадания микроорганизмов в кишечник, или она связана с активизацией кишечной флоры.

Диагностика чумы. Основой диагностики чумы является быстрое обнаружение чумной палочки. Вначале проводится бактериоскопия мазков. Далее выделяется культура возбудителя, которой заражаются подопытные животные. Это наиболее простой и быстрый способ. Время ожидания результата составляет не более 2 часов.

Материалом для исследования служит содержимое бубона, мокрота, кровь, кал, кусочки ткани органов умерших и трупов животных.

Культура возбудителя чумы выделяется в специализированных режимных лабораториях, предназначенных для работы с особо опасными инфекциями. Время роста культуры возбудителя составляет 2 сут. Далее проводится тест на чувствительность к антибиотикам.

Применение серологических методов позволяет определить наличие и рост антител в сыворотке крови больного к возбудителю чумы [232, 233, 234]. Время получения результата составляет 7 сут.

Используют серологические методы РНАГ, РНГА, РНАТ, РТПГА, ИФА. Интенсивно разрабатывается экспресс-тест для выявления F1-антигена с использованием двух типов моноклональных антител против него [235]. Гемагглютинирующие антитела против F1 антигена увеличиваются в сыворотке крови в течение первой недели заболевания и могут быть определены для доказательства наличия чумной инфекции [236].

2.1.8. Язва сибирская

Сибирская язва (злокачественный карбункул; Anrhrax – в переводе с греческого – уголь; Pustula Maligna; болезнь тряпичников; болезнь сортировщиков шерсти) – особо опасная острая, сапрозоонозная, бактериальная инфекция с контактным механизмом передачи и характеризующаяся серозно-геморрагическим воспалением кожи и других органов на фоне интоксикации.

Характеризуется интоксикацией, развитием серозно-геморрагического воспаления кожи, поражением лимфатических узлов и внутренних органов; протекает в кожной или септической форме (у животных встречаются кишечная и легочная формы).

Сибирская язва, известная с древнейших времен под названиями «священный огонь», «персидский огонь» и др., неоднократно упоминалась в сочинениях античных и восточных писателей и ученых. Подробное описание клиники этой болезни было сделано французским врачом Мораном в 1766 г. В дореволюционной России ввиду преимущественного распространения в Сибири это заболевание получило название «сибирская язва», когда русский врач С.С. Андреевский в 1788 г. описал в сочинении «О сибирской язве» крупную эпидемию этой инфекции в западно-сибирских губерниях, а в опыте самозаражения установил идентичность сибирской язвы животных и человека и доказал возможность ее передачи от животных к людям.

Возбудитель сибирской язвы впервые выделен Р. Кохом в 1876 г. Из всех патогенных особо опасных для человека бактерий возбудитель сибирской язвы был открыт первым.

Этиология сибирской язвы. Возбудитель сибирской язвы – бацилла Bacillus anthracis. Это грамположительная неподвижная палочка с размерами: ширина составляет 1–1,2 мкм, а длина – 3–5 мкм. К питательным средам не требовательна, на них образует колонии в виде отходящих от центра нитей, в результате этот рост часто сравнивают с «локонами» или «львиной гривой». Бациллы сибирской язвы хорошо растут на мясопептонных средах.

Возбудитель содержит факторы патогенности: капсульный и соматический антигены имеют диагностическое значение и способны выделять экзотоксин, представляющий собой белковый комплекс, состоящий из 3 компонентов: ФО – фактора отечности, действие которого основано на накоплении в клетках цАМФ, активация этой каскадной реакции объясняет выход Na и Cl из клетки, а вслед за ними и воды в межклеточное пространство, возникают отеки; ПА – протективного антигена, попадание которого обусловливает формирование иммунитета, и ЛФ – летального фактора, который вызывает летальный исход, обладая цитотоксическим действием.

Патогенные штаммы B. anthracis содержат 2 вирулентные плазмиды [237]. Плазмида pXO1 содержит токсинкодирующие гены, а плазмида pXO2 содержит капсулокодирующие гены. Размер плазмиды pXO1 составляет 184,5 kb, в ее состав входят 3 структурных гена, *pag* (кодирует протективный антиген), lef (кодирует летальный фактор) и cya (кодирует фактор отека). Плазмида pXO1 также кодирует atxA ген, которым регулируется экспрессия гена, кодирующего

pXO1 и pXO2. Другая плазмида pXO2 составляет 95,3 kb и несет гены для продукции капсулы, ее разрушения и регулирующих эффектов. Гены capB, capC и capA кодируют синтез капсулы, а геном dep кодируются процессы ее разрушения. AgerX оперон также присутствует в плазмиде pXO1, он замедляет процесс прорастания спор в макрофагах. Опероном кодируются три белка GerXA, GerXB и GerXC. Эти белки представлены в форме рецептора, которым преимущественно определяется процесс прорастания внутри клеток хозяина [238].

При попадании в организм бацилла Bacillus anthracis образует капсулу – она охраняет возбудителя от фагоцитоза [239, 240]. Во внешней среде при действии неблагоприятных факторов возбудитель образует спору, что делает его чрезвычайно устойчивым к высокой температуре, высушиванию и дезинфицирующим веществам.

Вегетативные формы сибирской язвы обладают такой же степенью устойчивости, как и другие бесспоровые бактерии – при температуре выше 75 ºС гибнут через 5–10 мин, в трупах животных под влиянием продуктов жизнедеятельности гнилостных бактерий и ферментативных факторов – гибель наступает в течение 7 сут. Также возбудитель быстро гибнет под действием кипячения и дезинфицирующих растворов в течение нескольких мин.

Иное дело обстоит со спорообразующей формой, которая успевает образовываться из той части возбудителей, которые попали в неблагоприятные условия; в почве сохраняются десятилетиями (около 60 лет) после гибели хозяина и, при повторном попадании уже в другой организм, начинают прорастать в вегетативные формы и снова становятся активными. Устойчивы к кипячению – гибнут на протяжении 30–60 мин. При автоклавировании (действие пара 100 °С) – через 40 мин. Сухой жар с температурой 140 °С убивает споровые формы в течение 3 ч. Прямые УФИ уничтожают на протяжении 20 и более суток. Дезинфицирующие растворы (хлорамин, горячий формальдегид, перекись водорода) убивают споры в течение 2 ч [241, 242].

B. anthracis принадлежит к группе, в состав которой входят B. cereus, B.mycoides, B. pseudomycoides, B. thuringiensis, B. weihenstephanensis и B. cytotoxicus [243, 244]. B. cereus преимущественно вызывает пищевые отравления, ее рассматривают как отдельный патоген, который может вызвать раневые инфекции, эндокардиты и инфекции мочевыделительной системы у человека.

Последние исследования показывают, что микроорганизмы рода Bacillus spp., отличные от B. anthracis , могут вызвать сибиреязвенноподобное заболевание у человека [245, 246].

Восприимчивость к сибирской язве всеобщая и связана с путями заражения, величиной инфицирующей дозы и факторами резистентности макроорганизма. Географическая распространенность не имеет ограничений, но наиболее часто регистрируются эпизодические вспышки в странах с умеренным климатом, и преимущественно в животноводческих регионах в весенне-осенний период. В результате повторения биологических циклов (захоронения зараженных животных → попадание возбудителя в почву → образование спор → поедание другими животными зараженной травы → заражение), возбудитель сибирской язвы способствует созданию долговременных активных почвенных очагов, т.е. потенциально опасных территорий – «проклятые поля». Как таковых географических очагов нет, есть условное деление очагов: профессионально-сельскохозяйственный, профессионально-индустриальный и бытовой.

Патогенез сибирской язвы. Воротами инфекции для сибирской язвы обычно является поврежденная кожа. В редких случаях бацилла внедряется через слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. На месте внедрения возбудителя в кожу возникает сибиреязвенный карбункул в виде очага серозно-геморрагического воспаления с некрозом, отеком прилегающих тканей и регионарным лимфаденитом. Местный патологический процесс обусловлен действием экзотоксина сибиреязвенной палочки, отдельные компоненты которого вызывают выраженные нарушения микроциркуляции, отек тканей и коагуляционный некроз.

Вне зависимости от входных ворот инфекции первая стадия представляет собой локализованное поражение регионарных лимфатических узлов, вторая стадия – генерализацию процесса.

Генерализация инфекции с прорывом возбудителей сибирской язвы в кровь и развитием септической формы происходит при кожной форме сибирской язвы чрезвычайно редко.

Сибиреязвенный сепсис обычно развивается при внедрении возбудителя через слизистые оболочки дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. В этих случаях нарушение барьерной функции трахеобронхиальных или мезентериальных лимфатических узлов приводит к генерализации процесса. Бактериемия

и токсинемия могут явиться причиной развития инфекционно-токсического шока.

В основе патогенеза лежит действие экзотоксина возбудителя, который состоит, по крайней мере, из трех компонентов или факторов:

– первого (I), эдематозного (воспалительного) фактора;

– второго (II), протективного (защитного) фактора;

– третьего (III), летального фактора.

Добавление I фактора ко II фактору увеличивает иммуногенные свойства, III фактора – их снижает.

Смесь I и II факторов вызывает увеличение воспалительной реакции и отека за счет увеличения проницаемости капилляров. Смесь II и III факторов усиливает действие летального фактора и приводит к гибели морских свинок, крыс и мышей. Смесь трех факторов сибиреязвенного токсина (I, II, III) оказывает воспалительное (эдематозное) и летальное действие.

Морфологической сущностью сибиреязвенного сепсиса является острое серозно-геморрагическое, геморрагическое, реже – фибринозно-геморрагическое воспаление. Лейкоцитарная реакция в очагах воспаления при сепсисе выражена слабо или отсутствует. В органах иммуногенеза (селезенка, лимфоузлы, вилочковая железа) отмечается подавление иммунной защиты организма с замещением лимфоидной ткани макрофагами и наличие примитивной защитной реакции в виде макрофагального незавершенного фагоцитоза возбудителя. Изменения во внутренних органах: фиксируются полнокровие, серозно-геморрагические отеки, развитие геморрагического синдрома с очаговыми кровоизлияниями и множественными геморрагиями.

Заражение происходит при попадании как вегетативной формы, так и спор возбудителя в организм человека, где они благодаря капсуле защищены от фагоцитоза и продуцируют экзотоксин, вызывающий повреждение эндотелия сосудов. Микроциркуляторные нарушения и повышение проницаемости сосудов – важное звено патогенеза сибирской язвы. В результате этих изменений в местах размножения возбудителя (кожа, лимфатические узлы, легкие, кишечная стенка) развиваются серозно-геморрагическое воспаление, периваскулярные кровоизлияния, геморрагические инфильтраты, резкий отек.

При заражении аэрозольным и алиментарным путями возбудитель легко преодолевает лимфатический барьер, распространяется гематогенно. Инфекция принимает генерализованный характер

с массивным обсеменением органов (септицемия), сопровождаясь развитием ИТШ, тромбогеморрагического синдрома и полиорганной недостаточности.

При перкутанном заражении генерализацию инфекции наблюдают редко. Воспаление ограничивается кожей, носит локальный характер, однако токсины вызывают повышенную проницаемость сосудов с развитием обширного отека и местной анестезией. Поскольку споровые формы B. anthracis могут быть аэрозолированы, потенциальное использование этих бактерий как биотеррористических агентов представляется оправданным, причем события 2001 г. подтвердили реальность такого применения сибиреязвенных бацилл [247, 248].

Эпидемиология сибирской язвы. Источником инфекции являются больные сельскохозяйственные животные: крупный рогатый скот, лошади, ослы, овцы, козы, олени, верблюды, у которых болезнь протекает в генерализованной форме [249, 250]. Домашние животные – кошки, собаки – мало восприимчивы.

Сибирская язва у животных характеризуется следующими особенностями:

– короткий инкубационный период, обычно не превышающий 3–4 сут;

– выраженная клиника в виде тяжелого лихорадочного состояния, упадка сердечно-сосудистой деятельности, менингеальных явлений, кровавой диареи и рвоты;

– стремительное развитие инфекционного процесса, заканчивающегося гибелью животных в течение, как правило, первых 2–3 сут.

У крупного рогатого скота и лошадей сибирская язва протекает остро и подостро. Характеризуется: (септическая форма) резким повышением температуры, апатией, снижением продуктивности, отеками головы, шеи и подгрудка; (кишечная форма) апатией, отказом от корма, кровавой диареей и рвотой.

У свиней болезнь протекает в ангинозной форме бессимптомно; изменения можно обнаружить только при ветеринарно-санитарной экспертизе туш по характерному катарально-геморрагическому воспалению лимфатических узлов.

Эпизоотии сибирской язвы территориально привязаны к почвенным очагам – хранилищам возбудителей. Первичные почвенные очаги образуются в результате непосредственного инфицирования

почвы выделениями больных животных на пастбищах, в местах стойлового содержания животных, в местах захоронения трупов (скотомогильники) и т.п. Вторичные почвенные очаги возникают путем смыва и заноса спор на новые территории дождевыми, талыми и сточными водами.

Заражение может произойти при участии большого числа факторов передачи. К ним относятся выделения из шкуры больных животных, их внутренние органы, мясные и другие пищевые продукты, почва, вода, воздух, предметы внешней среды, обсемененные сибиреязвенными спорами.

Восприимчивость к сибирской язве у человека не зависит от возрастных, половых и других физиологических особенностей организма; она связана с путями заражения и величиной инфицирующей дозы.

Человек заражается от домашних травоядных животных – овец, крупного и мелкого рогатого скота, коней, верблюдов, ослов, оленей и свиней, а также (в редких случаях) дикие животные (зайцы, волки, медведи, песцы и др.). Болезнетворные бактерии выделяются во внешнюю среду с мочой, слюной, калом, молоком и выделениями из ран. У животных заболевание протекает в виде септической формы. После их смерти остаются заразными все органы, даже шкура, шерсть и кости. В спорообразном состоянии возбудители сибирской язвы десятилетиями сохраняются в навозе и почве.

Наиболее распространенным является контактный путь передачи инфекции (через кожу). Он отмечается при работе с больными животными (фуражиры, работники молочных ферм, конезаводов) или при работе с мясом и шкурами убитых животных (работники мясокомбинатов, кожгалантерейных предприятий). В 20% случаев передача инфекции происходит через готовые изделия из кожи, на которой возбудители сохраняются более 10 лет.

Существуют также пищевой, воздушно-пылевой и трансмиссивный пути заражения.

При пищевом пути передачи возбудители заболевания проникают в желудочно-кишечный тракт с инфицированными и недостаточно обработанными термически продуктами питания: мяса, молока и молочнокислых подуктов.

Воздушно-пылевой путь передачи инфекции отмечается у работников, занимающихся выделкой кожи и при работе с мехом и шерстью больных животных.

При трансмиссивном пути передачи инфекции возбудители заболевания могут передавать при укусах слепней и мух-жигалок, в чьих ротовых аппаратах возбудители сибирской язвы находятся до 5 сут от момента попадания.

Существует еще один крайне редко встречающийся путь – лабораторный путь распространения инфекции, отмечается при нарушении техники безопасности у сотрудников лабораторий.

Резервуар инфекции – почва, в которой вследствие повторения биологических циклов (спора – вегетативная клетка) возбудитель длительно сохраняется и накапливается. Такая особенность B. anthracis способствует созданию долговременно активных почвенных очагов («проклятые» поля) и потенциально опасных территорий. Почвенные очаги сибирской язвы сохраняют потенциальную эпизоотическую и эпидемическую опасность в течение десятилетий. При проведении строительных, гидромелиоративных и других земляных работ, а также с ливневыми и паводковыми водами споры могут быть вынесены на поверхность почвы, создавая возможность заражения животных и людей.

Это приводит к периодическим эпизоотиям и случаям сибирской язвы у людей. Болезнь развивается при попадании в организм вегетативных клеток или спор возбудителя.

Споры B. anthracis могут оставаться в окружающей среде в течение длительного периода времени, превращаясь в инфекционную форму возбудителя. Приобретая свойства поражающего агента споры первоначально прорастают, то есть теряют свои резистентные свойства, изменяют метаболизм и начинают превращаться в вегетативную форму [251, 252].

Больные животные выделяют возбудитель с мочой, калом и другими выделениями. Заболеваемость людей зависит от степени распространения этой инфекции среди животных. Механизмы передачи возбудителя к человеку – контактный (при нарушении правил личной гигиены при уходе за больными животными, забое и разделке туш, снятии шкур, контакте с шерстью, шкурой и другими продуктами животноводства, контаминированными B. anthracis), аспирационный (воздушно-пылевым путем при вдыхании инфицированной пыли, костной муки), фекально-оральный (пищевой путь при употреблении мяса зараженного животного) и трансмиссивный (через укусы слепней, мух-жигалок, комаров). Факторы передачи – почва,

вода, воздух, пища, предметы быта, животные и продукты их жизнедеятельности, эктопаразиты [253].

Период контагиозности источника равен периоду болезни животных, в течение которого они выделяют возбудителей с мочой, калом, кровянистыми выделениями. Среди животных важное эпизоотологическое значение имеет алиментарный путь передачи возбудителя: при поедании кормов или питье воды, загрязненных спорами сибирской язвы. Трансмиссивный путь передачи реализуется через укусы мух-жигалок, слепней, переносящих возбудитель от больных животных, зараженных трупов и объектов внешней среды к здоровым животным. Невскрытый труп больного животного заразен в течение 7 сут. Полученное от больного животного сырье (шерсть, шкура и др.) и продукты его переработки представляют опасность в течение многих лет.

Различают 3 типа заболеваемости сибирской язвой: профессионально-сельскохозяйственный, профессионально-индустриальный и бытовой. Профессионально-сельскохозяйственную заболеваемость в странах с умеренным климатом регистрируют преимущественно в животноводческих регионах в период с мая по октябрь. Вероятность возникновения заболевания зависит от дозы возбудителя, способа заражения и факторов резистентности макроорганизма. При контактном механизме передачи человек маловосприимчив к возбудителю и заражение возможно только при нарушении целостности кожи и слизистых оболочек. При воздушно-пылевом и алиментарном путях заражения восприимчивость составляет практически 100%. В настоящее время еще один тип сибирской язвы идентифицирован среди употребляющих героин в Европе [254, 255]. Больные люди не представляют опасности для окружающих.

Некоторые случаи сибирской язвы вызваны укусами насекомых, что, вероятно, обусловлено предварительным контактом насекомых с инфицированными животными [256, 257].

Иммунитет у переболевших нестойкий, известны случаи повторных заболеваний.

Согласно данным эпидемиологического анализа, ежегодно в мире заболевают сибирской язвой от 2 тыс. до 20 тыс. человек. Помимо основного пространства от Индии до Пакистана, сибирская язва также регистрируется в Бангладеш, Зимбабве, США, Южной Африке, Иране, Ираке и Турции. В Индии южные штаты наиболее

неблагополучные по сибирской язве. В 1980-х гг. в этих регионах зарегистрировано 2 тыс. случаев заболевания кожной формой сибирской язвы. Большинство из этих случаев было связано с рабочими, вовлеченными в процесс разделки туш животных и последующую их переработку [258].

В России в 1979 г. была зарегистрирована вспышка сибирской язвы в городе Свердловске, в результате которой погибло 69 человек из 79 инфицированных [259].

Вспышки сибирской язвы среди животных встречаются более часто, чем среди людей. В период с 1991 по 1996 год 1612 вспышек сибирской язвы зарегистрировано в Индии. В Непале 222 животных погибло в течение 19 вспышек инфекции в 1996 г. [260]. В 1996 г. около 1570 случаев сибирской язвы среди жвачных животных было зарегистрировано в Китае. В 1997 г. в Австралии была зарегистрирована смертность 204 животных [261]. В период 1984–1989 гг. тысячи животных пали от сибирской язвы в течение эпидемии Намибии в Южной Африке. В Иране около 1 млн баранов погибло в течение вспышки сибирской язвы в 1945 г. В Манчестере, США большая эпидемия сибирской язвы зарегистрирована в 1957 г. среди крупного рогатого скота, среди которых отмечено 13 летальных случаев [262]. Значительное количество случаев сибирской язвы среди животных в разные годы зарегистрировано в Испании, Индии, Центральной Америке и Африке [263–266].

Клиника сибирской язвы. Инкубационный период продолжается в течение нескольких суток, но может удлиняться до 8–14 сут или сокращаться до нескольких часов. Выделяют кожную (локализованную) и генерализованную формы заболевания [267].

Кожная форма встречается наиболее часто (более 95% случаев) [268]. Может протекать в виде нескольких разновидностей – карбункулезной, реже эдематозной, буллезной и эризипелоидной формах заболевания. Наиболее часто развивается карбункулезная разновидность кожной формы. Поражаются преимущественно открытые части тела; особенно тяжело протекает болезнь при локализации карбункулов на голове, шее, слизистых оболочках рта и носа. В этих случаях на коже в месте входных ворот инфекции появляется безболезненное красноватое пятно диаметром до нескольких миллиметров. Оно очень быстро превращается в папулу медно-красного цвета, иногда с багровым оттенком, приподнятую над уровнем кожи.

Формирование пятна папулы сопровождает местный зуд и легкое жжение. Через несколько часов папула превращается в везикулу диаметром 2–4 мм, наполненную серозным содержимым. Содержимое везикулы быстро становится кровянистым, приобретает темный, а иногда багрово-фиолетовый цвет (pustula maligna). При расчесывании или (реже) самопроизвольно везикула лопается, и образуется язва с приподнятыми над уровнем кожи краями, дном темно-коричневого цвета и серозно-геморрагическим отделяемым. По ее краям появляются вторичные везикулы («ожерелье»), что считается типичным для заболевания. В дальнейшем «дочерние» везикулы проходят те же стадии развития, что и первичный элемент. При их вскрытии и слиянии размеры язвы увеличиваются.

Через несколько суток, иногда через 1–2 нед., вследствие некроза в центре язвы образуется черный струп, который быстро увеличивается в размерах, закрывая все дно язвы, и напоминает сильно обгорелую корку. Болевая чувствительность в области струпа потеряна (местная анестезия), что является важным дифференциально-диагностическим признаком. Вокруг струпа формируется воспалительный валик багрового цвета, возвышающийся над уровнем здоровой кожи. Внешне струп с валиком напоминает затухающий уголек, что и определило старое русское название («углевик») и современное латинское название болезни (от греч. anthrax – уголь). В целом кожные изменения получили название карбункула. Его размеры варьируют от нескольких миллиметров до 5–10 см.

По периферии карбункула развивается выраженный отек тканей, захватывающий иногда большие участки, особенно в местах с рыхлой подкожной клетчаткой (например, на лице). Характер отека студневидный, при ударе перкуссионным молоточком в его области возникает дрожание тканей (симптом Стефанского). Локализация карбункула и отека на лице весьма опасна, поскольку он может распространиться на верхние дыхательные пути, и привести к асфиксии и смерти. Формирование карбункула сопровождает регионарный лимфаденит (а при тяжелом течении болезни – и лимфангит).

С самого начала заболевания наблюдают выраженную интоксикацию с высокой температурой тела, головной болью, адинамией, ломотой в пояснице. Лихорадка сохраняется в течение 5–6 сут, после чего температура тела критически снижается. Ее нормализацию сопровождает обратное развитие общих и местных симптомов.

К концу 2–3 нед. струп отторгается, язва постепенно заживает с образованием рубца.

Чаще формируется один карбункул, при этом заболевание в большинстве случаев протекает в легкой или среднетяжелой форме. В редких случаях число карбункулов может доходить до 10 и более. При развитии их на голове, шее, слизистых оболочках рта и носа заболевание протекает особенно тяжело и может осложниться развитием сибиреязвенного сепсиса.

Эдематозная разновидность кожной формы отличается тем, что в начале заболевание проявляется лишь выраженным отеком, развитие некроза и формирование карбункула больших размеров наблюдают в более поздние сроки болезни.

Буллезная разновидность кожной формы характеризуется образованием пузырей с геморрагическим содержимым на месте входных ворот инфекции. После вскрытия пузырей образуются обширные язвы; последующий некроз в области их дна приводит к развитию карбункула.

Прогноз при кожной форме сибирской язвы обычно благоприятный.

Генерализованная форма встречается редко в виде легочной, кишечной или септической разновидностей. Клиника генерализации сибиреязвенной инфекции, вне зависимости от формы – кожной или висцеральной, – при крайнем многообразии проявлений в начальном периоде болезни в терминальной стадии однотипна: она сопровождается выходом в периферическую кровь сибиреязвенных бактерий, концентрация которых достигает сотен тысяч и миллионов бактериальных клеток в 1 мм^3 крови, что может рассматриваться как сибиреязвенный сепсис и представлять собой клинику инфекционно-токсического шока. Это тяжелые нарушения свертывающей и антисвертывающей систем крови, ацидоз, острая почечная недостаточность, падение температуры тела ниже нормы, сильнейшая интоксикация.

При легочной разновидности генерализованной формы типичны симптомы поражения органов дыхания. Это связано с тем, что легкие являются первым тканевым фильтром на пути оттока лимфы в кровь. Первая фаза заболевания проявляется гриппоподобными симптомами: недомоганием, головной болью, миалгиями, слезотечением, насморком, кашлем. Уже с самого начала отмечают выраженную

тахикардию, тахипноэ и одышку. Длительность этой фазы составляет от нескольких часов до 2 сут. Во вторую фазу наблюдают бурное нарастание интоксикации, и температура тела повышается до 39–41 °С, сопровождаясь сильным ознобом. Нередко возникают боли и стеснение в груди, кашель с обильным выделением кровянистой мокроты, которая свертывается в виде «вишневого желе». В легких выслушивают большое количество хрипов; возможно образование обширных зон притупления перкуторного звука над легкими. На рентгенограмме выявляют признаки пневмонии или плеврита (серозно-геморрагический выпот в плевру). Третья фаза характеризуется быстрым нарастанием сердечно-сосудистой недостаточности, развитием отека легких и олигурией. Сознание больных сохранено. Длительность третьей фазы не более 12 ч.

Кишечная разновидность генерализованной формы отличается наиболее тяжелым течением и неблагоприятным исходом в большинстве случаев. Для первой кратковременной фазы заболевания (не более 1,5 сут) присущи головная боль, головокружение, боли и жжение в горле, озноб, высокая лихорадка. Во вторую фазу к перечисленным симптомам присоединяются сильные режущие боли в животе, тошнота, кровавая рвота, жидкий стул. В каловых массах визуально обнаруживают кровь. В третью фазу заболевания катастрофически нарастает декомпенсация сердечной деятельности. Больные испытывают тревогу, страх. Лицо розово-синюшного цвета или багровое, склеры инъецированы. В некоторых случаях на коже могут появляться папулезные или геморрагические высыпания.

Септическая форма встречается довольно редко. Заболевание начинается остро с потрясающего озноба и повышения температуры до 39–40 °С. Наблюдаются выраженные тахикардия, одышка, тахипноэ, боли в груди и кашель с выделением пенистой кровянистой мокроты. Определяются признаки пневмонии и плеврального выпота. При развитии инфекционно-токсического шока возникает геморрагический отек легких. В крови и мокроте обнаруживают большое количество сибиреязвенных бактерий. У части больных появляются боли в животе, присоединяются тошнота, кровавая рвота, жидкий кровянистый стул. В последующем развивается парез кишечника, возможен перитонит. Обнаруживаются симптомы менингоэнцефалита. Инфекционно-токсический шок, отек и набу-

хание головного мозга, желудочно-кишечное кровотечение и перитонит могут явиться причиной летального исхода уже в первые дни заболевания.

Осложнения. Возможно развитие менингоэнцефалита, отека и набухания головного мозга, желудочно-кишечных кровотечений, пареза кишечника, перитонита. Наиболее опасным осложнением при любой форме заболевания, особенно при генерализованной, является инфекционно-токсический шок с развитием геморрагического отека легких.

Прогноз во многом определяется формой заболевания, в целом является условно неблагоприятным и возможен летальный исход даже при адекватном и своевременном лечении. При отсутствии соответствующего лечения кожной формы летальность составляет 10–20%. При легочной форме заболевания в зависимости от штамма возбудителя летальность может превышать 90–95%, даже при соответствующем лечении при кишечной форме около 50%, а при развитии сибиреязвенного менингита – 90%.

Диагностика сибирской язвы. Диагноз ставится на основе клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Лабораторная диагностика включает бактериоскопический и бактериологический методы, а в целях ранней диагностики – иммунофлюоресцентный [269, 270, 271]. Применяют также аллергологическую диагностику сибирской язвы путем внутрикожной пробы с антраксином, дающей положительные результаты после 5 сут болезни. Материалом для лабораторного исследования являются содержимое везикул и карбункулов, а также мокрота, кровь, испражнения и рвотные массы при септической форме.

В настоящее время разрабатываются новые методы выявления патогенных сибиреязвенных микробов в клинических материалах с использованием генетически модифицированных фагов [272, 273].

2.2. Инфекции вирусной этиологии

В группе управляемых зоонозных инфекций вирусной этиологии нами рассматриваются: бешенство, лихорадка желтая, энцефалит клещевой.

2.2.1. Бешенство

Бе́шенство (другое название – рабиес (лат. rabies), устаревшие – водобоязнь, гидрофобия) – зооноз вирусной этиологии, острое особо опасное инфекционное заболевание, возникающее после укуса зараженного животного, протекающее с тяжелым поражением нервной системы и заканчивающееся, как правило, смертельным исходом.

Название болезни происходит от слова «бес», потому что в древности считалось, что причиной заболевания является одержимость злыми ду́хами. Латинское название «rabies» имеет ту же этимологию.

Бешенство было известно людям задолго до нашей эры и описано в различных древнейших книгах. Уже в египетских папирусах, индийских священных книгах Ведах, греческих и римских письменных источниках, а затем и в Библии рассказывалось о бешенстве, которое передается людям от взбесившихся животных (диких и домашних). Об опасности этой болезни писали в средневековье, эпоху Возрождения и позднее [274, 275].

Бешенство собак описано Демокритом в V в. до н. э., а Корнелий Цельс в I в. н. э., описав аналогичное заболевание у человека, назвал его гидрофобией, или водобоязнью. Он же указал на то, что человек заражается от собак во время укуса, и рекомендовал прижигать раны для уничтожения яда на их поверхности. Аристотель предположил, что человек заражается бешенством от больных диких животных.

Основы профилактики и лечения вируса бешенства (ВБ) у человека заложил французский микробиолог Луи Пастер, который в июле 1885 г. успешно разработал вакцину против бешенства. В настоящее время ее обычно используют в сочетании с антирабической сывороткой или антирабическим иммуноглобулином. Инъекция делается в глубь раны и в мягкие ткани вокруг нее. Эффективность вакцины напрямую связана со временем обращения после укуса. Чем раньше человек обратится за помощью, тем выше вероятность на положительный исход. Срочная вакцинация после заражения вирусом обычно позволяет предотвратить развитие симптомов и вылечить человека.

До 2005 г. бешенство считалось абсолютно смертельным для человека в тех случаях, когда проявлялись симптомы болезни. Однако симптомы могут и не появиться у зараженного, если количество по-

павших в организм вирусов мало. Всевозможные рекомендации по предупреждению и лечению бешенства – уничтожение взбесившихся животных, прижигание каленым железом мест укуса у людей – эффекта не давали. Почти каждый укушенный бешеным животным человек был обречен на смерть. До 80-х гг. XIX в. человек не располагал надежным средством защиты от этой страшной болезни.

В 2005 г. был зафиксирован первый клинически подтвержденный случай излечения от бешенства на стадии проявления симптомов. С помощью инновационной методики была вылечена американская 15-летняя девочка Джина Гис [276]. Еще одним подтвержденным случаем стало излечение 15-летнего подростка в Бразилии. Всего к 2008 г. были зарегистрированы сведения о 8 случаях выздоровления, из которых 3 подтверждены лабораторно. К 2012 г. подобным способом были вылечены 5 человек из 37 подвергавшихся процедуре [276].

В настоящее время бешенство представляет собой достаточно серьезную проблему для человечества в большинстве регионов мира, преимущественно в развивающихся странах.

Этиология бешенства. Бешенство вызывает вирус бешенства Neuroiyctes rabid, включенный в род Lyssavirus семейства Rhabdoviridae. Он имеет форму винтовочной пули, размеры от 90–170 до 110–200 нм, является РНК-содержащим рабдовирусом, обладает двумя специфическими антигенами: растворимым AgS и поверхностным AgV&. Патогенным для человека является уличный вирус, который циркулирует в природе. В процессе репликации вирус способствует возникновению в нейронах специфических включений – эозинофильных телец Бабеша-Негри. Специфические включения в нейронах головного мозга погибших от бешенства животных описали в 1892 г. В. Бабеш и в 1903 г. А. Негри.

Геном вируса бешенства представляет собой одноцепочечную РНК приблизительно 12 кб памяти, которой кодируются пять структурных протеинов, в частности, (3′–5′) нуклеопротеин (Н), фосфопротеин (Ф), матриксный белок (М), гликопротеин (Г), а также РНК-зависимая РНК полимераза (Р) [277]. Геномная РНК достаточно плотно инкапсулирована Н, Ф, и Р протеинами в форме рибонуклеинового комплекса, который отвечает за вирусную репликацию в цитоплазме внутри инфицированной клетки. Гликопротеин ВБ является только собственно вирусным белком, расположенным на поверхности

вирусной частицы, который не только отвечает за патогенные свойства ВБ, но также представляет собой основной протективный антиген, ответственный за индукцию протективного иммунитета против бешенства [277–281].

Вирус патогенен для большинства теплокровных животных и птиц. Различают уличный (циркулирующий в природе) и фиксированный вирус бешенства, поддерживаемый в лабораториях. Фиксированный вирус не выделяется со слюной и не может быть передан во время укуса. Размножается в различных тканевых культурах (первично трипсинизированных и перевиваемых, в культурах диплоидных клеток человека или фибробластов эмбриона хомячка), а после адаптации – на куриных и утиных эмбрионах, что используют при получении антирабических вакцин.

Вирус бешенства довольно устойчив к охлаждению и замораживанию, но легко инактивируется при кипячении, воздействии ультрафиолетового излучения, а также дезинфекции различными химическими реагентами (лизол, хлорамин, карбоновая кислота, сулема и др.).

Резервуаром и источником бешенства являются плотоядные животные (собаки, волки, кошки, некоторые грызуны, лошади и скот). Животные выделяют вирус со слюной, контагиозный период начинается за 8–10 сут до развития клинических признаков. Больные люди не являются значимым источником инфекции. Бешенство передается парентерально, обычно во время укуса человека больным животным (слюна, содержащая возбудителя, попадает в ранку и вирус проникает в сосудистое русло). В настоящее время есть данные о возможности реализации аэрогенного, алиментарного и трансплацентарного пути заражения [282, 283].

Люди обладают ограниченной естественной восприимчивостью к бешенству, вероятность развития инфекции в случае заражения зависит от локализации укуса и глубины повреждения и колеблется в пределах от 23% случаев при укусах конечностей (проксимальных отделов) до 90% в случае укуса в лицо и шею. В трети случаев заражение происходит при укусе диких животных, в остальных случаях виновниками поражения человека бешенством являются домашние животные и скот. В случае своевременного обращения за медицинской помощью и проведения профилактических мероприятий в полной мере бешенство у инфицированных лиц не развивается.

Патогенез бешенства. Вирус бешенства проникает в организм через поврежденную кожу. Первичная репродукция вирусов происходит в мышечной ткани в зоне входных ворот. Далее вирусы достигают окончаний периферических нервов и начинают продвигаться по их осевым цилиндрам и периневральным пространствам. Примерная скорость продвижения вирусов составляет 3 мм в час. Кроме того, возможно распространение вируса по организму с током крови и лимфы [284–289].

Последующая репродукция вирусов бешенства происходит в крупных нейронах головного мозга, в области аммонова рога, клеток Пуркинье, мозжечка, в нейронах зрительного бугра, продолговатого мозга [290–292]. Доказано, что ядра черепно-мозговых нервов и симпатические ганглии также являются местами размножения и накопления вирусов. Далее вирусы разносятся по всему организму и попадают в слюнные железы.

Основную роль в патогенезе заболевания играет способность вируса связывать рецепторы ацетилхолина нервных клеток и повышать рефлекторную возбудимость, а в последующем – вызывать параличи. Проникновение вируса в клетки головного и спинного мозга приводят к грубым органическим и функциональным нарушениям работы ЦНС. У больных развиваются кровоизлияния и отек головного мозга, некроз и дегенерация его ткани.

В патологический процесс вовлекаются клетки коры полушарий, мозжечка, зрительного бугра и подбугорной области, а также ядра черепно-мозговых нервов. Внутри нейронов головного мозга при микроскопии отмечаются эозинофильные образования (тельца Бабеша–Негри). Патологическое перерождение клеток ведет к функциональным расстройствам органов и систем ввиду нарушения иннервации. Из центральной нервной системы вирус распространяется в другие органы и ткани (легкие, почки, печень и железы внутренней секреции и др.). Попадание его в слюнные железы ведет к выделению возбудителя со слюной.

Вирус размножается в нервных клетках организма, образуя тельца Бабеша–Негри. Размножаясь в нервной ткани (головной и спинной мозг, симпатические ганглии, нервные узлы надпочечников и слюнных желез), вирус вызывает в ней характерные изменения (отек, кровоизлияния, дегенеративные и некротические изменения нервных клеток). Разрушение нейронов наблюдается в коре большого

мозга и мозжечка, в зрительном бугре, подбугорной области, в черном веществе, ядрах черепных нервов, в среднем мозге, базальных ганглиях и в мосту мозга. Однако максимальные изменения имеются в продолговатом мозге, особенно в области дна IV желудочка. Вокруг участков пораженных клеток появляются лимфоцитарные инфильтраты (рабические узелки). В цитоплазме клеток пораженного мозга (чаще в нейронах аммонова рога) образуются оксифильные включения, представляющие собой места продукции и накопления вирионов бешенства. В нервной системе вирус вызывает воспалительные, дистрофические и некротические изменения. Гибель животных и человека наступает вследствие асфиксии и остановки сердца. При гистологическом исследовании обнаруживаются геморрагии. Ядра нервных клеток набухают и распадаются. В цитоплазме нейронов обнаруживаются тельца Бабеша–Негри. Они определяются в нейронах головного мозга собак, погибших от бешенства, в 90–95% случаев, у человека – в 70% случаев.

Частота развития заболевания зависит от места и тяжести поражения при укусе. В 90% случаев болезнь развивается при укусах в шею и лицо, в 63% – в кисти рук, в 23% – в плечо. Признаки и симптомы бешенства на всех стадиях развития заболевания высокоспецифичны. Эффективных методик лечения заболевания не существует. Болезнь, как правило, заканчивается смертельным исходом. Организм на внедрение вирусов отвечает образованием антител, которые стараются нейтрализовать инфекционные агенты.

Эпидемиология бешенства. Источниками инфекции для 60% заболевших бешенством служат собаки, для 24% – лисицы, для 10% – кошки, для 3% – волки и для 3% – другие животные. Животное становится заразным за 3–10 сут до появления признаков болезни и остается заразным в течение всего периода заболевания. Бешенство встречается почти во всех странах мира, за исключением островных государств (Великобритания, Япония, Кипр, Австралия и др.), а также ряда государств на севере (Норвегия, Швеция) и юге Европы (Испания, Португалия).

В последние годы участились случаи заболевания бешенством человека во Вьетнаме, Филиппинах, Лаосе, Индонезии, Китае. При этом в развитых и некоторых других странах заболеваемость человека существенно (на несколько порядков) ниже, поскольку там организована своевременная антирабическая помощь.

В природе многие виды животных поддерживают сохранение и распространение вируса бешенства. Во многих районах США и Канады бешенство распространено среди скунсов, енотов, лисиц и шакалов. Многие виды летучих мышей заражены вирусным заболеванием в Австралии, Африке, Центральной и Юго-Восточной Азии, Европе и многих частях Америки. В Шри-Ланке бешенство является эндемическим заболеванием среди куниц.

Различают природный тип бешенства, очаги которого формируются дикими животными (волк, лисица, енотовидная собака, шакал, песец, скунс, мангуст, летучие мыши), и городской тип бешенства (собаки, кошки, сельскохозяйственные животные). Домашние животные заражаются бешенством после контакта с больными дикими животными.

В Индии одними из основных переносчиков бешенства являются летучие мыши (3/4 случаев заражения людей от общей статистики заболеваемости бешенством).

Случаи заболевания мелких грызунов бешенством и передачи вируса от них человеку практически неизвестны. Однако существует гипотеза, что естественным резервуаром вируса являются грызуны, которые способны длительно носить инфекцию, не погибая в течение нескольких суток после заражения.

Возможны случаи, когда возбудитель бешенства передается через укус от человека человеку. Хотя вероятность такого заражения чрезвычайно мала, этих случаев в прошлом боялись больше всего.

Заражение человека происходит при укусе или ослюнении больным бешенством животным. Вирус бешенства передается со слюной. Особенно опасны укусы в голову и кисти рук. Заболевания людей в основном связаны с поздним обращением укушенных за медицинской помощью, с нарушением режима во время прививок или незавершенностью их курса. По данным ВОЗ, от бешенства ежегодно умирают 55 тыс. человек, наиболее уязвимыми остаются страны Азии и Африки.

Клиника бешенства. Инкубационный период составляет от 10 сут до 3–4 (но чаще 1–3) мес., в некоторых случаях – до одного года. У иммунизированных людей в среднем он длится 77 сут, у не иммунизированных – 54 сут. Описаны единичные случаи крайне продолжительного инкубационного периода. Так, инкубационный период составил 4 и 6 лет после иммиграции в США у двух выходцев

из Лаоса и Филиппин; выделенные у этих больных штаммы вируса отсутствовали у животных в США, но присутствовали в регионах происхождения иммигрантов. В некоторых случаях длительного инкубационного периода бешенство развивалось под влиянием какого-либо стрессового внешнего фактора.

Вероятность развития бешенства зависит от различных факторов: вида укусившего животного, количества попавшего в организм вируса, состояния иммунной системы и других. Имеет значение также место укуса (наиболее опасными в плане заражения являются голова, кисти рук, гениталии), возраст укушенного (у детей период короче, чем у взрослых), размер и глубина раны.

Общая продолжительность болезни – 4–7 сут, в редких случаях – до 2 нед. и более. Первые признаки обнаруживаются в месте укуса, рубец вновь припухает, краснеет, появляются зуд, боли по ходу нервов, ближайших к месту укуса. Отмечается общее недомогание, повышенная температура, нарушение сна. В периоде разгара заболевания – приступы водобоязни, протекающие с болезненными судорожными сокращениями мышц глотки и гортани, шумным дыханием, иногда остановкой дыхания при попытке пить, а в дальнейшем при виде или звуке льющейся воды, словесном упоминании о ней. Приступы могут быть спровоцированы движением воздуха, ярким светом, громким звуком. Могут проявляться приступы психомоторного возбуждения, в результате чего больные становятся агрессивными, кричат и мечутся, ломают мебель, проявляя нечеловеческую силу, возможно развитие различного рода галлюцинаций, отмечается повышенное потоотделение, обильное слюнотечение, больной не может проглотить слюну и постоянно ее сплевывает. При отсутствии терапевтических мероприятий развивается паралитический период заболевания, который может закончиться летальным исходом вследствие остановки сердца или паралича дыхательного центра.

Симптомы болезни. В типичных случаях бешенство протекает с последовательной сменой трех периодов:

1) Продромальный (Ранний период). Длится 1–3 сут. В начальном периоде (депрессии) отмечается постепенное изменение поведение больного. В редких случаях депрессии предшествует общее недомогание, субфебрилитет, боль в области ворот инфекции (как правило, уже зажившей к началу заболевания раны). Иногда (край-

не редко) место внедрения возбудителя вновь воспаляется. Обычно в этом периоде клиника ограничивается проявлениями со стороны центральной нервной системы (головные боли, расстройства сна, потеря аппетита) и психики (апатия, подавленность, раздражительность, угнетенность и приступы страха). Иногда больные могут ощущать дискомфорт в груди (стеснение), страдать расстройством пищеварения (обычно запорами).

2) Период разгара (агрессии или стадия возбуждения) наступает на 2–3 сут после появления первых признаков депрессии, характеризуется развитием различных фобий: боязни воды, воздуха, звуков и света. Гидрофобия – боязнь воды – мешает больным пить. Характерное поведение – при протягивании стакана с водой, больной с радостью его берет, но попытка выпить жидкость вызывает приступ парализующего страха, приостановку дыхания и больной бросает стакан. Однако не всегда бешенство сопровождается гидрофобией, что может затруднять диагностику. При прогрессировании заболевания больные страдают от сильной жажды, но ввиду сформировавшегося рефлекса даже вид и шум воды вызывают спазмы дыхательных мышц.

Аэрофобия характеризуется приступами удушья в связи с движением воздуха, при акустофобии и фотофобии такая реакция наблюдается на шум и яркий свет. Приступы удушья кратковременны (несколько секунд), их сопровождают спазмы и судороги мимической мускулатуры, зрачки расширены, больные возбуждены, испытывают панический ужас, кричат, откидывают голову назад. Наблюдается дрожание рук. Дыхание во время пароксизмов прерывистое, свистящее, вдохи – шумные. В дыхании задействована мускулатура плечевого пояса. В этом периоде больные пребывают в агрессивном возбужденном состоянии, много кричат, склонны к бессистемной агрессивной активности (мечутся, могут ударить или укусить). Характерна гиперсаливация.

С прогрессированием заболевания приступы возбуждения становятся все чаще. Отмечается потеря веса, избыточное потоотделение, возникают галлюцинации (слуховые, зрительные и обонятельные). Продолжительность периода возбуждения составляет 2–3 сут, реже удлиняется до 6 сут.

3) Период параличей (стадия бешенства). Терминальная стадия болезни – паралитическая. В тот период больные становятся

апатичны, их движения ограничены, чувствительность снижена. Ввиду стихания фобических пароксизмов возникает ложное впечатление, что больному стало лучше, однако в это время быстро поднимается температура тела, развивается тахикардия и артериальная гипотензия, возникают параличи конечностей, глазных мышц, нижних конечностей, а также скуловых мышц (отвисшая челюсть), а в дальнейшем и черепно-мозговых нервов. Поражение дыхательного и сосудодвигательного центра вызывает остановку сердечной деятельности, дыхания и смерть. Паралитический период может длиться от 1 до 3 сут.

Общая продолжительность болезни 5–8 сут, изредка 10–12 сут. Зависимости продолжительности заболевания от источника заражения, места укуса и длительности инкубационного периода обнаружить не удалось.

В ряде случаев болезнь протекает атипично, с отсутствием или нечеткой выраженностью ряда симптомов (например, без возбуждения, гидро- и аэрофобии, начинаясь сразу с развития параличей). Диагностика таких форм бешенства затруднена, окончательно диагноз иногда удается поставить лишь после посмертного исследования. Не исключено, что ряд случаев атипичного бешенства вообще не диагностируется как бешенство. Продолжительность болезни при паралитическом бешенстве, как правило, дольше.

Диагностика бешенства. Лабораторное подтверждение диагноза бешенства возможно только посмертно на основании следующих методов:

– обнаружение телец Бабеша–Негри в клетках аммонового рога;

– обнаружение антигена вируса бешенства в клетках с помощью иммунофлюоресцентного анализа и ИФА;

– постановка биологической пробы с заражением новорожденных мышей или сирийских хомяков вирусом из слюны больных, взвеси мозговой ткани или подчелюстных желез;

– принципиально возможно при жизни больного выделение вируса из слюны или спинномозговой жидкости, а также постановка реакции флюоресцирующих антител на отпечатках с роговицы или биоптатах кожи, однако в клинической практике это трудновыполнимо, и диагноз основывается на клинических проявлениях заболевания.

2.2.2. Лихорадка желтая

Желтая лихорадка (амариллез, yellow fever, fievre jaune, fiebre amarilla, vomito negro, febris flava) – острое облигатно-трансмиссивное заболевание с природной очаговостью из группы вирусных геморрагических лихорадок, тропический зооантропоноз Африки и Южной Америки. Относится к особо опасным инфекциям с характерным тяжелым течением, высокой лихорадкой, поражениями печени и почек, желтухой, кровотечениями из ЖКТ. Впервые клиническая картина желтой лихорадки была описана во время вспышки на полуострове Юкатан в Америке в 1648 г. В XVII–XIX вв. зарегистрированы многочисленные эпидемии в Африке и Южной Америке, а также вспышки заболевания на юге Европы [293, 294]. Трансмиссивный путь передачи инфекции через комаров Aedes aegypti установил К. Финлей (1881), его вирусную этиологию – У. Рид и Д. Кэррол (1901). Природная очаговость заболевания, роль обезьян в циркуляции возбудителя в очагах установлена исследованиями Стоукса (1928) и Соупера с соавт. (1933).

В то время население Центральной Америки и островов Карибской области страдало от тяжелых, повторяющихся эпидемий, и именно тогда на острове Барбадос английскими врачами было предложено название болезни – желтая лихорадка (англ. yellow fever). Испанцы употребляли название «черная рвота» (исп. vomito negro). Среди английских моряков и солдат, больше всего болевших ею, в обращении было название «желтый Джек». Название «желтая» связано с частым развитием у больных такого симптома как желтуха.

14 августа 1881 г. на открытом заседании Гаванской Академии наук кубинский врач Карлос Х. Финлай изложил свою гипотезу о том, что желтая лихорадка передается определенным видом комаров. Два десятилетия спустя, борясь с эпидемией желтой лихорадки в Гаване в 1900 г., Вальтер Рид и Джеймс Кэрролл подтвердили, что желтая лихорадка передается укусом комара Aedes aegypti, а возглавляемый Вильямом Кроуфордом Горгасом отряд методично уничтожил все очаги размножения комаров. И через 90 сут в Гаване не было ни одного случая желтой лихорадки – впервые за 200 лет.

В 1915 г., после успеха Вильяма Кроуфорда Горгаса в Гаване и Панаме, Фондом Рокфеллера была начата акция по искоренению желтой лихорадки в Западном полушарии и, действительно, городские очаги

желтой лихорадки были практически ликвидированы и в Северной, и в Южной Америке. Но в 1928 г. в Рио-де-Жанейро снова вспыхнула тяжелая эпидемия, за нею последовали эпидемии в других городах центральной части Южной Америки. Расследование истоков этих эпидемий привело к открытию лесных очагов и пониманию того, что желтая лихорадка существовала в Америке еще и до Колумба [295, 296].

В 1937 г. американский вирусолог Макс Тейлер создал вакцину против желтой лихорадки, за которую был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине в 1951 г. [297].

Этиология желтой лихорадки. Возбудитель желтой лихорадки – РНК-геномный вирус Viscerophilus tropicus рода Flavivirus семейства Flaviviridae. Диаметр вирусных частиц – 17–25 нм. Штаммы из различных мест Африки и Америки генетически не однородны. Имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита и лихорадки денге.

ВЖЛ является стандартным РНК-содержащим вирусом с 11Kb геномом, включающим 5' некодирующуюся область, простой открытой рамкой считывания (ОРС), а также 3' некодирующий регион. ОРС кодируют три структурных белка (капсид (С), мембранный (prM) и конвертирующий (Е)) и 7 неструктурных белков (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4bи NS5) [298]. Вирусные белки обрабатываются после трансляции всего полипротеина внутри эндоплазматического ретикулума (ЭР). Основной структурный белок является конвертирующим, который связывается с липидным бислоем вирусного конверта и играет важную роль в существовании вируса вне живой клетки [299]. Неструктурные белки в основном участвуют в процессе РНК репликации и постранслящионного расщепления вирусного полипротеина [300].

Проникновение ВЖЛ извне в клетку осуществляется посредством поверхностного конвертирующего белка и погружается внутрь клетки через клатрин-зависимый эндоцитоз. Низким pH окружением эндосом индуцируется разрушение вируса, в результате чего вирусный РНК геном выделяется в цитоплазму, где может иметь место репликация [301].

ВЖЛ вызывает два вида повреждений, обладая висцеротропизмом и нейротропизмом. Вирус преимущественно вызывает висцеротропное заболевание у людей и обезьян с повреждениями, регистрируемыми во многих органах макроорганизма, таких как печень,

селезенка, сердце и почки [302]. Патогенен для обезьян, белых мышей и морских свинок. Культивируется в развивающемся курином эмбрионе и культурах тканей. Длительно (более года) сохраняется в замороженном состоянии и при высушивании, но при 60 °С инактивируется в течение 10 мин. Быстро погибает под воздействием ультрафиолетовых лучей, эфира, хлорсодержащих препаратов в обычных концентрациях. Низкие значения pH среды действуют на него губительно.

Вирус желтой лихорадки отнесен к 1 группе патогенности (все виды работ с такими вирусами проводятся в максимально изолированных лабораториях). Вирус может быть выделен из крови больного желтой лихорадкой в течение первых 3 сут болезни с использованием белых мышей и обезьян, а также из печени и селезенки в секционных (смертельных) случаях.

Люди обладают высокой естественной восприимчивостью к инфекции, после перенесения формируется длительный иммунитет.

Патогенез желтой лихорадки. Вирус проникает в кровь во время кровососания из пищеварительной системы переносчика и в течение инкубационного периода репродуцируется и накапливается в лимфатических узлах. Первые дни заболевания вирус распространяется по организму с током крови, оседая в тканях различных органов (печень и селезенка, почки, костный мозг, сердечная мышца и головной мозг) и поражая их сосудистую систему и вызывая воспаление. В результате нарушения трофики и прямого токсического действия вируса происходит некротическая деструкция паренхимы, повышение проницаемости сосудистой стенки способствует геморрагии. Характерны множественные кровоизлияния в органы ЖКТ, плевру и легкие, а также периваскулярные инфильтраты в головном мозге.

Эпидемиология желтой лихорадки. Желтая лихорадка существует в двух эпидемиологических формах: лихорадки джунглей (передается комарами от зараженных обезьян) и лихорадки населенных пунктов (передается комаром Aedes aegypti от больного человека здоровому). Главный источник и резервуар инфекции при джунглевой форме желтой лихорадки – дикие животные (обезьяны, опоссумы, сумчатые, грызуны и другие), а при городской форме – человек. Заразный период источника у животных определить невозможно, у человека же этот период начинается незадолго до появления клинических признаков заболевания, длится в течение 3–4 сут.

Заболевание распространяется по трансмиссивному механизму, переносчиками вируса являются комары (как домашние, так и дикие). Возможны контактный и парентеральный пути передачи (через инфицированную кровь). Зарегистрированы случаи лабораторного заражения.

В странах Америки желтая лихорадка распространяется комарами рода Haetagogus, в Африке – Aedes (преимущественно вида A. Aegypti). Комары размножаются вблизи человеческих жилищ, в бочках с водой, искусственных застойных водоемах, затопленных подвалах и т.п. Насекомые заразны с 9–12 сут после укуса больного животного или человека при температуре 25 °С и уже через 4 сут при 37 °С.

Соответственно, чем более жаркий климат, тем быстрее комар становится заразным. При отсутствии комаров больной человек для окружающих не заразен. Заболеваемость возрастает после сезона дождей, когда увеличивается популяция комаров.

В случае попадания крови, содержащей возбудителя, на участки поврежденной кожи или слизистой возможна реализация контактного пути заражения (при обработке туш больных животных). Люди обладают высокой естественной восприимчивостью к инфекции, после перенесения формируется длительный иммунитет. Заболевание относится к карантинным (ввиду особой опасности), случаи возникновения эпидемий желтой лихорадки подлежат международной регистрации.

Вспышки заболевания могут отмечаться в любых зонах ареала распространения переносчика, преимущественно возникают в тропических странах. В последние годы желтая лихорадка становится больше городской болезнью и приобретает черты антропоноза (передача осуществляется по цепочке «человек – комар – человек») [303]. При наличии условий для распространения возбудителя (вирусоносители, большое количество переносчиков и восприимчивых лиц) желтая лихорадка может принять эпидемический характер. Распространение лихорадки из очага эпидемии осуществляется при переездах больных и перемещении комаров при перевозке грузов. Эпидемии желтой лихорадки развиваются при наличии трех необходимых условий: носители вируса, переносчики и благоприятные погодные условия.

Ежегодно желтая лихорадка поражает около 200 тыс. человек, из которых 30 тыс. погибает. Около 90% всех случаев заболевания диагностируются в Африке [304].

Риску подвергается население 45 эндемичных стран в Африке и Латинской Америке, насчитывающее в общей сложности более 900 млн человек. В Африке, по оценкам, подвергается риску 508 млн человек, живущих в 32 странах. Остальное население, подвергающееся риску, проживает в 13 странах Латинской Америки, из которых наибольшему риску подвергаются Боливия, Бразилия, Колумбия, Перу и Эквадор. Незначительное число завезенных случаев заболевания происходит в странах, свободных от желтой лихорадки. Несмотря на то, что эта болезнь никогда не ввозилась в Азию, этот регион подвергается риску, так как в нем имеются условия, необходимые для передачи инфекции. Естественная восприимчивость людей высокая, постинфекционный иммунитет длительный.

Клиника желтой лихорадки. Проведенные исследования показали, что дендритные клетки, расположенные в эпидермисе, играют важную роль в плане репликации вируса на ранних стадиях инфицирования [306–308]. Вирус затем через инфицированные дендритные клетки или лимфатические каналы попадает в лимфатические узлы и в дальнейшем посредством кровотока диссеминирует в печень, селезенку, дополнительные узлы, сердце и почки.

Инкубационный период колеблется от 3 до 6 сут, изредка до 10 сут. Заболевание протекает со сменой последовательных фаз: гиперемии, кратковременной ремиссии, венозного стаза и реконвалесценции. Фаза гиперемии начинается с резкого подъема температуры, нарастающей интоксикации (головная боль, ломота в теле, тошнота и рвота центрального генеза) [309]. С прогрессированием интоксикационного синдрома могут отмечаться расстройства центральной нервной деятельности: бред, галлюцинации, нарушения сознания. Лицо больного, шея и плечевой пояс одутловаты, гиперемированы, имеют место многочисленные инъекции склер, слизистые оболочки рта, язык, конъюнктива ярко красные. Пациенты жалуются на светобоязнь и слезотечение.

Отмечаются токсические нарушения сердечной деятельности: тахикардия, сменяющаяся брадикардией, гипотензия. Снижается количество суточной мочи (олигурия), отмечают умеренное увеличение размеров селезенки и печени. В последующем возникают первые признаки развивающегося геморрагического синдрома (кровоизлияния, кровоточивость), склеры приобретают желтушный оттенок [310]. После короткого светлого промежутка может наступить

шок, геморрагический синдром с развитием острой почечной недостаточности, развивается острая печеночная недостаточность. При молниеносно протекающем развитии болезни больной умирает через 3–4 сут.

Фаза гиперемии продолжается около 3–4 сут, после чего наступает кратковременная ремиссия (продолжительностью от нескольких часов до 2 сут). Температура нормализуется, улучшается общее самочувствие и объективное состояние больных. При абортивных формах желтой лихорадки в последующем наступает выздоровление, но чаще всего после кратковременной ремиссии температура тела поднимается снова. В целом лихорадочный период обычно составляет 8–10 сут от начала заболевания. При тяжелом течении после кратковременной ремиссии наступает фаза венозного стаза, проявляющаяся выраженной бледностью и цианотичностью кожных покровов, распространены петехии, экхиматозы, пурпура. Имеет место гепатоспленомегалия. Характерен внешний вид больного: желтушное прокрашивание кожи вследствие поражения печени (отсюда название заболевания); лицо красное, одутловатое, веки отечны.

Состояние больных значительно ухудшается, выражена геморрагическая симптоматика, больные отмечают рвоту с кровью, мелену (дегтеобразный кал – признак интенсивного кишечного кровотечения), кровотечения из носа, могут отмечаться внутренние кровоизлияния. Тромбоцитопения, пролонгирующая свертывание и протромбиновое время наблюдаются у больных пациентов и приматов, что обусловлено снижением продукции фибриногена и факторов свертывания в печени [311].

Обычно прогрессирует олигурия (вплоть до анурии), в моче также отмечают кровянистые примеси. В половине случаев заболевание прогрессирует с развитием тяжелых летальных осложнений. При благоприятном течении наступает продолжительный период реконвалесценции, клиническая симптоматика постепенно регрессирует. Возможно сохранение разнообразных функциональных нарушений при значительной деструкции тканей. После перенесения заболевания сохраняется пожизненный иммунитет, повторных эпизодов не отмечается.

Тяжело протекающая желтая лихорадка может осложниться инфекционно-токсическим шоком, почечной и печеночной недостаточностью. Эти осложнения требуют мероприятий интенсивной терапии, во многих случаях приводят к летальному исходу на 7–9 сут

заболевания. Кроме того, возможно развитие энцефалита. Летальность заболевания составляет от 5–10% до 15–20%, а во время эпидемических вспышек – до 50–60% [304].

Желтая лихорадка относится к карантинным болезням. Больной является источником заражения даже при легких формах заболевания и должен быть абсолютно защищен от укусов комаров. С этой целью вокруг постели устанавливают сетки, металлические или марлевые. Такая изоляция больного необходима на протяжении первых 4 сут, так как позже этого срока он уже не является источником заражения комаров.

У перенесших болезнь людей возникает пожизненный иммунитет.

Осложнениями желтой лихорадки являются: пневмонии, абсцесс почек, энцефалит, может быть гангрена мягких тканей.

Диагностика желтой лихорадки. При клинической дифференциальной диагностике обращают внимание на последовательную смену основных двух фаз в развитии заболевания – гиперемии и венозного стаза – с возможным коротким периодом ремиссии между ними.

В начальную стадию заболевания характерны лейкопения с резким сдвигом влево, нейтропения, тромбоцитопения, в разгар – лейкоцитоз, прогрессирующая тромбоцитопения, повышение гематокрита, азота и калия крови. В моче повышается количество белка, появляются эритроциты, цилиндры. Отмечают гипербилирубинемию, высокую активность аминотрансфераз (преимущественно АСТ). В условиях специализированных лабораторий возможны выделение из крови вируса в начальный период, с использованием биологических методов диагностики (заражение новорожденных мышат). Антитела к вирусу определяют с помощью РНГА, РСК, РНИФ, реакции торможения непрямой гемагглютинации, ИФА.

2.2.3. Энцефалит клещевой

Клещевой энцефалит (весенне-летний клещевой менингоэнцефалит, энцефалит весенне-летнего типа, таежный энцефалит) природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, поражением серого вещества

головного мозга (энцефалит) и/или оболочек головного и спинного мозга (менингит и менингоэнцефалит). Заболевание отличается полиморфизмом клинических проявлений и тяжестью течения, может привести к стойким неврологическим и психиатрическим осложнениям и даже к смерти больного.

Клиническое описание болезни в1935–1940 гг. дали отечественные исследователи А.Г. Панов, А.Н. Шаповал, М.Б. Кроль, И.С. Глазунов.

В 1937–1938 гг. комплексными экспедициями Л.А. Зильбера, Е.Н. Павловского, А.А. Смородинцева, М.П. Чумакова и других ученых были подробно изучены эпидемиология, клиническая картина и профилактика данного заболевания.

Вирус клещевого энцефалита (КЭ) впервые выделен в 1937 г. Л.А. Зильбером с сотрудниками из мозга умерших, крови и ликвора больных, а также от иксодовых клещей и диких позвоночных животных Дальнего Востока [4].

Заболевание развивается у 10–20% инфицированных, 1–2% из которых умирает. Болезнь чаще регистрируется у лиц 20–40 лет. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 3 тыс. случаев заболевания.

Этиология клещевого энцефалита. Вирус клещевого энцефалита (КЭ) – нейротропный, РНК-содержащий, относится к роду Flavivirus (группа В), входящему в семейство Flavivirida экологической группы арбовирусов. На снимках с электронного микроскопа он представляет собой частицы в виде шара с мелкими выступами на поверхности, размером 40–50 нм. Такой маленький размер (в 2 раза меньше вируса гриппа и в 3–4 раза меньше вируса кори) позволяет возбудителю легко проникать через все защитные барьеры иммунной системы. Внутренним компонентом является нуклеокапсид. Он окружен наружной липопротеидной оболочкой, в которую погружены шипы, состоящие из гликопротеида, обладающего гемагглютинирующими свойствами. Нуклеокапсид содержит однонитчатую РНК. Зрелый вирион состоит из трех структурных белков – капсида (К), мембранного (М) и упаковочного (У). Белок У является основным антигеном, который индуцирует продукцию нейтрализующих антител. Он может быть инактивирован пастеризацией. Генетический анализ показал существование трех подтипов вируса КЭ, именованных как Европейский, Сибирский и Дальневосточный. Они

в генетическом отношении очень близки, варьирование аминокислотных последовательностей между подтипами составляет не более 5–6% [312]. Несмотря на генетическую близость подтипов заболевание, вызываемое каждым подтипом в отдельности, не является полностью эквивалентным таковому, вызываемому другими подтипами. Увеличение количества случаев заболевания может быть результатом воздействия на организм человека комплекса социальных и экологических факторов, а также вследствие улучшения медицинского обслуживания и диагностических подходов [313, 314]. Европейский подтип вируса КЭ преимущественно выявляется в Европе, но также может быть идентифицирован на западном Урале и в Сибири, в то время как Сибирский подтип вируса КЭ обнаруживается в Сибири, на Балтике и в северных регионах Финляндии. Дальневосточный подтип вируса КЭ эндемичен для дальневосточной Азии и Японии, а также может быть идентифицирован в центральной и восточной Сибири [315, 316].

Основным резервуаром, поддерживающим существование возбудителя, являются иксодовые клещи – Ixodes persulcatus (преимущественно в азиатском регионе России) и Ixodes ricinus (преимущественно в европейском регионе). Традиционные районы распространения клещевого энцефалита Сибирь, Урал, Дальний Восток. В то же время случаи заражения встречаются и в средней полосе России, Северо-Западном регионе, Поволжье. Естественным резервуаром вируса и его источником являются более 130 видов различных теплокровных диких и домашних животных и птиц, в частности, дикие копытные. Клещи заражаются от животных-носителей вируса и передают вирус человеку, возможно заражение от козьего молока носителей.

Вирус длительное время сохраняется при низких температурах (оптимальный режим минус 60 °С и ниже), хорошо переносит лиофилизацию, в высушенном состоянии сохраняется много лет, но быстро инактивируется при комнатной температуре. Кипячение инактивирует его через 2 мин, а в горячем молоке при 60 °С вирус погибает через 20 мин. Инактивирующим действием обладают также формалин, фенол, спирт и другие дезинфицирующие вещества, ультрафиолетовое излучение.

Патогенез клещевого энцефалита. Человек заражается при укусе инфицированными клещами. Инфекционный процесс развивается вследствие внедрения нейротропного вируса и взаимодействия его

с организмом человека. Эти взаимоотношения определяются путем внедрения, свойствами и дозой возбудителя, а также резистентностью и реактивностью макроорганизма. Вирус клещевого энцефалита проникает в организм человека в естественных условиях через кожу при присасывании клеща или через сырое молоко домашних животных.

После присасывания клеща вирус распространяется гематогенно и быстро проникает в мозг, фиксируясь здесь клетками. Во время укуса клеща часть вирусов начинает размножаться в подкожной клетчатке и тканевых макрофагах. Дендритные клетки кожи (клетки Лангерганса) составляют первую линию клеток, в которых происходит репликация вируса и его транспортирование к регионарным лимфатическим узлам. Другая их часть попадает в кровь и проникает в эндотелий сосудов, лимфатические узлы, паренхиматозные органы, в ткани центральной нервной системы, где интенсивно размножаются и накапливаются. Первичная репродукция вируса происходит в макрофагах, на этих клетках происходит адсорбция вируса, рецепторный эндоцитоз, «раздевание» РНК. Затем в клетке начинается репликация РНК и белков капсида, формируется зрелый вирион. Путем почкования через модифицированные мембраны эндоплазматического ретикулума вирионы собираются в везикулы, которые транспортируются к наружной клеточной мембране и покидают клетку.

Наступает период вируземии, вторичная репродукция. В течение виремической фазы (которая клинически сопровождает начальную фазу КЭ), вирус достигает головного мозга [317, 318]. Основной механизм, благодаря которому вирус КЭ преодолевает гемато-энцефалический барьер, не известен. Существуют четыре возможных пути: периферические нервы; высокочувствительные обонятельные нейроны; трансцитоз через эндотелиальные клетки капилляров головного мозга; диффузия вируса между клетками эндотелия капилляров. Приоритетными мишенями для инфекции, вызванной вирусом КЭ, являются нейроны центральной нервной системы [319].

Вследствие определенной ограниченности информации со стороны нейропатологических аспектов КЭ они рассматриваются пока как неспецифические. Церебральные и спинальные менингиты обычно проявляются диффузной инфильтрацией лимфоцитами и в некоторых случаях еще и нейтрофилами. Большинство внешних проявлений воспаления локализуется в области мозжечка. Патологические изменения, которые характеризуются лимфоцитарной пери-

васкулярной инфильтрацией, накоплением глиальных клеток, некрозом нервных клеток, а также нейронофагией, локализованы в сером веществе и наиболее часто присутствуют в продолговатом мозге, варолиевом мосту, мозжечке, мозговом стволе, базальном ганглие, таламусе, а также спинном мозге. Достаточно редко инфицируются олигодендроциты в моторной области головного мозга, что приводит к дегенеративным и некротическим изменениям пирамидальных клеток, накоплению лимфоцитов и пролиферации глии [320].

Параллельно с накоплением вируса развиваются воспалительные изменения сосудов и оболочек мозга. Соответствие места укуса клеща последующей локализации сегментарных расстройств указывает на возможность лимфогенного пути проникновения вируса в центральную нервную систему. В отдельных случаях преобладает тот или иной путь, что отражается в клинических особенностях клещевого энцефалита. Возникновение менингеальных и менингоэнцефалических синдромов соответствует гематогенному, а полиомиелитических и радикулоневритических – лимфогенному пути распространения вируса. Инвазия нервной системы возможна также и невральным путем посредством центростремительного распространения вируса через обонятельный тракт. Редкость поражения нижних конечностей при клещевом энцефалите не соответствует частоте присасывания клещей в кожных областях, иннервируемых поясничными и крестцовыми сегментами спинного мозга, что указывает на известную тропность вируса к клеткам шейных сегментов и их аналогов в бульбарных отделах продолговатого мозга.

Вирусемия при клещевом энцефалите имеет двухволновый характер: кратковременная первичная вирусемия, а затем повторная (в конце инкубационного периода), совпадающая по времени с размножением вируса во внутренних органах и появлением его в ЦНС. Инкубационный период и период первичной вирусемии протекают одновременно. Причем уже в этот период отмечается полнокровие внутренних органов и нередко кровоизлияния в серозные оболочки. Отмечается нарушение трофики сердечной мышцы. Печень и селезенка увеличиваются. Иногда регистрируются кровоизлияния в мозговое вещество коры надпочечников.

Продолжительность повторной вирусемии от 5 до 7 сут. Вирусы обнаруживаются в крови, моче, в слизи носового секрета, спинномозговой жидкости. В этот момент организм начинает борьбу с вирусами:

захват вирусов макрофагами; лизис (разрушение, растворение) вирусных клеток; связывание вирусных частиц в иммунные комплексы с последующим их разрушением. При этом большое число вирусов гибнет, что приводит к развитию интоксикации и лихорадке.

Возможно длительное вирусоносительство, которое может быть различным по своим проявлениям и последствиям: латентная инфекция (вирус интегрирован с клеткой или существует в дефектной форме), персистентная инфекция (вирус репродуцируется, но не вызывает клинических проявлений), хроническая инфекция (вирус репродуцируется и вызывает клинические проявления с рецидивирующим, прогрессирующим или регрессирующим течением), медленная инфекция (вирус репродуцируется после длительного инкубационного периода, вызывает клинические проявления с неуклонным прогрессированием, приводящим к смерти).

При микроскопии мозга и оболочек обнаруживаются их гиперемия и отек, инфильтраты из моно- и полинуклеарных клеток, мезодермальная и глиозная реакции. Воспалительно-дегенеративные изменения нейронов локализуются преимущественно в передних рогах шейных сегментов спинного мозга, ядрах продолговатого мозга, моста мозга, коре большого мозга. Характерны деструктивные васкулиты с некротическими очажками и точечными геморрагиями. Для хронической стадии клещевого энцефалита типичны фиброзные изменения оболочек головного мозга с образованием спаек и арахноидальных кист, выраженная пролиферация глии. Самые тяжелые, необратимые поражения возникают в клетках передних рогов шейных сегментов спинного мозга.

Эпидемиология клещевого энцефалита. Клещевой энцефалит относят к природно-очаговым заболеваниям. Традиционные районы распространения клещевого энцефалита: Сибирь, Урал, Дальний Восток, Урал, Белоруссия, Калининградская область, Монголия, Китай, некоторые районы Скандинавского полуострова и Восточной Европы. В то же время случаи заражения встречаются и в средней полосе России, Северо-Западном регионе, Поволжье. Более того, с увеличением интенсивности туристических поездок КЭ становиться проблемой также и для неэндемичных по заболеванию регионов [321, 322, 323].

В Европе и Азии ежегодно регистрируется от 10 тыс. до 15 тыс. случаев КЭ [324]. Такое количество случаев весьма прибли-

зительное, поскольку во многих странах идентификация заболевания не налажена. КЭ эндемичен в 27 странах Европы, а официально описанное заболевание зарегистрировано только в 16 странах [325]. Европейские страны с высоким выявлением случаев заболевания в период 2005–2009 гг. включали Словению, Эстонию, Литву и Латвию (8,8) [326].

Естественным резервуаром вируса и его источником являются более 130 видов различных теплокровных диких и домашних животных и птиц, в частности, дикие копытные [327, 328]. Грызуны (зайцы, ежи, бурундуки, полевые мыши), птицы (дрозды, щеглы, чечетки и зяблики), хищники (волки) – дополнительный резервуар инфекции.

Клещи заражаются от животных-носителей вируса и передают вирус человеку, возможно заражение от козьего и коровьего молока носителей [329]. Пути передачи: трансмиссивный (присасывание клеща), редко – алиментарный (употребление в пищу сырого молока коз и коров). Описано несколько случаев лабораторного заражения вирусом КЭ [330].

Передача вирусов может произойти при раздавливании зараженного клеща во время его удаления с поверхности кожи.

Из 40 тыс. видов известных клещей лишь некоторые стали паразитами. В процессе эволюции они приспособились питаться кровью животных. Наиболее изученными на сегодняшний день являются иксодовые клещи (семейство Ixodoidea), насчитывающие более 700 видов. В нашей стране сельскохозяйственные животные и человек наиболее подвержены укусам клещей Ixodes ricinusi (клещ лесной европейский или собачий) и Ixodes persulcatus (клещ таежный). Наиболее агрессивно в отношении человека ведут себя клещи Ixodes persulcatus. В процессе всего цикла развития, который составляет 3–5 лет, клещи питаются 3 раза. Из всех отложенных самкой яиц выживают десятки особей, которые представляют угрозу для человека. Из яиц, отложенных самкой, через несколько недель появляются личинки размером с маковое зернышко с тремя парами конечностей. Их добычей являются мелкие зверьки и птицы. Насосавшись крови спустя 3–4 сут они покидают «кормильцев». В лесной подстилке происходит их линька и они превращаются в нимф. Нимфы достигают 1,5 см в длину и имеют уже 4 пары конечностей. Проведя зимовку, нимфы выбирают себе «кормильцев» покрупнее. Через год каждая нимфа превращается либо в самку, либо в самца. Почти все виды

лесных животных, домашний скот и многие виды птиц, кормящиеся на земле – места паразитирования энцефалитных клещей.

Эпителиальные клетки кишечника и слюнные железы клещей – основные места размножения вирусов клещевого энцефалита. Здесь они персистируют многие годы и выделяются в наружу при кладке яиц и передаются некоторым видам животных и птиц при кровососании, где размножаются и передаются новым клещам. Паразитируя на телах животных и птиц, клещи, инфицированные вирусами, переносятся на огромные расстояния.

Тяжесть клинического протекания КЭ зависит от иммунитета укушенного человека, количества вируса в организме, числа укусов, а еще – от географической принадлежности. Специалисты разделяют вирус энцефалитных клещей на 3 подвида: Дальневосточный, Сибирский и Западный. Самые тяжелые формы заболевания – после атаки клещей на Дальнем Востоке, 20–40% летального исхода. Если нападение клеща энцефалитного произошло в европейской части России, шансы избежать осложнений гораздо выше – летальность здесь всего 1–3%.

Для заболевания характерна строгая весенне-летняя сезонность заболевания, соответствующая активности клещей.

Самое большое число случаев заболевания клещевым энцефалитом регистрируется в конце весны и начале осени, это связано с увеличением числа клещей в это время [331]. Заразиться вирусом клещевого энцефалита можно во время прогулок по лесу, парку, при посещении мест отдыха на природе. Чаще болеют лица в возрасте 20–40 лет. Во всех возрастных группах мужчины более подвержены инфицированию, чем женщины [332, 333]. Нельзя не отметить, что 10–20% случаев КЭ приходится на детей [334].

Клиника клещевого энцефалита. Для клинической картины клещевого энцефалита европейского подтипа характерна бифазная лихорадка. Первая фаза длится 2–4 сут, она соответствует виремической фазе. Этот этап сопровождается неспецифической симптоматикой, включая лихорадку, недомогание, анорексию, боли в мышцах, головную боль, тошноту и/или рвоту. Затем наступает восьмидневная ремиссия, после которой у 20–30% больных следует вторая фаза, сопровождающаяся поражением центральной нервной системы, включая менингит (лихорадка, сильная головная боль, ригидность мышц шеи) и/или энцефалит (различные нарушения сознания, рас-

стройства чувствительности, моторные нарушения вплоть до паралича). Летальность составляет 1–3%.

Для дальневосточного подтипа клещевого энцефалита характерно более бурное течение с более высокой летальностью (20–40%). Заболевание начинается с резкого повышения температуры тела до 38–39 °С, начинаются сильные головные боли, нарушения сна, тошнота. Через 3–5 сут развивается поражение нервной системы.

В зависимости от того, какие признаки заболевания выражены сильнее всего, клещевой энцефалит может протекать в 3 формах:

– лихорадочной (при преобладании лихорадки), развивается у 50% больных;

– менингеальной (при поражении оболочек головного и спинного мозга), характерна для 30% зараженных;

– очаговой (при вовлечении в процесс вещества мозга с развитием очаговой неврологической симптоматики), отмечается у 20% заболевших.

Скрытый, или инкубационный, период заболевания при трансмиссивном пути передачи длится примерно 1–2 нед. Но могут встречаться как молниеносные, когда от момента заражения до первых признаков проходит 24 ч, так и затяжные формы заболевания, с длительностью инкубационного периода до 1 мес. Инкубационный период при алиментарном пути заражения составляет 4–7 сут.

Во время скрытого периода вирусные частицы усиленно размножаются в месте внедрения (кожная рана или стенка кишечника), затем попадают в кровь и с ней разносятся по всему организму. Именно этот момент знаменует появление первых клинических симптомов. Второй пик размножения флавивируса происходит уже во внутренних органах (ЦНС, почках, лимфатических узлах, печени).

Все формы клещевого энцефалита (лихорадочная, менингеальная, очаговая) имеют общие начальные признаки. Заболевание начинается остро, во многих случаях больной может четко указать даже час, когда его состояние резко ухудшилось. Первые симптомы напоминают проявления гриппа: озноб, ломота в мышцах, артралгии, головная боль, слабость, вялость, может наблюдаться рвота и судороги на фоне резкого подъема температуры тела (характерно для детей). При осмотре обращают на себя внимание покраснение кожи лица, шеи вплоть до ключиц, белки глаз с расширенными кровеносными сосудами. Последующее течение заболевания напрямую

зависит от той формы, в которой оно будет протекать у конкретного больного.

Клещевой энцефалит при лихорадочной форме КЭ протекает с преобладанием лихорадочного состояния, которое может длиться от 2 до 10 сут. В большинстве случаев оно носит волновой характер, то есть после первого подъема температуры и последующего стихания клинических проявлений, болезнь как будто возвращается вновь и следует новый приступ лихорадки, длящийся несколько суток. Примерно через 10 сут температура тела приходит в норму, общее состояние больного улучшается. Однако слабость, отсутствие аппетита, приступы сердцебиения, потливость могут наблюдаться еще в течение 1 мес. после лабораторного выздоровления (по результатам анализов крови и спинномозговой жидкости).

Менингеальная форма характеризуется появлением на 3–4 сут заболевания признаков менингита – поражения оболочек спинного и головного мозга. Проявляется следующими симптомами: сильнейшей головной болью, которую не облегчают обезболивающие средства; рвотой, повышенной чувствительностью кожных покровов, когда даже прикосновение одежды к телу вызывает болевые ощущения; ригидностью (сильным напряжением) затылочных мышц, что приводит к непроизвольному запрокидыванию головы назад; симптомом Кернига – невозможностью произвольно разогнуть в колене ногу, согнутую под прямым углом в коленном и тазобедренном суставе в положении лежа на спине; верхним и нижним симптомами Брудзинского – при попытке врача наклонить голову больного вперед (подбородком к груди) и при надавливании на лобок, происходит рефлекторное сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах.

Все эти проявления болезни объединяются понятием менингеальный синдром и означают то, что вирус клещевого энцефалита достиг оболочек спинного и головного мозга. Лихорадка и менингеальные симптомы продолжаются примерно 2 нед. После нормализации температуры у больных длительное время (до 2 мес.) сохраняется астения (слабость, вялость), плохая переносимость яркого света, громких звуков, подавленное настроение.

Менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита регистрируется значительно реже. Заболевание протекает тяжело. Бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентировки в месте и во времени и эпилептические припадки – основные симп-

томы клещевого энцефалита при менингоэнцефалитической форме заболевания.

Очаговая форма относится к самым тяжелым и наиболее неблагоприятным по прогнозу формам клещевого энцефалита. В ее основе лежит проникновение возбудителя в вещество головного и спинного мозга. Характеризуется резким повышением температуры тела до 40 °С и выше, отмечается вялость, сонливое состояние (гиперсомния), рвота, судороги, озноб.

Наблюдаются симптомы поражения вещества головного мозга с возникновением галлюцинаций, расстройств сознания, бреда, нарушения восприятия времени и пространства. При вовлечении в процесс ствола мозга, в котором располагаются центры, отвечающие за обеспечение жизненно важных функций, могут наблюдаться нарушения дыхания и сердечной деятельности. При попадании вируса в ткань мозжечка развивается нарушение чувства равновесия, дрожь в руках и ногах. При поражении спинного мозга наступают вялые (с пониженным мышечным тонусом) парезы и параличи мышц шеи, плеч, верхней части груди и надлопаточной области. При проникновении вируса в корешки спинного мозга возникает радикулит – боль по ходу нерва, нарушение произвольных движений, функций внутренних органов, появление расстройств кожной чувствительности в тех отделах, за которые отвечает пораженный корешок.

Очаговая форма клещевого энцефалита может носить двухволновой характер (двухволновый вирусный менингоэнцефалит), когда первый приступ болезни похож на обычную лихорадочную форму, а через несколько сут после нормализации температуры тела резко возникают симптомы повреждения вещества головного и спинного мозга.

Особой формой клещевого энцефалита является прогредиентная, которая может развиться после любой другой формы заболевания. Она характеризуется развитием стойких нарушений функций головного и спинного мозга спустя несколько месяцев или даже лет после острого периода болезни.

Полиомиелитическая форма клещевого энцефалита регистрируется в 1/3 случаев. Болезнь характеризуется развитием парезов (снижение силы) шейно-плечевой и шейно-грудной группы мышц, что связано с раздражением нервных клеток продолговатого и спинного мозга. Болевой синдром резко выражен. Слабость, сильные боли,

онемение, подергивание в мышцах, парезы – основные симптомы клещевого энцефалита при полиомиелитической форме заболевания.

Двигательные нарушения продолжаются от 7 до 12 сут с последующей атрофией пораженных мышц к концу 2 – началу 3 нед.

Полирадикулоневритическая форма характеризуется поражением периферических нервов и корешков. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство «ползания мурашек», покалывание). Определяются симптомы Лассега и Вассермана. Появляются расстройства чувствительности в дистальных отделах конечностей по полиневральному типу. Как и другие нейроинфекции, клещевой энцефалит может протекать по типу восходящего спинального паралича Ландри. Вялые параличи в этих случаях начинаются с ног и распространяются на мускулатуру туловища и рук. Восхождение может начинаться и с мышц плечевого пояса, захватывать шейные мышцы и каудальную группу ядер продолговатого мозга.

Примерно у 50% пациентов имеет место длительное стертое течение [335].

В некоторых случаях клинические проявления носят абортивный характер [336]. Данные по абортивной форме КЭ весьма ограничены. Данная форма заболевания проявляется умеренной лихорадкой, головной болью, утомляемостью, другими симптомами начальной фазы заболевания, которая протекает без участия нервной системы. Лихорадка типично длиться в течение нескольких сут [337, 338].

В настоящее время отсутствует единое мнение относительно существования хронических форм КЭ. Случаи хронической прогрессирующей формы КЭ были идентифицированы в Сибири и Дальнем Востоке. Эта форма КЭ вызывалась Сибирским подтипом вируса КЭ. Мутация в TBEVNS1 гене и неадекватность Т-клеточного иммунного ответа связывают с хроническим прогрессирующим заболеванием [339]. Согласно этой информации, у 1,7% пациентов с острым КЭ развивается хроническая прогрессирующая форма заболевания [340]. Клинические проявления включают эпилепсию Кожевникова, латеральный склероз, прогрессирующий неврит, прогрессирующую мышечную атрофию и Паркинсоно-подобую болезнь. Возможно, прогрессирующая форма КЭ не обусловлена или не вызывается европейским подтипом вируса КЭ. В исследовании, проведенном в Литве, на территории которой циркулируют Европейский и Си-

бирский подтипы вируса КЭ, прогрессирующая форма заболевания была отмечена у двух из 133 обследованных пациентов с острым КЭ.

При описанных клинических формах клещевого энцефалита могут наблюдаться осложнения и поражения нервной системы в виде эпилептиформных, гиперкинетических синдромов и некоторых других признаков поражения нервной системы. Это зависит от эпидемического очага (западный, восточный), от способа заражения (трансмиссивный, алиментарный), от состояния человека в момент инфицирования и от методов терапии.

Осложнения у лиц, переболевших клещевым энцефалитом, развиваются в 40% случаев. У 25% больных регистрируется гиперкинетический синдром. В основном это дети в возрасте до 16 лет. У больных происходят спонтанные сокращения в отдельных группах мышц. У части больных регистрируются приступы эпилепсии, для которых характерны потеря сознания и тонические судороги.

Диагностика клещевого энцефалита. В случае клещевого энцефалита диагностика проводится при помощи томографических исследований головного мозга, серологических и вирусологических исследований. На основании всех показателей устанавливается точный диагноз.

В обычных лабораториях выявление КЭ основывается в основном на выявлении специфических антител в сыворотке крови (и спинномозговой жидкости), осуществляемом с использованием высокочувствительного и высокоспецифичного иммуноферментного анализа [341].

При молекулярно-биологический методе материалом для исследования является клещ. Клеща исследуют на наличие антигена вируса клещевого энцефалита, реже с помощью ПЦР (полимеразно-цепная реакция) выявляют вирусную РНК (клеща). Для исследований на наличие антигена используют живой материал, ПЦР диагностика возможна по фрагментам клеща. При вирусологическом методе выделения вируса из крови и спинномозговой жидкости используют способ введения материала в мозг новорожденным белым мышам.

Как видно из приведенных сведений, группа зоонозных антропургических инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики, достаточно представительна.

В обычных условиях естественной циркуляции возбудителя напряженный иммунитет формируется только у ограниченной группы

населения, проживающего или посещающего активный очаг инфекцию. Это достигается проэпидемичиванием местного населения или контактных лиц и характерно для детских, природно-очаговых и трансмиссивных инфекционных заболеваний.

Вследствие этого у данной группы людей создается стойкий популяционный иммунитет. Появление в этих условиях (в том числе в природных очагах) новых людей приводит к их заражению.

При этом показаниями для проведения массовой или выборочной (в том числе среди профессиональных групп людей) вакцинации по эпидемическим показаниям является оценка риска заражения и степени тяжести клинического течения заболевания.

Литература

1. *Wheeler, A.H.* Therapeutic uses of botulinum toxin // Am Fam Physician. – 1997. – № 55. – P. 541–548.

2. *Мазо, Е.Б.* Ботулинический токсин в урологии / Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородов, М.Е. Школьников // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 17–19.

3. *Тимербаева, С.Л.* Клиническая жизнь ботулинических токсинов // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – № 2. – С. 34.

4. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 932 с.

5. *Возианова, Ж.И.* Инфекционные и паразитарные болезни. – Киев: Здоровье, 2000. – С. 433–457.

6. *Pearce, L.B.* Pharmacologic characterization of botulinum toxin for basic science and medicine / L.B. Pearce, E.R. First, R.D. Maccallum et al. // Toxicon. – 1997. – V.35. – № 9. – P. 1373–1412.

7. *Foran, P.G.* Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, and F compared with the long lasting type A. Basis for distinct durations of inhibition of exocytose in central neurons / P.G. Foran, N. Mohammed, G.O. Lisk et al. // J. Biol. Chem. – 2003. – P. 71–75.

8. *Hateway, C.L.* Toxigenic Clostridia // Clinical. Microbiol. Rev. – 1990. – V.3. – № 1. – P. 66–98.

9. *Hill, K.K.* Recombination and insertion events involving the botulinum neurotoxin complex genes in Clostridium botulinum types A,B,E and F and

Clostridium butyricum type E strains / K.K. Hill, C. Xie, B.T. Foley et al. // BMC Biol. – 2009.– V.7. (doi:10.1186/1741-7007-7-66).

10. *Попелянский, Я.Ю.* Поражение нервной системы при ботулизме / Я.Ю. Попелянский, М.А. Фокин, С.Г. Пак. – М., 2000.

11. *Sellin, L.C.* Botulism – an update // Milit. Med. – 1984. – V. 149. – № 1. – P. 12–16.

12. *Singh, B.R.* Botulinum versus tetanus neurotoxins: why is botulinum neurotoxin but not tetanus neurotoxin a food poison? / B.R. Singh, B. Li, D. Read. // Toxicon. – 1995. – № 33:1541. – P. 7.

13. *Супотницкий, М.В.* Биологическая война: введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. – М.: Русская панорама: Кафедра, 2013. – 1135 с.

14. Wells, C.L. Clostridia: Sporeforming Anaerobic Bacilli / C.L. Wells, T.D. Wilkins // Baron's Medical Microbiology – Univ of Texas Medical Branch, 1996. – P. 34–42.

15. *Lozano, R.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – № 380. – P. 128–143.

16. *Dhaked, R.K.* Botulinum toxin: biowearon & magic drug / R.K. Dharked, M.K. Singh, S. Singh et al. // Indian. J. Med. Res. – 2010. – V.132. – № 5. – P. 489–503.

17. *Шувалова, Е.П.* Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2001. – С. 128–132.

18. *Никифоров, В.Н.* Ботулизм / В.Н. Никифоров, В.В. Никифоров. – Л.: Медицина, 1985. – 212 с.

19. *Ящук, Н.Д.* Инфекционные болезни / Н.Д. Ящук, Ю.Я. Венгеров. – М.: Медицина, 2003. – С. 226–232.

20. *Тимченко, В.Н.* Инфекционные болезни у детей / В.Н. Тимченко, Л.В. Быстрякова. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 519–525.

21. *Jang, I.* Occurrence of avian botulism in Korea during the period from June to September 2012 / I. Jang, M.S. Kang , H.R. Kim et al. // Avian Dis. – 2014. – № 58 (4). – P. 9.

22. *Souillard, R.* Investigation of Clostridium botulinum in commercial poultry farms in France between 2011 and 2013 / R. Souillard, C. Woudstra, C. Le Maréchal et al. // Avian Pathol. – 2014. – № 43 (5). – P. 64.

23. *Defilippo, F.* Outbreak of type C botulism in birds and mammals in the Emilia Romagna region, northern Italy / F. Defilippo, A. Luppi, G. Maioli G et al. // J. Wildly Dis. – 2013. – № 49 (4). – P. 6.

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР БАШКИРСКОЙ ЭНЦИКЛОПЕДИИ

24. *Anza, I.* The same clade of Clostridium botulinum strains is causing avian botulism in southern and northern Europe / I. Anza , H. Skarin , D. Vidal et al. // Anaerobe. – 2014. – № 20 (3). – P. 16.

25. Czerwiński, M. Forborne botulism in Poland in 2011 / M. Czerwińsk, M.P. Czarkowski, B. Kondej // Przegl Epidemiol. – 2013. – № 67 (2). – P. 2.

26. *Viray, M.A.* Outbreak of type A forborne botulism at a boarding school, Uganda, 2008 / Viray M.A., Wamala J., Fagan R et al. // Epidemiol Infect. – 2014. – № 142 (11). – P. 301.

27. *Wangroongsarb, P.* Molecular characterization of Clostridium botulinum isolates from foodborne outbreaks in Thailand, 2010 / P. Wangroongsarb, T. Kohda, C. Jittaprasartsin et al. – 2014. – № 27 (9). – P. 10.

28. *Shahcheraghi, F.* Identification of botulinum toxin type in clinical samples and foods in Iran / F. Shahcheraghi, S. Nobari, M.M. Aslani // Arch Iran Med. – 2013. – №.16(11). – P. 6.

29. *Czerwiński, M.* Food borne botulism in Poland in 2012 / M.P. Czarkowski, B. Kondej // Przegl Epidemiol. – 2014. – № 68 (2). – P. 9.

30. *López-Laso, E.* Infant botulism in Andalusia (Southern Spain) / E. López-Laso, I. Roncero-Sánchez-Cano, E. Arce-Portillo et al. // Eur J Paediatr Neurol. – 2014. – № 8 (3). – P. 6.

31. *Franz, D.R.* Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents / D.R. Franz, P.B. Jahring, A.M. Friedlander // JAMA. – 1997. – V. 278. – № 5. – P. 399–411.

32. *Антонов, Н.С.* Химическое оружие на рубеже двух столетий. – М., 1994. – 213 с.

33. *Dhaked, R.K.* Botulinum toxin: Bioweapon & magic drug / R.K. Dhaked, M.K. Singh, P. Singh // Indian J. Med. Res. – 2010. – № 132 (5). – P. 489–503.

34. *Laskavi, R.* The use of botulinum toxin in head and face medicine: An interdisciplinary field // Head & Face Medicine. – 2008. – V. 4. – № 5. (doi: 10,1186/1746-1 60X-4-5).

35. *Crowner, B.R.* Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin a injection in a pediatric patient / B.R. Crowner, J.E. Brunstrom, B.A. Racette // Clin. Neuropharmacol. – 2007. –V. 30. – № 5. – P. 310–313.

36. *Mac Donald, E.* Outbreak of wound botulism in people who inject drugs, Norway, October to November 2013 / E. Mac Donald, T.M. Arnesen, A.B. Brantsaeter et al. // Euro Surveill. – 2013. – № 7. – P. 18.

37. Botulism in Brazil, 2000–2008: epidemiology, clinical findings and laboratorial diagnosis / R.E. Rowlands, C.A. Ristori, G.I. Lopes et al. // Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2. – № 52 (4). – P. 6.

38. *Marks, J.D.* Medical aspects of biologic toxins // Anesthesiol. Clin. N. Am. – 2004. – V.22. – P. 509–522.

39. *Hill, K.K.* Recombination and insertion events involving the botulinum neurotoxin complex genes in Clostridium botulinum types A,B,E and F and Clostridium butyricum type E strains / K.K. Hill, C. Xie, B.T. Foley et al. // BMC Biol. – 2009. – V.7. – P. 1186–1194.

40. *Wyatt, H.V.* Brucellosis and Maltese goats in the Mediterranean // J. Maltese Hist. – 2009. – 1. – P. 4–18.

41. *Wyatt, H.V.* How Themistocles Zammit found Malta fever (brucellosis) to be transmitted by the milk of goats // J. R. Soc. Med. – 2006. – 98. – P. 451–454.

42. Godfroid, J. Brucellosis at the animal/ecosystem/human interface at the beginning of the 21st century / J. Godfroid, H. C. Scholz, T. Barbier et al. // Prev. Vet. Med. – 2011. – 102. – P. 118–131.

43. *Scholz, H.C.* Brucella inopinata sp. Nov., isolated from a breast implant infection / H.C. Scholz, K. Nöckler, C. Göllner // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2010. – 60. – P. 801–808.

44. *Moreno, E.* Brucella melitensis: a nasty bug with hidden credentials for virulence / E.Moreno, I. Moriyón // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2002. – 99. – S. 1–3.

45. *Kamboj, D.V.* Biological Warfare A gents / D.V. Kamboj, A.K. Goel, L. Singh // Defence Sci J. – 2006. – P. 56. – P. 495–506;

46. *Wang, Y.* Genome sequences of three live attenuated vaccine strains of Brucella species and implications for pathogenesis and differential diagnosis / Y. Wang, Y. Ke, Z. Wang et al. // J. Bacteriol. – 2012. – 194. – P. 6012–6013.

47. *Grilló, M.J.* What have we learned from brucellosis in the mouse model / M.J. Grilló, J.M. Blasco, J.P. Gorvel et al. // Vet. Res. – 2012. – 43. – P. 29–34.

48. *Terwagne, M.* Innate immune recognition of flagellin limits systemic persistence of Brucella / M. Terwagne, J. Ferooz, H.G. Rolán et al. // Cell. Microbiol. – 2013. – 15. – P. 942–960;

49. *Foster, G.* Brucella ceti sp.nov.and Brucella pinnipedialis sp.nov.for Brucella strains with cetaceans and seals as their preferred hostsnt / G.Foster, B.S. Osterman, J. Godfroid et al. // J. yst.Evol.Microbiol. – 2007. – 57. – P. 2688–2693.

50. *Hernandez-Mora, G.* Wildlife reservoirs of brucellosis: Brucella in aquatic environments / G. Hernandez-Mora, J.D. Palacios-Alfaro, R. Gonzalez-Barrientos. // Rev Sci Tech. – 2013. – 32. – P. 89–103.

51. *Cloeckaert, A.* Novel IS711 chromosomal location useful for identification of marine mammal Brucella genotype ST27, which is associated

with zoonotic infection / A. Cloeckaert, N. Bernardet, M.S. Koylass et al. // J. Clin. Microbiol. – 2011. – 49. – P. 3954–3959.

52. *Scholz, H.C.* Isolation of Brucella mcroti fromsoil / H.C. Scholz, Z. Hubalek, J. Nesvadbova et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – 14. – P. 1316–1317.

53. *Scholz, H.C.* Brucella inopinata sp. nov. isolated from a breast implant infection / H.C. Scholz, K. Nockler, C.P. Golner et al. // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2010. – 60. – P. 801–808.

54. *Tiller, R.V.* Characterization of novel Brucella strains originating from wild native rodent species in North Queensland, Australia / R.V. Tiller, J.E. Gee, M.A. Frace et al. // Appl Environ Microbiol. – 2010 – 76. – P. 837–845.

55. *Tiller, R.V.* Identification of an unusual Brucella strain (BO2) from a lung biopsy in a 52 year old patient with chronic destructive pneumonia / R.V. Tiller, J.E. Gee, D.R. Lonsway et al. // BMC Microbiol. – 2010. – 10. – P. 23–34.

56. *Hofer, E.* Apotential novel Brucella species isolated fromman dibula lymph nodes of red foxesin Austria / E. Hofer, S. Revilla-Fernandez, S. Al Dahouk et al. // Vet. Microbiol. – 2012. –15. – P. 93–99.

57. *Teske, S.S.* Animal and human dose-response models for Brucella species / S.S. Teske, Y. Huang, S.B. Tamrakar et al. // Risk Anal. – 2011. – 31. – P. 1576–1596.

58. *Sengupta, D.* Subversion of in nate immune responses by Brucella through the argeted degradation of the TLR signal ing adapter // MAL. J. Immunol. – 2010. – 184. – P. 956–964.

59. *Radhakrishnan G.K.* Brucella TIR domain-containing protein mimics properties of the Toll-like receptor adaptor protein TIRAP / G.K. Radhakrishnan, Q. Yu, J.S. Harms // J. BiolChem. – 2009. – 284. – P. 9892–9898.

60. *Chaudhar, A.* The Brucella TIR-like protein TcpB interacts with the death domain of My D 88 / A. Chaudhary, K. Ganguly, S.Cabantousetal // Biochem. Biophys.Res. Commun. – 2012. – 417. – P. 299–304.

61. *Salcedo, S.P.* BtpB, anovel Brucella TIR-containing effector protein withim mune modulatory functions / S.P. Salcedo, M.I. Marchesini, C. Degoset et al. // Front. Cell.Infect. Microbiol. – 2013. – 3. – P. 28.

62. *Meltzer, E.* Sexually transmitted brucellosisi n humans / E. Meltzer, Y. Sidi, G. Smolen. // J. R. Nav. Med. Serv. – 2010. – 96. – P. 185–187.

63. *Bosilkovski, M.* Human brucellosis in Macedonia – 10 years of clinical experience in endemic region / M. Bosilkovski, L Krteva., M. Dimzova // Med. Serv. – 2010. – 96. – P. 185–187.

64. *Ahmetagic, S.* Human brucellosis in Tuzla Canton / S. Ahmetagic, N. Tihic, A. Ahmetagic et al. // Med. Arh. – 2012. – 66. – P. 309–314.

65. *Puto, K.* Dynamic spread of brucellosis in humans in the area of Korca for the years 1999–2009 / K Puto, S. Papa, N. Hila. // J. IMAB. – 2010. – 16. – P. 11–16.

66. *Minas, M.* Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece / M. Minas, A. Minas, K. Gourgulianis // Jpn. J. Infect. Dis. – 2007. – 60. –P. 362–366.

67. *Mancini, F.R.* Trends of human brucellosis in Italy, 1998–2010 / F.R. Mancini, A. Bella, C. Graziani et al. // Epidemiol. Infect. – 2013. – 18. – P. 1–8.

68. *Shimol, S.B.* Human brucellosis outbreak acquired through camel milk ingestion in southern Israel / S.B. Shimol, L. Dukhan., I. Belmaker et al. // Isr. Med. Assoc. J. – 2012. – P. 14475–478.

69. *Zhang, W.Y.* Human brucellosis, Inner Mongolia, China / W.Y. Zhang, W.D. Guo W., S.H. Sun et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – 16. – P. 2001–2003.

70. *Liang, S.* Epidemiological features and risk factors associated with the spatial and temporal distribution of human brucellosis in China / S. Liang., L.Q. Fang, W.C. Cao // BMC Infect. Dis. – 2013. – 13. – P. 547.

71. *Denisov, A.A.* The Russian experience in brucellosis veterinary public health / A.A. Denisov, O.D. Sclyarov, K.M. Salmakov // Rev. Sci. Tech. – 2013. – 32. – P. 229–237.

72. *Roed, K.H.* Elucidating the ancestry of domestic reindeer from ancient DNA approaches / K.H. Roed, O. Flagstad, G. Bjørnstad // Quat. Int. – 2011. – 238. – P. 83–88.

73. *Zhang, H.* Morphological and genetic evidence for early Holocene cattle management in northeastern China // Nat. Commun. – 2013. – 4. – P. 2755.

74. *Mantur, B.G.* Brucellosis in India – a review // J. Biosci. – 2008. – 33. – P. 539–547.

75. *Rafai, M.* Incidence and control of brucellosis in the Near East region. // Vet. Microbiol. – 2002. – 90. – P. 81–110.

76. *Román, K.* A foodborne outbreak of brucellosis at a police station cafeteria, Lima, Peru / K. Román, R. Castillo, R.H. Gilman. et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2013. – 88. – P.552–558.

77. *Rubach, M.P.* Brucellosis in low-income and middle-income countries / M.P. Rubach, J.E. Halliday., S. Cleaveland // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – 26. – P. 404–412.

78. *Itan, Y.* A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes / Y. Itan, B.L. Jones, C.J. Ingram // BMC Evol. Biol. – 2010. – 10. – P. 36–43.

79. *Tiller, R.V.* Characterization of novel Brucella strains originating from wild native rodent species in North Queensland, Australia / R.V. Tiller, J.E. Gee, M.A. Frace et al. // Appl. Environ. Microbiol. – 2010. – 76. – P. 5837–5845.

80. *Al Dahouk, S.* Intraspecies biodiversity of the genetically homologous species Brucella microti / S. Al Dahouк, E. Hofer, H. Tomaso et al. // Appl. Environ. Microbiol – 2012. – 78. – P. 1534–1543.

81. *McDonald, W.L.* Characterization of a Brucella strain as a marine-mammal type despite isolation from a patient with spinal osteomyelitis in New Zealand / W.L. McDonald, R. Jamaludin, G.J. Clin // Microbiol. – 2006. – 44. – P. 4363–4370.

82. *Tiller R.V.* Identification of an unusual Brucella strain (BO2) from a lung biopsy in a 52-year old patient with chronic destructive pneumonia / R.V. Tiller, J.E. Gee, D.R. Lonsway et al. // BMC Microbiol. – 2010. – 10. – P. 23.

83. *Galińska, E.M.* Brucellos isinhumans – etiology, diagnostics, clinicalforms / E.M. Galińska, J. Zagórski // Ann. Agric. Envrion. Med. – 2013. – 20. – P. 233–238.

84. *Nomura, A.* Human Brucella canis infections diagnosed by blood culture / A. Nomura, K. Imaoka, H. Imanishi et al. // Emerg Infect Dis. – 2010. – 16. – P. 1183–1185.

85. *Sayan, M.* A serological diagnostic survey for Brucella canis infection in Turkish patients with brucellosis-like symptoms / M. Sayan, S. Erdenlig, J. Stack et al. // Jpn. J. Infect. Dis. – 2011. – 64. – P. 516–519.

86. *Lawaczeck, E.* Brucella canis in a HIV-infected patient / E. Lawaczeck, J. Toporek, J. Cwikla et al. // Zoonoses Public. Health. – 2011. – 58. – P. 150–152.

87. *Troy, S.B.* Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations / S.B. Troy, L.S. Rickman, C.E. Davis // Medicine (Baltimore). – 2005. – 84. – P. 174–187.

88. *Sakran, W.* Brucellosis: clinical presentation, diagnosis, complications and therapeutic options / W. Sakran, B. Chazan, A. Koren // Harefuah. – 2006. – 145(11). – P. 836–840.

89. *Nielsen, K.* Serological diagnosis of brucellosis // Prilozi. – 2010. – 31(1). – P. 65–89.

90. *Pabuccuoglu, O.* Evaluation of serological tests fo rdiagnosis of brucellosis / O. Pabuccuoglu, T. Ecemis, S. El. // Jpn.J.Infect.Dis. – 2011. – 64(4). – P. 272–276.

91. *Araj, G.F.* Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – 36 (Suppl 1). – S. 12–17.

92. *Mitka, S.* Evaluation of different PCR assays or early detection of acute and relapsing brucellosis inhuman sin comparison wit conventional methods / S. Mitka, C. Anetakis, E. Souliou. // J. Clin. Microbiol. – 2007. – 45(4). – P. 1211–1218.

93. *Al Ajlan, H.H.* Comparison of different PCR methods for detection of Brucella spp. in human blood samples / H.H. Al Ajlan, A.S. Ibrahim, A.A. Al Salamah // Pol. J. Microbiol. – 2011. – 60(1). – P. 27–33.

94. *Kattar, M.M.* Development and evaluation of real-time polymer asecha in reaction assay son whole blood and paraffin-embedded tis sues for rapid diagnosis of human brucellosis / M.M. Kattar, P.A. Zalloua, G.F. Araj et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – 59(1). – P. 23–32.

95. *Colmenero, J.D.* Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool for the diagnosis of neuro brucellosis / J.D. Colmenero, M.I. Queipo-Ortuño, J.M. Reguera et al. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2005. – 76(7). – P. 1025–1027.

96. *Debeaumont, C.* Real-time PCR for detection of Brucella spp. DNA in human serum samples / C. Debeaumont, P.A. Falconnet, M. Maurin // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – 24(12). – P. 842–845.

97. *Queipo-Ortuño, M.I.* Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive, serologically positive and active human brucellosis / M.I. Queipo-Ortuño, J.D. Colmenero, M.J. Bravo // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – 14(12). – P. 1128–1134.

98. *Zhang, B.* Sequential real-time PCR assays applied to identification of genomic signatures in formalin-fixed paraffin-embedded tissues: a case report about brucella-induced osteomyelitis / B. Zhang, D.J. Wear, A. Stojadinovic // Mil.Med. – 2013. – 178(1). – P. 88–94.

99. *Van Hooste, W.* Leptospirosis – Reviewofthe literature. Tijdschr // Geneeskd. – 2007. – 63(19). – P. 917–928.

100. *Лесников, А.Л.* Лептоспироз / А.Л. Лесников, К.Н. Токаревич. – Л.: Медицина, 1982. – 152 с.

101. *Токаревич К.Н.* Лептоспирозы. – Л.: Медгиз, 1957. – 170 с.

102. *Киктенко В.С.* Лептоспирозы человека. – М.: Медгиз, 1954. – 210 с.

103. *Ананьин В.В., Карасева Е.В.* Природная очаговость лептоспирозов / В.В. Ананьин, Е.В. Карасева. – М.: Медгиз, 1961. – 290 с.

104. *Терских В.И.* Лептоспирозные заболевания людей / В.И. Терских, И.Л. Коковин. – М.: Медицина, 1964. – 268 с.

105. Лептоспирозы людей и животных / под ред. проф. В.В. Ананьина. – М.: Медицина, 1971. – 352 с.

106. *Cerqueira, G.M.* A century of Leptospira strain typing // Infect Genet Evol. – 2001. – 9(5). – P. 760–768.

107. *Levett, P.N.* Leptospirosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – 14(2). – P. 296–326.

108. *Evangelista, K.V.* Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses // Future Microbiol. – 2010. – 5(9): 1413–25.

109. *Токаревич, К.Н.* Лептоспирозная желтуха (болезнь Вейля) в Ленинграде во время Великой Отечественной войны и блокады. – Л., 1947. – 200 с.

110. *Бутузов, Г.М.* Лептоспироз свиней и меры борьбы с ними / Г.М. Бутузов, А.С. Романченко. – Омск: Зап.-Сиб. кн. изд-во, 1970. – 28 с.

111. *Бутузов, Г.М.* Лептоспироз свиней / Г.М. Бутузов, И.Е. Троп. – Омск: Зап.-Сиб. кн. изд-во, 1973. – 64 с.

112. *Малахов, Ю.А.* Лептоспироз животных. – М.: Агропромиздат, 1992. – 240 с.

113. *Bandara, M.* Globalization of leptospirosis throughtraveland migration / M. Bandara, M. Ananda, K . Wickramage // Global Health. – 2014. – 10(1). – P. 61–67.

114. *Pappas, G.* The globalization of leptospirosis: world widein ciden cetrends / G. Pappas, P. Papadimitriou, V. Siozopoulou // Int. J. Infect. Dis 2008. – 12(4). – P. 351–357.

115. *Mc Bride, A.J.* Leptospirosis / A.J. Mc Bride., D.A. Athanazio, M.G. Reis // Curr Opin Infect Dis. – 2005. – 18(5). – P. 376–386.

116. *Hartskeerl, R.* Emergence, control and reemerging leptospirosis: dynamics of infection in thechanging world / R. Hartskeerl, M. Collares-Pereira, W. Ellis // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – 17(4). – P. 494–501.

117. *Adler, B.* Leptospira and leptospirosis // Vet Microbiol. – 2010. – 140 (3–4). – P. 287–296.

118. *Bharti, A.R.* Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance / A.R. Bharti, J.E. Nally, J.N. Ricaldi et al. // Lancet Infect. Dis. – 2003. – 3(12). – P. 757–771.

119. *Cruz, L.S.* Leptospirosis: a worldwide resurgent zoonosis and important cause of acute renal failure and death in developing nations / L.S. Cruz, R. Vargas, A.A. Lopes // Ethn. Dis. – 2009. – 19 (1 Suppl 1). – P. 37–41.

120. *Mc Bride, A.J.* Leptospirosis / A.J. Mc Bride, D.A. Athanazio, M.G. Reis // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2005. –18(5). – P. 376–86.

121. *Zaki, S.R.* Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage. – Nicaragua. Lancet., 1996. – 347. – P. 535–536.

122. *Segura, E.R.* Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden / E.R. Segura., C.A. Ganoza, K.J. Campos et al. // Clinical infectious diseases. – 2005. – 40. – P 343–351.

123. *Gouveia, E.L.* Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil / E.L. Gouveia, J. Metcalfe, A.L.F. de Carvalho et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – 14. – P. 505–524.

124. *Papa, A.* Pulmonary involvement and leptospirosis, Greece / A. Papa, D. Theoharidou., A. Antoniadis // Emerg Infect Dis. – 2009. – 15. – P. 834–835.

125. *Lameire, N.H.* Acute kidney injury: an increasing global concern / N.H. Lameire, A. Bagga, D. Cruz et al. // Lancet. – 2013. – 382. – P. 170–179.

126. *Mc Bride, A.J.A.* Leptospirosis / A.J.A. Mc Bride. D.A., Athanazio D.A., M. G. Reis // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2005. – 18. – P. 376–386.

127. *Crump, J.A.* Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: a prospective cohort study / J.A. Crump, A.B. Morrissey., W.L. Nicholson et al. // PLoS neglected tropical diseases. – 2013. – 7. – S. 23–24.

128. *Ismail, T.F.* Retrospective serosurvey of leptospirosis among patients with acute febrile illness and hepatitis in Egypt / T.F. Ismail, M.O. Wasfy, B. Abdul-Rahman et al. // The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2006. – 75. – P. 1085–1089.

129. *Reller, ME.* Unsuspected leptospirosis is a cause of acute febrile illness in Nicaragua / M.E. Reller, E.A. Wunder, J.J. Miles et al. // PLoS. Negl. Trop. Dis. – 2014. – 8. – P. 2941.

130. *Mayxay, M.* Causes of non-malarial fever in Laos: a prospective study / M. Mayxay, J. Castonguay-vanier, V. Chansamouth et. al. // Lancet Glob. Health. – 2013. – 1. – P. 46–54.

131. *Mueller, T.C.* Acute undifferentiated febrile illness in rural Cambodia: a 3-year prospective observational study / T.C. Mueller, S. Siv, N. Khim et al. // PLoS One. – 2014. – 9. – P. 958–968.

132. *Gasem, M.H.* Murine typhus and leptospirosis as causes of acute undifferentiated fever, Indonesia / M.H. Gasem, J.F. Wagenaar, M.G. Goris et al. // Emerging infectious diseases. – 2009. – 15. – P. 975–977.

133. *Kendall, E.* Short report: Leptospirosis as a cause of fever in urban Bangladesh // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2010. – 82. – P. 1127–1130.

134. *Suttinont, C.* Causes of acute, undifferentiated, febrile illness in rural Thailand: results of a prospective observational study / C. Suttinont, K. Losuwanaluk, K. Niwattayakul et al. // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 2006. – 100. – P. 363–370.

135. *Crump, J.A.* Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: a prospective cohort study / J.A. Crump, A.B. Morrissey, W.L. Nicholson et al. // PLoS neglected tropical diseases. – 2013. – 7. – P. 2324.

136. *Bruce, M.* Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico / M. Bruce, E. Sanders, J. Leake et al. // Acta Trop. – 2005. – 96. – P. 36–46.

137. *Flannery, B.* Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue / B. Flannery, M.M. Pereira, L.G. De Codes et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2001. – 65. – P. 657–663.

138. *LaRocque, R.C.* Leptospirosis during dengue outbreak, Bangladesh / R.C. LaRocque, R.F. Breiman, M.D. Ari et al. // Emerging. Infectious. diseases. – 2005. – 11. – P. 766–769.

139. *Chandrasekaran, S.* A standard screening test for the early and rapid diagnosis of leptospirosis // Indian. J. Med. Microbiol. – 2004. – 22(1). – P. 23–27.

140. *Sharma, K.K.* Early diagnosis of leptospirosis by conventional methods: oneyear prospective study // Indian. J. Pathol. Microbiol. – 2008. – 51(2). – P. 209–211.

141. *Boonyod, D.* LipL32, an outer membrane protein of Leptospira, as an antigen in a dipstick assay for diagnosis of leptospirosis / D. Boonyod, Y. Poovorawan, P. Bhattarakosol // Asian. Pac. J. Allergy. Immunol. – 2005. – 23(2–3). – P. 133–141.

142. *Tahiliani, P.* Gelpurified LipL32: a prospective antigen for detection of leptospirosis / P. Tahiliani, M.M. Kumar, D. Chandu // J. Postgrad. Med. – 2005. – 51(3). – P. 164–168.

143. *Coutinho, M.L.* Evaluation of the anti-LipL32 monoclonal antibodies potential for use in leptospirosis immunodiagnostic tests / M.L. Coutinho, F.A. Vasconcellos, C.P. Fernandes et al. // J. Immunoassay. Immunochem. – 2007. – 28(3). – P. 279–288;

144. *Dey, S.* Diagnosis of leptospirosis by recombinant antigen based single serum dilution ELISA // Indian. J. Med. Res. – 2008. – 128(2). – P. 172–177.

145. *Neves, F.O.* Identification of a novel potential antigen for early-phase serodiagnosis of leptospirosis / F.O. Neves, P.A. Abreu, S.A. Vasconcellos. – Arch. Microbiol. – 2007. – 188(5). – P. 523–532.

146. *Signorini, M.L.* Enzyme-linked immunosorbent assay to diagnose human leptospirosis: a meta-analysis of the published literature / M.L. Signorini, J. Lottersberger, H.D. Tarabla // Epidemiol. Infect. – 2013. – 141(1). – P. 22–32.

147. *Goris, M.G.* Prospective evaluation of three rapid diagnostic tests for diagnosis of human leptospirosis / M.G. Goris, M.M. Leeflang, M. Loden et al. // PLoS. Negl. Trop. Dis. – 2013. – 7(7). – P. 2290.

148. *Gravekamp, C.* Detection of seven species of pathogenic leptospires by PCR using two sets of primers / C. Gravekamp, H. Van de Kemp, M.Franzen et al. // J. Gen. Microbiol. – 1993. – 139(8). – P. 1691–700.

149. *de Abreu, F.C.* Polymerase chain reaction in comparison with serological tests for early diagnosis of human leptospirosis / F.C. de Abreu, V.L.T. de Freitas, Spinosa // Trop. Med. Int. Health. – 2006. – 11(11). – P. 1699–1707.

150. *Ooteman, M.C.* Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis / M.C. Ooteman, A.R. Vago, M.C. Koury //J. Microbiol. Methods. – 2006. – 65(2). – P. 247–257.

151. *Thaipadungpanit, J.* Diagnostic accuracy of real-time PCR assays targeting 16S rRNA and lipL32 genes for human leptospirosis in Thailand: a case–control study / J. Thaipadungpanit, W. Chierakul, V. Wuthiekanun et al. // PLoSOne. – 2011. – 6(1). – P. 162–166.

152. *Agampodi, S.B.* Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka / S.B. Agampodi, M.A. Matthias, A.C. Moreno // Clin. Infect. Dis. – 20125. – 54(9). – P. 1249–1255.

153. *Лобан К.М.* Лихорадка Ку. – М., 1987. – 231 с.

154. Руководство по инфекционным болезням // под ред. В.И. Покровского и К.М. Лобана. – М., 1986. – С. 204.

155. *Лобан, К.М.* Важнейшие риккетсиозы человека (руководство для врачей). – Л.: Медицина, 1980. – 376 с.

156. *Шувалова, Е.П.* Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2005. – 349 с.

157. Руководство по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю.В. Лобзина и проф. А.П. Казанцева. – СПб.: Комета, 1996. – 720 с.

158. *Fenollar, F.* Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria // Int. J.Antimicrob. Agents. – 2007. – 30. – S. 7–15.

159. *Klee, S.R.* Evaluation of a real-time PCR assay to detect Coxiella burnetii / S.R. Klee, H. Ellerbrok, J. Tyczka // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – 1078. – P. 563–565.

160. *Fenollar, F.* Molecular detection of Coxiella burnetti in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection / F. Fenollar, P.E. Fournier // J. Clin. Microbiol. – 2004. – 42. –P. 4919–4924.

161. *Schneeberger, P.M.* Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever // Clin. Vaccine Immunol. – 2010. – 17. – P. 286–329.

162. *Hermans, M.H.* PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. // Clin.Vaccine Immunol. – 2010. – 17. – P. 330–332.

163. *Fernández-Guerrero, M.L.* Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in 3 patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve-replacement / M.L. Fernández-Guerrero, J.M. Muelas, J.M. Aguado // Ann. Intern. Med. – 1998. – 108. – P. 209–213.

164. *Kristinsson, A.* Medical and surgical treatment of Q-fever endocarditis. // Lancet. – 1967. – 290. – P. 693–697.

165. *Olson, J.G.* Rickettsia spp / J.G. Olson, F.R. Jones // Blair-In Principles and Practice of Clinical Bacteriology, 2006. – P. 285–294.

166. *Singh, B.R.* Botulinum versus tetanus neurotoxins: why is botulinum neurotoxin but not tetanus neurotoxin a food poison? / B.R. Singh, B. Li, D. Read // Toxicon. – 1995. – № 33. – P. 7–12.

167. *López-Laso, E.* Infant botulism in Andalusia (Southern Spain) / E. López-Laso, I. Roncero-Sánchez-Cano, E. Arce-Portillo et al. // Eur. J. Paediatr Neurol. – 2014. – №18 (3). – P. 6–14.

168. *Franz, D.R.* Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents / D.R. Franz, P.B. Jahring, A.M. Friedlander // JAMA. – 1997. – V. 278. – №5. – P. 399–411.

169. *Vandelaer, J.* Tetanus in developing countries: an update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative / J. Vandelaer, M. Birmingham, F. Gasse et al. // Vaccine. – 2003. – Vol. 21 (24). – P. 112–123.

170. *Brauner, J.S.* Changes in severe accidental tetanus mortality in the ICU during two decades sychiatry // Vaccine. – 2000. – Vol. 19. – P. 33–36.

171. *Keim, P.* Molecular Epidemiology, Evolution, and Ecology of Francisella / P. Keim, A. Johansson, D.M. Wagner // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2007. – 1105. – P. 30–66.

172. *Kılıç S.A.* General Overview of Francisella tularensis and the Epidemiology of Tularemia in Turkey // Flora. – 2010. – 15. – P. 37–58.

173. *Plevnelioğlu, K.H.* Memle eti miz de tularemi // Tedavi Kliniğive Laboratuvarı Dergisi. – 1936. – 6. – P. 119–135.

174. *Trevisanato, S.I.* The "Hittite plague", an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare // Med. Hypotheses. – 2007. – 69. – P. 1371–1374.

175. *Trevisanato, S.I.* Did an epidemic of tularemia in Ancient Egypt affect the course of world history? // Med. Hypotheses. – 2004. – 63. – P. 905–910.

176. *Eliasson, H.* Tularemia: Current Epidemiology and Disease Management / H. Eliasson, T. Broman, M. Forsman // Inf. Dis. Clin. N. Am. – 2006. – 20. – P. 289–311.

177. *Sjöstedt, A.* Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – 1105. – P. 1–29.

178. *Синай, Г.Я.* Туляремия / Г.Я. Синай, Л.М. Хатеневер, Л.А. Левченко. – М.: Биомедгиз, 1936. – 126 с.

179. Туляремийная инфекция / под ред. Л.М. Хатеневера. – М.: Медгиз, 1943. – 216 с.

180. *Дорофеев, К.А.* Туляремия животных. – М.: Сельхозгиз, 1951. – 152 с.

181. *Wiktor, T.J.* Antigenic properties of rabies virus components / T.J. Wiktor, E. Gyorgy, D. Schlumberger // J. Immunol. – 1973. – 110. – P. 269–276.

182. *Bosio, C.M.* Active suppression of the pulmonary immune response byFrancisella tularensis Schu 4 / C.M. Bosio, H. Bielefeldt-Ohmann, J.T. Belisle // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 4538–4547.

183. *Chase, J.* C.Direct and indirect impairment of human dendritic cell function by virulent Francisella tularensis Schu S 4 / J.C. Chase, J. Celli, C.M. Bosio // Infect. Immun. – 2009. – Vol. 77. – P. 180–195.

184. *Bosio, C.M.* Francisella tularensis induces aberrant activation of pulmonary dendritic cells / C.M. Bosio, S.W. Dow // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175. – P. 6792–6801.

185. *Butchar, J.P.* Microarray analysis of human monocytes infected with Francisella tularensis identifies new targets of host response subversion / J.P. Butchar, T.J. Cremer, C.D. Clay // P. LoS. ONE. – 2008. – Vol. 3. – P. 2924–2927.

186. *Bröms, J.E.* The role of the Francisella tularensis pathogenicity island in type VI secretion, intracellular survival, and modulation of host cell signaling / J.E. Bröms, A. Sjöstedt, M. Lavander // Front. Microbiol. – 2012. – 1. – P. 136–143.

187. *Santic, M.* Francisella tularensis travel sanovel, twisted road within macrophages / M. Santic, M. Molmeret. K.E. Klose // Trends. Microbiol. – 2006. – Vol. 14. – P. 37–44.

188. *Hajjar, A.M.* Lack of in vitro and in vivo recognition of Francisella tularensis subspecies lipopolysaccharide by Toll-like receptors / A.M. Hajjar, M.D. Harvey, S.A. Shaffer et al. // Infect. Immun. – 2006. – 74(12). – P. 6730–6738.

189. *Ancuta, P.* Inability of the Francisella tularensis lipopolysaccharide tomi mic ortoantagonize the induction of cell activation by endotoxins / P. Ancuta, T. Pedron, R. Girard // Infect.Immun. – 1996. – 64(6). – P. 2041–2046.

190. *Okan, N.A.* The atypicallipo polysaccharide of Francisella // Carbohydr. Res. – 2013. – 378. – P. 79–83.

191. *Telepnev, M.* Francisella tularensis in hibitsToll-likereceptor-media ted activation of intra cellula rsignal ling and secretion of TNF-alphaandIL-1 from murine macrophages /M.Telepnev, I, Golovliov, T. Grundstrom // Grundstrom Cel lMicrobiol. – 2003. – 5(1). – P. 41–51.

192. *Майский, И.Н.* Иммунология туляремии: Теория и практика вакцинопрофилактики. – М.: Изд-во АМН СССР, 1953. – 188 с.

193. Туляремия / под ред. Н.Г. Олсуфьева и Г.П. Руднева. – М.: Медгиз, 1960. – 460 с.

194. *Куница, Т.Н.* К классификации клинических форм туляремии // Материалы III съезда врачей и провизоров Казахстана, г. Астана, 18–19 октября 2007 г. – Астана, 2007. – С. 152–153.

195. *Русев, И.Т.* Пестицид ДДТ как провоцирующий фактор активизации паразитарной экосистемы туляремии на острове Бирючий // Экосистемы, их оптимизация и охрана. – 2011. – Вып. 4. – С. 144–156.

196. *Geyik, M.F.* Dünyada Tularemi. In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi. – İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009. – P. 99–106.

197. *Telford, S.R.* Toward an understanding of the perpetuation of the agent of tularemia / S.R. Telford, H.K. Goethert // Front. Microbiol. – 2011. – 150. – P. 1–7.

198. *Şahin, M.* Francisella tularensis'inVektör lerive Doğal Rezervuar ları In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi: İstanbul. – Nobel Tıp Kitabevleri, 2009. – P. 139–160.

199. *Wobeser, G.* Tularemia, plague, yersiniosis and Tyzzer's disease in wild rodents and lagomorphs in Canada / G. Wobeser, G.D. Campbell, A. Dallaire // A review. Can Vet J. – 2009. – 50. – P. 1251–1256.

200. *Christova, I.* Prevalence of Infection With Francısella tularensis, Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasma phagocytophilum in Rodents From an Endemic Focus of Tularemia In Bulgaria / I. Christova, T. Gladnishka // Ann. Agric. Environ. Med. – 2005. – Vol. 12. – P. 149–152.

201. *Reintjes, R.* Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies / R. Reintjes, I. Dedushaj, A.Gjini et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol.8. – P. 69–73.

202. *Otlu, S.* Hayvanlarda Tularemi Araştırmaları ve Dünyada Durum. In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi. – İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009. – P. 161–168.

203. *Kaygusuz, S.* Epidemia of tularemia in Central Anatolia / S. Kaygusuz, O. Arikan O, K. Azkur et al. // Journal of Animal and Veterinary Advances. – 2010. – 9. – P. 1702–1706.

204. *Ünal-Yılmaz, G.* In vestigation of Francisella tularensis byusing culture, serology and molecular methods in ratsof Thrace Region. Turkey. International Symposium on Francisella tularensis and Tularemia; 19–22 June 2013/ G. Ünal-Yılmaz, Ş. Gürcan, B. Özkan. – Ürgüp, Nevşehir, 2013. – P. 51–52.

205. *Abd, H.* Survi valand growth of Francisella tularensis in Acanth amoeba castellanii / H. Abd, T. Johansson, I. Golovliov // Appl. Environ Microbiol. 2003. – 69. – P. 600–606.

206. *Petersen, J.M.* Tularemia: emergence/re-emergence / J.M. Petersen, M.E. Schriefer // Vet Res. – 2005. – 36. – P. 455–467.

207. *Cbelli, V.J.* Tularemia: Potential for transmission by birds / V.J. Cbelli, F.A. Hodapp, E.W. Ferguson et al. // Zoonoses Res. – 1964. – 3. – P. 99–124.

208. *Padeshki, P.I.* The role of birds in dissemination of Francisella tularensis: first direct molecular evidence for bird-to-human transmission / P.I. Padeshki, I.N. Ivanov, B.Popov // Epidemiol.Infect. – 2010. – 138. – P. 376–379.

209. *Şahin, İ.* Tulareminin Genel Epidemiyolojik Özellikleri. In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi. – İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009. – P. 89–93.

210. *Grunow, R.* Surveillance of tularaemia in Kosovo, 2001 to 2010 / R. Grunow, A.Kalaveshi, A. Kühn // Euro. Surveill. – 2012. – 17. – P. 202–217.

211. *Jackson, J.* Francisella tularensis subspecies holarctica, Tasmania, Australia, 2011 / J.Jackson, A.McGregor, L. Cooley et al. // Emerg Infect Dis. – 2012. – 18. – P. 1484–1486.

212. *Turhan,V.* A General Viewto Tularemia Casesin Turkey: Ontoa Pure Oropharyngeal Type Outbreak / V. Turhan, N. Ardıç, L. Şahinoğlu // AJCI. – 2007. – 1. – P. 71–77.

213. *Rydén,P.* Effectsofclimatechangeontularaemiadiseaseactivityin Sweden/ P. Rydén, A. Sjöstedt, A. Johansson // Glob.Health.Action. – 2009. – 2. – P. 1–7.

214. *Супотницкий, М.В.* Очерки истории чумы. В 2 кн. Кн. 1: Чума добактериологического периода / М.В. Супотницкий, Н.С. Супотницкая. – М.: Вузовская книга, 2006. – 468 с.

215. *Сунцов, В.В.* Чума: Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты) / В.В. Сунцов, Н.И. Сунцова. – М.: Изд-во КМК, 2006. – 248 с.

216. *Анисимов, П.И.* Чума: библиография отечественной литературы. 1740–1964 гг. / П.И. Анисимов, Т.И. Анисимова, З.А. Конева. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1968. – 420 с.

217. *Жуков-Вережников, Н.Н.* Диагноз чумы и холеры. – М., 1944. – 142 с.

218. *Супотницкий М.В.* Очерки истории чумы. В 2 кн. Кн. 2: Чума бактериологического периода / М.В. Супотницкий, Н.С. Супотницкая. – М.: Вузовская книга, 2006. – 696 с.

219. *Даниэл, М.* Тайные тропы носителей смерти: пер. с чеш. / Под ред. Б.Л. Черкасского. – М.: Прогресс, 1990. – 416 с.

220. *Михель, Д.В.* Чума и эпидемиологическая революция в России, 1897–1914 // Вестник Евразии. – 2008. – № 3. – С. 142–164.

221. *Платонов, М.Е.* Молекулярное типирование Yersinia pestis / М.Е. Платонов, В.В. Евсеева, С.В. Дентовская // Молекулярная генетика. – 2013. – (2). – С. 3–12.

222. *Михель, Д.В.* Дуновения чумы. – СПб.: Нева, 2010. – № 7. – С. 230–245.

223. *Dey, S.* Diagnosis of leptospirosis by recombinant antigen based single serum dilution ELISA / S. Dey, C.M. Mohan, P. Ramadass // Indian.J.Med.Res. – 2008. – 128(2). – P. 172–177.

224. *Shivaji, S.* Identification of Yersinia pestis as the causative organism of plague in India as determined by 16S rDNA sequencing and RAPD-based genomic fingerprinting / S. Shivaji, N.V. Bhanu, l.R.K. Aggarwa // FEMS Microbiol. Lett. – 2000. – 189. – P. 247–252.

225. *Boisier, P.* Epidemiologic features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar / P. Boisier, L. Rahalison, M. Rasolomaharo et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – 8. – P. 311–316.

226. *BinSaeed, A.A.* Plagu ef romea ting raw camelliver / A.A. BinSaeed, N.A. Al-Hamdan, RE. Fontaine // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – 11. – P. 1456–1457.

227. *Слудский, А.А.* Гиссарский природный очаг чумы Саратовский государственный университет / А.А. Слудский, К.И. Дерлятко, Э.Н. Головко и др. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 2003. – 248 с.

228. *Тарасов, П.П.* Факторы укоренения чумы среди сурков. – Алма-Ата; Фрунзе: Тип. ЦИНТИ, 1961. – С. 7–17.

229. *Кучерук, В.В.* Опыт анализа причин, определяющих распространение природных очагов чумы во внетропической Евразии. – М.: Филиал Географического общества СССР, 1965. – 325 с.

230. *Домарадский И.В.* Не является ли чума «Протонозом»? (О роли Protozoa в эпизоотологии чумы) // Мед.паразитол. и паразит. болезни. – 1999. – № 2. – С. 10–13.

231. *Анисимов, А.П.* Факторы Yersinia pestis, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов // Молекулярная генетика. – 2002. – № 3. – С. 3–23.

232. *Anisimov, A.P.* Treatment of plague: promising alternatives to antibiotic / A.P. Anisimov, K.K. Amoako // J. Med. Microbiol. – 2006. – 55(Pt 11). – P. 1461–1475.

233. *Туманский, В.М.* Микробиология чумы: Микробиологические основы диагностики чумы. Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Медгиз, 1958. – 268 с.

234. *Li, Y.* Genotyping and phylogenetic analysis of Yersinia pestis by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci / Y. Li, Y. Cui, Y. Hauck // PLoS One. – 2009. – 4(6). – P. 60–69.

235. *Chanteau, S.* Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague / S. Chanteau, L. Rahalison, L. Ralafiarisoa et al. // Lancet. – 2003. – 361 – P. 211–216.

236. *Loiez, C.* Detection of Yersinia pestis in sputum by real-time PCR / C. Loiez, S. Herwegh, F. Wallet // J. Clin. Microbiol. – 2003. – 41. – P. 4873–4875.

237. *Koehler, T.M.* Regulation of the Bacillus anthracis protective antigen gene: CO2 and a trans-acting element activate transcription from one of two promoters / T.M. Koehler, Z. Dai, M. Kaufman-Yarbray // J. Bacteriol. – 1994. – 176. – P. 586–595.

238. *Mock, M.* Anthrax / M. Mock, A.Fouet // Annu.Rev.Microbiol. – 2001. – 55. – P. 647–671.

239. *Ezzell, J.W.* The capsule of bacillus anthracis, a review // J. Appl. Microbiol. – 1999. – 87. – P. 250–253.

240. *Mock, M.* Anthrax toxins and thehost: astory of intimacy / M. Mock, T. Mignot // Cell. Microbiol. – 2003. – 5. – S. 15–23.

241. *Dragon, D.C.* The ecology of anthrax spores: tough but not invincible / D.C. Dragon, R.P. Rennie // Can. Vet. J. – 1995. – 36. – P. 295–301.

242. *Dutz, W.* Anthrax / W. Dutz, E. Kohout-Dutz // Int. J. Dermatol. – 1981. – 20. – P. 203–206.

243. *Soufiane, B.* Discrimination among Bacillus thuringiensis H serotypes, serovars and strains based on 16S rRNA, gyrB and aroE gene sequence analyses / B. Soufiane, J.C. Côté // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2009. – 9. – P. 33–45.

244. *Hinton, M.H.* Infections and intoxications associated with animal feed and forage which may present a hazard to human health // Vet. J. – 2000. – 159. – P. 124–138.

245. *Hoffmaster, A.R.* Characterization of Bacillus cereus isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to Bacillus anthracis and harbor B. anthracis virulence genes / A.R. Hoffmaster, K.K. Hill, J.E. Gee et al. // J. Clin. Microbiol. – 2006. – 44. – P. 3352–3360.

246. *Hoffmaster, A.R.* Identification of anthrax toxin genes in a Bacillus cereus associated with an illness resembling inhalation anthrax / A.R. Hoffmaster, J. Ravel, D.A. Rasko et al. // Proc. Nat.l. Acad. Sci. USA. – 2004. – 101. – P. 8449–8454.

247. *Santelli, E.* Crystal structure of a complex between anthrax toxin and its host cell receptor / E. Santelli, L.A. Bankston, S.H. Leppla // Nature. – 2004. – 430. – P. 905–908.

248. *Jernigan, J.A.* Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States/J.A. Jernigan, D.S. Stephens, D.A. Ashford et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – 7. – P. 933–944.

249. *Черкасский, Б.Л.* Сибирская язва диких животных и проблема природной очаговости этой инфекции / Б.Л. Черкасский, М.Я. Лаврова. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1969. – Т. 74. Вып. 5. – С. 5–19.

250. *Бургасов П.Н.* Сибирская язва. – М.: Медицина, 1970. – 128 с.

251. *Moir, A.* The genetics of bacterial spore germination // Annu Rev. Microbiol. – 1990. – 44. – P. 531–553.

252. *Nicholson, W.L.* Sporulation, germination and outgrowth / W.L. Nicholson, P. Setlow // Molecular Biology Methods for Bacillus. Farmingtion: Wiley. – 1990. – P. 391–450.

253. *Goossens, P.L.* Animal models of human anthrax: the Quest for the Holy Grail // MolAspectsMed. – 2009. – 30. – P. 467–480.

254. *Price, E.P.* Molecular epidemiologic investigation of an anthrax outbreak among heroin users, Europe / E.P. Price, Seymour, M.L., D.S. Sarovich et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2012. – 18. – P. 1307–1313.

255. *Hicks, C.W., Sweeney D.A., Cui X.* An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users /

C.W. Hicks, D.A. Sweeney. X. Cui // Intensive Care. Med. – 2012. – 38. – P. 1092–1104.

256. *Knudson, G.B.* Mechanical transmission of Bacillus anthracis by stable flies (Stomoxys calcitrans) and mosquitoes (Aedes aegypti and Aedes taeniorhynchus) // Infect. Immun. – 1987. – 55. – P. 1859–1861.

257. *Guidi-Rontani, C.* Germination of Bacillus anthracis spores with in alveolar macrophages / C. Guidi-Rontani, M. Weber-Levy, E. Labruyère // Mol. Microbiol. – 1999 – 31. – P. 9–17.

258. *Hinton, M.H.* Infections and intoxications associated with animal feed and forage which may present a hazard to human health // Vet. J. – 2000. – 159. – P. 124–138.

259. *Abramova, F.A.* Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979 / F.A. Abramova, L.M. Grinberg, O.V. Yampolskaya // Proc. Nat.l. Acad. Sci. USA. – 1993. – 90. – P. 2291–2294.

260. *Bhatanagar, R.* The Anthrax Vaccine: Isitsafe? Doesitwork? // Crit. Rev. Microbiology. – 2001. – 27. – P. 167–200.

261. *Turner, A.J.* Experiences with vaccination and epidemiological investigations on an anthrax outbreak in Australia in 1997 / A.J. Turne, J.W. Galvin, R.J. Rubira // J. Appl. Microbiol. – 1999. – 87. – P. 294–297.

262. *Plotkin, S.A.* An epidemic of inhalation anthrax, the first in the twentieth century: I. Clinical features. 1960 / S.A. Plotkin, P.S. Brachman, M.Utell // Am. J. Med. – 2002. – 112. – P. 4–12.

263. *Schmid, G.* Anthraxin Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and rolein bioterrorism // Clin. Microbiol. Infect. – 2002 – 8. – P. 479–488.

264. *Cinquetti, G.*Three related cases of cutaneous anthrax in France: clinical and laboratory aspects / G. Cinquetti, F. Banal, A.L. Dupuy et al. // Medicine (Baltimore). – 2009. – 88. – P. 371–375.

265. *Sirisanthana, T.P.* Four persons die of suspected anthrax in Orissa. The Times of India [updated.Washington, DC: – US Government Printing Office, 2008. – S. 14–17.

266. *Siddiqui, M.A.* Recent outbreak of cutaneous anthrax in Bangladesh: clinico-demographic profile and treatment outcome of cases attended at Rajshahi Medical College Hospital / M.A.Siddiqui, M.A. Khan, S.S. Ahmed // BMCResNotes. – 2012. – 5. – P. 464–473.

267. *Черкасский Б.Л.* Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. – М.: Интерсэн, 2002. – 384 с.

268. *Ramasamy, S.* Principles of antidote pharmacology: an update on prophylaxis, post-exposure treatment recommendations and research initiatives

for biological agents / S. Ramasamy, C.Q. Liu, H.Tran et al. // Br. J. Pharmacol. – 2010. – 161(4). – P. 721–748.

269. *Courtney, B.* Healthcare coalitions: the new foundation for national healthcare preparedness and response for catastrophic health emergencies / B. Courtney, E. Toner, R. Waldhorn et al. // Biosecur Bioterror. – 2009. – 7(2). – P. 153–163.

270. *Cohen, J.* Biodefense: 10 years after. Reinventing Project Bio Shield // Science. – 2011. – 333(6047). – 1216–1218.

271. *Pottage, T.* Responding to biological incidents – what are the current issues in remediation of the contaminated environment? / T. Pottage, E. Goode, S. Wyke // Environ Int. – 2014. – 72. – P. 133–139.

272. Сибирская язва: актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты / Руководство для врачей: (К 80-летию ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России») // под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кожухова. – М.: Медицина, 2010. – 424 с.

273. *Schofield, D.A.* Bacillus anthracis diagnostic detection and rapid antibiotic susceptibility determination using 'bioluminescent' reporter phage / D.A. Schofield, N.J. Sharp, J. M. Vandamm // J.Microbiol. Methods. – 2013. – 95. – P. 156–161.

274. *Карташевский, Г.А.* Самая страшная болезнь (бешенство) (для крестьян). – М.: Новая Москва, 1926. – С. 1–36.

275. Бешенство: (этиология, патогенез, и профилактика) / ред. П.Н. Косякова, Р.М. Шен. – М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1958. – 218 с.

276. *Clifton, Rd.* Rabies. Other Wild Animals: Terrestrial carnivores: raccoons, skunks and foxes / Rd. Clifton, G.A. Atlanta. – USA: Centers for Disease Control and Prevention., 2012. – P. 1600.

277. Albertini, A.A. Rabies virus ranscription and replication / A.A. Albertini, R.W. Ruigrok, D. Blondel // Adv. Virus.Res. – 2011. – 79. – P. 1–22.

278. *Cox, J.H.* Rabies virus glycoprotein. II. Biological and serological characterization / J.H. Cox., B. Dietzschold, L.G. Schneider // Infect. Immunity. – 1977. – 16. – P. 754–759.

279. *Faber, M.* Over expression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response / M. Faber, R. Pulmanausahakul S.S. Hodawadekar // J. Virol. – 2002. – 76. – P. 3374–3381.

280. *Wiktor, T.J.* Antigenic properties of rabies virus components / T.J. Wiktor, E. Gyorgy, D. Schlumberger // J. Immunol. – 1973. – 110. – P. 269–276.

281. *Zhu, J.H.* Immunogenicity and relative attenuation of different vaccinia-rabies virus recombinants / J.H. Zhu, J. Wang, B. Cai et al. // Arch. Virol. – 1996. – 141. – P. 1055–1065.

282. *Шувалова Е.П.* Инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2001. – С. 70–88.

283. *Alan, C.* Rabies. – Academic Press, 2007. – 660 p.

284. *Carson, M.J.* CN Simmune privilege: Hidingin plain sight / M.J. Carson, J.M. Doose, B. Melchior // Immunol. Rev. – 2006. – 213. – P. 48–65.

285. *Lewis P.* Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures / P. Lewis, Y. Fu, Fu Y., T.L. Lentz // Muscle Nerve. – 2000. – 23. – P. 720–730.

286. *Hemachudha, T.* Humanrabies: Neuropathogenesis, diagnosis, andmanagement / T. Hemachudha, G. Ugolini, S.-Wacharapluesadee // Lancet Neurol. – 2013. – 12. – P. 498–513.

287. *Charlton, K.M.* The long incubation period in rabies: Delayed progression of infection in muscle at the site of exposure / K.M. Charlton, S. Nadin-Davis, G.A. Casey // Acta Neuropathol. – 1997. – 94. – P. 73–77.

288. *Yamaoka, S.* Involvement of the rabies virus phosphoprotein gene in neuroinvasiveness / S. Yamaoka, N., Ito, S. Ohka et al. // J. Virol. – 2013. – 87. – P. 12327–12338;

289. *Charlton, K.M.* Experimental rabies in skunks: Persistence of virus in denervated muscle at the inoculation site // Can. J. Comp. Med. – 1981. – 45. – 357–362.

290. *Lafon, M.* Modulation of the immune response in the nervous system by rabies virus // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2005. – 289. – P. 239–258.

291. *Lentz, T.L.* The acetylcholine receptor as a cellular receptor for rabies virus / T.L. Lentz, T.G. Burrage, A.L. Smith // Yale J. Biol. Med. – 1983. – 56. – P. 315–322.

292. *Lafon, M.* Evasive Strategies in Rabies Virus Infection. – Oxford, UK, 2011. – S. 34–45.

293. *Даниэл, М.* Тайные тропы носителей смерти. – М.: Прогресс, 1990. – 234 с.

294. *Tolle, M.A.* Mosquito-borne diseases // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. – 2009. – 39 (4). – P. 97–140.

295. *Smithburn, K.C.* Yellow fever vaccination / K.C. Smithburn, C. Durieux, R. Koerber et al. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1956. – 304 p.

296. *Monath, T.P.* Yellow fever [Chapter 34]. – Saunders, 1999. – P. 815–879.

297. *Barrett, A.D.* Yellow fever vaccines. – Biologicals, 1997. – 25. – P. 17–25.

298. *Lindenbach, B.D.* Flaviviridae: the viruses and their replication. – I. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 991 p.

299. *Heinz, F.X.* Flavi viruses and flavi virus vaccines / F.X. Heinz, K. Stiasny // Vaccine. – 2012. –30. – P. 4301–4306.

300. *Monath, T.P.* Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever / T.P. Monath, A.D. Barrett // Adv.Virus.Res. – 2003. – 60. – P. 343–395.

301. *Heinz F.X.* Flavi viruses and Flavi virus vaccines / F.X. Heinz, K. Stiasny // Vaccine. – 2012. – 30. – P. 4301–4306.

302. *Hudson, N.P.* The Pathology of Experimental Yellow Fever in the Macacus Rhesus: I. Gross Pathology // Am J Pathol. – 1928. – 4. – P. 395–406.

303. *Barrett, A.D.* Yellow fever: adiseas et hath asyet tobeconquered // Annu. Rev. Entomol. – 2007. – 52. – P. 209–229.

304. *Monath, T.P.* Yellow fever vaccine // Expert. Rev. Vaccines. – 2005. – 4. – P. 553–574.

305. Turell. Horizontal and vertical transmission of viruses by insect and tick vectors. – I. Boca Raton: CRC Press; 1988.

306. *Tassaneetrithep, B.* DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells / B. Tassaneetrithep, T.H. Burgess, A.Granelli-Piperno et al. // J. Exp Med. – 2003. – 197. – P. 823–829.

307. *Marovich, M.* Human dendritic cells as targets of dengue virus infection / M. Marovich, G. Grouard-Vogel, M. Louder et al. // J. Investig Dermatol Symp. Proc. – 2001. – 6. – P. 219–224.

308. *Barba-Spaeth, G.* Live attenuated yellow fever 17D infects human DCs and allows for presentation of endogenous and recombinant T cell epitopes / G. Barba-Spaeth, R.S. Longman, M.L. Albert // J. Exp. Med. – 2005. – 202. – P. 1179–1184.

309. *Berry, GP KS.* Yellow fever accidentally contracted in the laboratory. A study of seven cases // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1931. – P. 11–23.

310. *Monath, T.P.* Treatment of yellow fever // Antiviral Res. – 2008. – 78. – P. 116–124.

311. *Dennis, L.H.* The original haemorrhagic fever: yellow fever / L.H. Dennis, B.E. Reisberg, J. Crosbie // Br. J. Haematol. – 1969. – 17. – P. 455–462.

312. *Ecker, M.* Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia/M. Ecker, S.L. Allison, T. Meixner // J. Gen.Virol. – 1999. – 80 (Pt 1). – P. 179–185.

313. *Suss, J.* Tick-borne encephalitis in Europe and bey ond – the epidemiological situationas of 2007 // Euro. Surveill. – 2008. – 13. – P. 18–91.

314. *Randolph, S.E.* Human activities predominate in determining changing incidence of tick-borne encephalitis in Europe // Euro. Surveill. – 2010. – 15. – P. 24–31.

315. *Dobler, G.* Epidemiology and distribution of tick-borneen cephalitis / G. Dobler, D. Gniel, R.P. Petermann // Wien Med Wochenschr. – 2012. – 162. – P. 230–238.

316. *Kovalev, S.Y.* Origin and distribution of tick-borne encephalitis virus strains of the Siberian subtype in the Middle Urals, the north-west of Russia and the Baltic countries / S.Y. Kovalev, D.N. Chernykh, V.S. Kokorev // J. Gen. Virol. – 2009. – 90. – P. 2884–2892.

317. *Růžek, D.* Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications // Travel. Med. Infect. Dis. – 2010. – 8. – P. 223–232.

318. *Mandl, C.W.* Steps of the tick-borne encephalitis virus replication cycle that affect neuropathogenesis // VirusRes. – 2005. – 111. – 161–174.

319. *McMinn, P.C.* The molecular basis of virulence of the encephalitogenic Flavi viruses // J. Gen. Virol. – 1997. – 78(Pt 11). – P. 2711–2722.

320. *Gelpi, E.* In flammatory responsein humantick-borne encephalitis: analysis of post mortem braintissue / E. Gelpi, M.Preusser, U. Laggner // J. Neurovirol. – 2006. – 12. – P. 322–327.

321. *Медуницын, Н.В.* Вакцинология. – 2-е изд. – М., 2004. – С. 242.

322. *Herzig, R.* An uncommon severe clinical course of European tick-borne encephalitis // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. – 2002. – 146(2). – S. 63–67.

323. *Süss, J.* Tick-borneencephalitis 2010: epidemiology, riskareas, and virus strains in EuropeandAsia-anoverview // Ticks Tick Borne Dis. – 2011. – 2. – P. 2–15.

324. *Dobler, G.* Zoo notictick-borne flavi viruses // Vet.Microbiol. – 2010. –140. – P. 221–228.

325. *Donoso Mantke O., Escadafal C.* Working Group For Tick-Borne Encephalitis Virus C. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009 / O. Donoso Mantke, C.Escadafal // Euro.Surveill. – 2011. – 16. – P. 19–27.

326. Institute of Public Healt hof the Republic of Slovenia. Epidemiological surveillance of infectious diseases in Slovenia in year 2013. – Tick-borne encephalitis., 2014. – P. 57–59.

327. *Смородинцев, А.А.* Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика. – Л.: Медицина, 1986. – 232 с.

328. *Ящук, Н.Д.* Инфекционные болезни / Н.Д. Ящук, Ю.Я. Венгеров. – М.: Медицина, 2003. – С. 184–193.

329. *Пеньевская, Н.А.* Этиотропные препараты для экстренной профилактики клещевого энцефалита: перспективные разработки и проблемы эпидемиологической оценки эффективности // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 1 (50). – С. 39–45.

330. *Avsic-Zupanc, T.* Laboratory acquired tick-borne meningoencephalitis: characterisation of virus strains / T. Avsic-Zupanc, M. Poljak, M. Maticic // Clin. Diagn. Virol. – 1995. – 4. – P. 51–59.

331. *Lindquist, L.* Tick-borne encephalitis // Lancet. – 2008. – 371. – P. 1861–1871.

332. *Lesnicar G., Poljak M., Seme K.* Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000 / G. Lesnicar, M. Poljak, K. Seme // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – 22. – P. 612–617.

333. *Mickiene, A.* Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis / A. Mickiene, A. Laiskonis, G. Günther // Clin. Infect. Dis. – 2002. – 35. – P. 650–658.

334. *Arnez, M.* Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2009. – 7. – P. 251–1260.

335. *Kaiser, R.* Tick-borne encephalitis // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2008. – 22. – P. 561–575.

336. *Lotric-Furlan, S.* An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE) – a rare clinical manifestation of infection with TBE virus / S. Lotric-Furlan, T. Avsic-Zupanc, F. Strle // Wien. Klin. Wochen schr. – 2002. – 114. – P. 627–629.

337. *Misić-Majerus, L.* An abortive type of tick-borne meningo encephalitis / L. Misić-Majerus, N. Bujić, V. Madarić // Acta. Med. Croatica. – 2003. – 57. – P. 111–116.

338. *Meyer, P.M.* Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs – a case series / P.M. Meyer, H. Zimmermann, P. Goetschel // Eur. J. Pediatr. – 2010. – 169. – P. 767–769.

339. *Lindquist, L.* Tick-borne encephalitis // Lancet. – 2008. – 371. – P. 1861–1871.

340. *Poponnikova, T.V.* The clinical picture of chronic tick-borne encephalitis in children // Int. J. Med. Microbiol. – 2008. – 298. – Suppl 1. – S. 351–355.

341. *Ludolfs, D.* Highly specific detection of antibodies to tick-borne encephalitis (TBE) virus in humans using a domain III antigen and a sensitive immune complex (IC) ELISA / D. Ludolfs, M. Reinholz, H. Schmitz // J. Clin. Virol. – 2009. – 45. – P. 125–128.

Глава 3

ВОЗБУДИТЕЛИ ОПАСНЫХ И ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕРРОРИЗМА

3.1. Историческая справка о бактериологическом (биологическом) оружии

Для эффективной и направленной разработки и применения современных средств противоэпидемического обеспечения населения большое значение имеет знание истории вопроса о подготовке к бактериологической (биологической) войне и основных теоретических положений, подтверждающих ее возможность и реальность при определенных условиях и проведения диверсионно-террористических актов с применением биологических поражающих агентов.

Идея биологической (бактериологической) войны возникла в результате многочисленных наблюдений за опустошающими последствиями пандемий и эпидемий. В сознании людей многих поколений на протяжении веков понятия «эпидемия», «мор» ассоциировались всегда с его неизбежным спутником – войной. Поэтому сама природа создала естественный прототип современной бактериологической войны.

В литературе имеется много сообщений о попытках применения в прошлом заразных болезней для достижения военных успехов, однако достоверность их в ряде случаев сомнительна. В то же время создание бактериологического оружия (БО) в современном его понимании относится лишь к XX в., когда преднамеренное распространение инфекционных болезней имело место в Первую и Вторую мировые войны.

Первые попытки умышленного применения заразного материала (патогенных микроорганизмов) были сделаны еще в глубокой

древности, о чем косвенно можно судить по греческому эпосу, в частности, «Илиаде» Гомера, где есть строки: «…Аполлон во гневе спустился с Олимпа и стал метать в афинян зараженные стрелы и тем погубил последних».

Использование возбудителя чумы в качестве БО имеет глубокие исторические корни. В частности, анализ событий в древнем Китае и средневековой Европе показал факты применения трупов зараженных животных (лошадей и коров) и человеческих тел гуннами, турками и монголами для заражения источников воды и систем водоснабжения.

Имеются описания многочисленных фактов искусственного распространения заразных болезней в военных целях [1, 2]. Есть указания, что жители Средней Азии, стремясь задержать продвижение войск Александра Македонского, преднамеренно забрасывали колодцы трупами павших животных. Применение микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности в качестве БО отправляет нас в XIV в. во времена татаро-монгольского нашествия на Крымские города Кафа и Феодосия, а также боевых действий в районе Форт-Пита в русле реки Валлео. В первом случае в качестве поражающего фактора использовали возбудителя чумы, а во втором – натуральной оспы [3, 4].

Еще ранее римские армии применяли этот способ забрасывания зараженных трупов в осажденные города, вызывая тем самым серьезные эпидемии, принуждающие защитников городов к быстрой капитуляции. При покорении Америки испанский конквистадор Писсарро уничтожил с помощью распространения черной оспы через зараженные одеяла около 3 млн индейцев. Имелись и другие случаи заражения войск противника ООИ через одежду, постельные принадлежности и другие предметы обихода.

В XVI в. уже имелись конкретные рекомендации по методам и способам распространения заразных болезней в войсках противника. Подобные сведения содержатся в книге «Метод сражения», составленной литовским автором Зиминовичем в 1850 г. и имеющей указания о том, как изготовлять бомбы, снаряженные различного рода зараженными органическими отбросами [2].

Анализ доступных информационных материалов свидетельствует о том, что использование биопатогенов в качестве агентов биотерроризма или биологических поражающих агентов имеет достаточно длительную историю. Первые сведения об использовании биологических агентов в террористических целях датируются 600 г.

н.э., когда вода в г. Кирха была заражена клетками Helleborus, активными компонентами которых являлись протоанемонин, стероидные сапонины и буфадиенолиды. В последующие годы в качестве биотеррористических агентов использовали возбудителей чумы (Польша, 1650; Эстония, 1710) и натуральной оспы (Индия, 1763) [6].

Однако широкие научные исследования в области биологической (бактериологической) войны начались в период Первой мировой войны 1914–1918 гг. Наиболее интенсивно такие работы развернулись в Кайзеровской Германии. В результате научных разработок были предприняты попытки практического использования БПА. Так, имели место факты диверсионного применения против русской армии холерных вибрионов путем заражения питьевой воды колодцах. Была сделана попытка диверсионного применения культуры чумных микробов для заражения водопроводной воды в г. Петрограде в 1915 г. Немецкое военное командование намеревалось вызывать эпидемии среди войск и населения с помощью зараженных пищевых продуктов, сбрасываемых с самолетов. В это время интенсивно разрабатывались средства поражения животных, особенно лошадей и мулов (сап, сибирская язва) [6].

Доктор Гельмут Клотц (Helmut Klotz, 1937) в своей книге «Новая германская война» отмечал, что в 1918 г. немцы готовили широкую бактериологическую атаку против войск союзников на Западном фронте, последствия которой были бы неисчислимы. Подписание мирного договора 10 ноября 1918 г. сорвало эти планы [2].

Несмотря на Женевский протокол 1925 г. о запрещении применения на войне удушливых, ядовитых газов и бактериологических средств ряд реакционных кругов капиталистических стран в 30-х гг. прошлого столетия вынашивали идею подготовки бактериологической войны в широких масштабах. Так, Военное Министерство Германии проводило тайные эксперименты по возможности заражения населения Парижа и Лондона путем распространения возбудителей ООИ в вентиляционных системах метрополитена [2, 3].

В 30-х гг. прошлого столетия в Европе развернулись масштабные программы по созданию БО. В результате были разработаны основные способы и технические средства для ведения бактериологической войны:

– стрельба артиллерийскими бактериальными снарядами;

– сбрасывание авиационных бактериальных бомб;

– метание с самолета стеклянных ампул (5–20 г) и «беби-бомб» (до 250 г);

– комбинированное сбрасывание осколочных бомб и ампул с бактериальными средствами в сочетании с распылением микробного тумана;

– распыление микробной взвеси, создание бактериального тумана в воздухе, выпуск так называемых «микробных облаков» и «микробных капелек» с помощью специальных выливных авиационных приборов (ВАП);

– комбинированное применение отравляющих веществ и возбудителей инфекционных болезней;

– сбрасывание на парашютах зараженных животных;

– выпуск с самолетов зараженных насекомых;

– заражение водоисточников и пищевых продуктов на оставляемой территории;

– наземный выпуск зараженных животных: грызунов, зараженных туляремией, бруцеллезом и собак, зараженных бешенством;

– диверсионные способы применения БО с целью уничтожения сельскохозяйственных животных [1, 7, 8].

Подготовка к ведению бактериологической войны в Германии особенно активизировалась с приходом к власти А. Гитлера. «Нация, заявил этот маньяк, может употреблять любое оружие, даже бактериологическое. Мы будем подрывать физическое здоровье наших врагов так же, как мы будем ломать их моральную сопротивляемость». С целью разработки БПА в фашистской Германии крупнейший в стране микробиологический институт имени Р. Коха был передан в полное подчинение Военному Министерству и, кроме этого, была создана специальная лаборатория (в пригороде Берлина) по изучению вопросов распространения возбудителей заразных болезней.

В период Второй мировой войны немецкие фашисты неоднократно предпринимали попытки искусственного распространения эпидемических заболеваний среди войск противника и населения, особенно на советском фронте. Немецкие военные специалисты проводили широкие экспериментальные и полевые испытания БПА и уже в 1943 г. имели конкретные разработанные рекомендации по применению против людей возбудителей чумы, холеры, тифа и ботулинического токсина. Одновременно были разработаны рецептуры, включающие возбудителей особо опасных инфекций (ООИ) против

животных (сап, ящур, чума крупного рогатого скота и птиц), а также с использованием вредителей растений (паразитов пшеницы, кукурузы и картофеля). Были экспериментально изучены и проверены практикой стратегические и тактические зоны возможного рассеивания жидких и твердых биологических средств с помощью авиационных бомб.

Немецкое командование неоднократно совершало бактериологические диверсии против советских войск и населения. Особенно широко использовались больные сыпным тифом, завшивленные заключенные и прочие приемы эпидемиологических диверсий. В некоторых районах СССР были разоблачены и обезврежены группы и отдельные агенты немецкой разведки, направленные в тыл Красной Армии для совершения бактериологических диверсий [2].

Интенсивную разработку БПА осуществляла основной союзник Германии – империалистическая Япония. Для изучения вопросов ведения бактериологической войны и производства боевых рецептур в составе Квантунской армии вначале был создан отряд «Того», а затем два крупных научно-исследовательских учреждения (Иппоэпизоотическое управление и Управление по водоснабжению и профилактике), впоследствии зашифрованных под названием отрядов № 100 (г. Мегатон) и № 731 (станция Пинфань). Позднее в 1934 г. были сформированы еще 2 отряда – «Нами-8604» и «Эй-1644». Ими был разработан штамм возбудителя чумы, в 60 раз превосходящий по вирулентности природный образец возбудителя чумы, по утверждению разработчиков – своего рода абсолютно эффективное оружие массового поражения с естественным природным распространением. Известно, что институт в Пинфане (отряд № 731) ежемесячно мог производить до 300 кг концентрированной суспензии возбудителя чумы, до 600 кг возбудителя сибирской язвы и около 1 тыс. кг холерного вибриона. В инсектариях отряда за один цикл могло быть выращено 45 кг блох – специфических переносчиков чумного микроба (в 1 кг массы содержалось до 3 млн блох). Кроме основной базы, отряд № 731 имел еще 4 филиала для производства патогенной бактериальной массы и заражения чумой блох. Эти филиалы располагались вдоль границы с СССР (города Суньу и Хайлар, станции Хайлин и Линькоу). Кроме этого, отряд располагал своим полигоном, экспериментальной тюрьмой на 200 камер и специальным авиационным подразделением для полевых испытаний.

При разработке БО отряд № 731, действовавший в Китае, Корее и Маньчжурии, производил заражение мирных жителей и пленных для дальнейших медицинских исследований и экспериментов, изучения перспектив применения биологических средств как оружия массового поражения. Проводя чудовищные исследования, за время функционирования отряда № 731 было уничтожено около 3 тыс. человек.

В период Второй мировой войны японцы 5 раз применяли БПА в Монголии, Юго-Восточном и Центральном Китае. Они заражали открытые водоемы возбудителями острых кишечных инфекций, рассеивали зараженных чумой блох, при отступлении оставляли запасы зараженного (инфицированного) продовольствия, а также военнопленных, страдающих заразными болезнями. В стратегических планах Квантунской армии после нападения на СССР были разработаны планы применения БО против населения советских городов – Хабаровска, Уссурийска, Благовещенска и Читы [9].

В этот период бактериологические центры Японии, руководимые профессором Исии Сиро – крупнейшим теоретиком и идеологом бактериологической (биологической) войны, не только отработали технологию массового производства БПА, быстрого разведения крыс и блох, но и тактику применения БО. Они создали специальные боеприпасы – для транспортировки бактерий или зараженных блох (фарфоровая и керамическая бомбы Исии Сиро, разбивающийся контейнер «яичная скорлупа» и др.). В керамических бомбах были учтены особенности применения живых организмов – блох, и необходимость поддержания их активности и жизнеспособности в условиях сброса, для чего создавались специальные условия жизнеобеспечения (в частности, закачивался кислород).

Были разработаны и испытаны аэрозольные аппараты для распыления жидкой микробной массы во время полета самолета, метательные снаряды для забрасывания зараженных животных и переносчиков в тыл противника и др. Для сбрасывания и распространения инфицированных носителей были разработаны различные авиабомбы и снаряды, к примеру, бомбы для заражения поверхности земли, бомбы с распылением аэрозоля и снаряды осколочного действия, поражающие ткани человека.

Были отработаны методы «бактериологических диверсий» с помощью обученных агентов в тылу противника. Для их оснащения

японцы разработали специально замаскированные бактериологические боеприпасы малого размера – пистолеты-распылители, тросточки, автоматические ручки с зараженными чернилами и другие устройства. В качестве БПА японские ученые изучили возбудителей чумы, сибирской язвы, столбняка, газовой гангрены, холеры, дизентерии, брюшного и сыпного тифов и паратифов, сальмонеллезных инфекций. Помимо этого, в эти же годы в Шотландии производили бомбы, начиненные спорами сибиреязвенного микроба (1941–1942 гг.) [9].

Накопленный опыт, японскую доктрину введения бактериологической (биологической) войны и результаты исследований японских специалистов в области создания БО в последующем использовали США при ведении боевых действий в Корее, Северо-Восточном Китае и Вьетнаме. Американцы в основном применяли тактику сбрасывания контейнеров, в том числе с парашютами, или распыления БПА с самолетов. Специальная международная комиссия, которая расследовала 37 фактов применения американцами БПА, подтвердила наличие эпидемических вспышек чумы, легочной сибирской язвы, холеры брюшного тифа и энцефалита среди войск и населения. К сожалению, информации о санитарных и безвозвратных потерях, обусловленных бактериологическим нападением американцев, комиссией не было опубликовано [2].

В конце XX в. использование биологических агентов в террористических целях также имело место. Так, подобная информация касается применением сектой Rajneeshi сальмонелл в 1984 г. в США [10, 12], а также организацией Aum Shinrikyo ботулотоксинов и спор сибирской язвы в 1990–1995 гг. [11, 13]. После террористических атак 11 сентября 2001 г. в США в качестве биотеррористической атаки использовали споры сибирской язвы, которыми были заражены письма и другая почтовая корреспонденция в США [14, 15].

В настоящее время концепция использования БПА как с террористической целью, так и в ходе военных конфликтов несколько изменилась, что обусловлено созданием правительствами различных стран стратегии предупреждения и отражения биологических атак. В связи с этим происходит интенсификация исследований, касающихся разработки эффективных индивидуальных средств защиты, технологий быстрого выявления биологических агентов, а также лекарственных средств, направленных на предупреждение и лечение

таких поражений. При этом основное внимание уделяется биологическим агентам, способным вызвать массовую заболеваемость и смертность среди пораженных. По мнению специалистов в области БО и защиты от него спектр исследований в данной области должен охватывать следующий перечень агентов и вызываемых ими поражений: сибирская язва, ботулизм, холера, энцефалиты, мелиоидоз, чума, лихорадка Ку, рицин, натуральная оспа. При этом вследствие высокой вирулентности и контагиозности приоритет отдается разработкам применительно к чуме и натуральной оспе, а по быстроте действия биопатогена – токсинам биологического происхождения – ботулотоксинам и рицину [16, 17, 18, 19].

Опасность определенных микроорганизмов бактериальной и вирусной природы, а также продуктов их жизнедеятельности для человека не вызывает сомнения и заметно возросла в последнее время в результате высокой вероятности их применения в ходе военных действий различной интенсивности и широты, а также в качестве потенциальных агентов биотерроризма [20].

Следствием такого применения микроорганизмов могут быть массовые заболевания среди пораженных нередко с летальным исходом, резкое ухудшение социально-экономической ситуации в регионе их применения, вплоть до паники среди местного населения, способной парализовать нормальный ритм жизни.

3.2. Современное состояние разработки биологических средств оружия массового поражения

Биологическое (бактериологическое) оружие (БО) – оружие массового поражения (ОМП) людей, животных и растений, действие которого основано на использовании болезнетворных свойств микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. К категории БПА причислены также токсины бактериальной природы – ботулинический, стафилококковый и др., а также растительного (рицин и др.) и животного (сакситоксины и др.) происхождения.

В последние годы XX в. во взглядах на БО произошло смещение акцентов с позиций традиционных представлений о боевом использовании этого оружия, и все чаще стали высказываться предполо-

жения о более вероятном применении его основных компонентов – БПА в диверсионно-террористических целях [1, 7, 8].

Высокая вероятность применения БПА в вооруженных конфликтах и диверсионно-террористическом применении обусловлена следующими причинами:

– относительно небольшими затратами на создание и подготовку БПА к применению (не требуют использования дорогостоящих технологий, а необходимое для производства БПА оборудование и сырье свободно продается на мировом рынке);

– скрытностью подготовки, возможностью внезапного и скрытого применения и трудностью установления момента применения, длительностью индикации и идентификации использованного БПА и сложностью диагностики возникших заболеваний;

– чрезвычайно малыми (для отдельных БПА – единичные микробные клетки) инфицирующими дозами;

– невозможностью органолептического распознавания факта контакта БПА с организмом и отсроченностью действия за счет скрытого (инкубационного) периода, измеряемого временем от момента заражения до появления первых симптомов заболевания;

– достаточно высокой поражающей эффективностью и длительным последействием, особенно на фоне слабой защищенности атакуемой стороны и использования возбудителей контагиозных инфекций;

– сильным психологическим эффектом, обусловленным паникой и дезорганизацией жизнедеятельности общества, неизвестностью причин массовых поражений и неясностью их прогнозов;

– возможностью использования БПА странами, не подписавшими международную «Конвенцию о нераспространении…», а также неправительственными структурами и частными лицами, когда речь идет о биологическом терроризме.

Многие опасные инфекции, исходно относившиеся к «гражданским», приобрели статус так называемых «военизированных», поскольку с высокой степенью частоты возникали среди военнослужащих, возвращавшихся к местам постоянной дислокации после участия в вооруженных конфликтах на эпидемиологически неблагополучных территориях.

К числу таких инфекций отнесены: банальный сальмонеллез, возникший среди личного состава американского воинского контингента в Индии в 2011 г. в связи с недоброкачественной пищей [21]; чесотка среди

военнослужащих подразделения охраны Соединенного Королевства в 2013 г. после военных учений в Германии [22]; диарея путешественников среди военнослужащих США в течение дислокации и выполнении гуманитарной миссии в Сальвадоре в 2011 г. [23]. Причины происходящего носили в основном алиментарный характер и были обусловлены нарушениями правил личной гигиены и недоброкачественно проведенными санитарно-гигиеническими мероприятиями. В случае с пищевыми токсикоинфекциями основная причина лежала в нарушении правил приготовления пищи для личного состава, однако полностью не исключался и факт диверсии. При передислокации для выполнения учебно-боевых и боевых задач в различных регионах актуальными для таких контингентов становятся эпидемиологически значимые для этих регионов инфекции. В качестве классического примера подобной ситуации можно привести малярию. В течение Второй мировой войны и войны во Вьетнаме 124 109 и 24 606 соответствующих случаев было зарегистрировано среди военного персонала армии США [24, 25, 26].

Особенности поражающего действия БПА и способы их применения достаточно хорошо изучены, при этом в качестве основного и наиболее эффективного рассматривается аэрозольный способ применения БПА [2, 27].

Основы ведения бактериологической войны в значительной степени были разработаны трудами французских, немецких, итальянских, английских и польских ученых еще в период между Первой и Второй мировыми войнами.

Для искусственного массового заражения войсковых контингентов и гражданского населения многие исследователи в области военной бактериологии 30-х гг. наиболее перспективной считали воздушно-капельную инфекцию путем создания микробного тумана или сбрасывания на территорию противника авиабомб или артиллерийских снарядов с жидкими культурами. В связи с этим уделялось большое внимание методикам создания бактериального аэрозоля из возбудителей воздушно-капельных (аэрогенных) инфекций в условиях инфицирования людей и животных ингаляционным (аспирационным) путем.

Наряду с этим отдельными авторами подчеркивалась привлекательность с военной точки зрения искусственного заражения объектов водоснабжения и питания путем совершения диверсионных актов или распространения на территории противника зараженных животных (грызунов, насекомых и др.).

Критериями выбора БПА для применения обычно служат продолжительность инкубационного периода, тяжесть поражения, устойчивость во внешней среде, контагиозность, отсутствие медицинских средств защиты (МСЗ). Критерии выбора зависят от особенностей БПА (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Основные критерии выбора БПА [8]

Критерии выбора БПА	Период действия	Группа БПА	Вызываемые заболевания
Продолжительность скрытого (инкубационного) периода	От нескольких минут до суток	Быстродействующие	Ботулизм
	От нескольких часов до 5 сут	Замедленного действия	Бруцеллез, сыпной тиф, натуральная оспа, Ку-лихорадка
	От 1 до 5 сут	Отсроченного действия	Чума, сибирская язва, туляремия, ВЭЛ, желтая лихорадка, мелиоидоз
Тяжесть поражения (летальность)	–	Смертельного действия	Чума, сибирская язва, желтая лихорадка, натуральная оспа, ботулизм
	–	Временно выводящие из строя	ВЭЛ, туляремия, туляремия, бруцеллез, Ку-лихорадка, мелиоидоз
Устойчивость возбудителя во внешней среде	От 1 до 3 ч	Малоустойчивые	Чума, ВЭЛ, желтая лихорадка, ботулизм
	До 24 ч	Относительно устойчивые	Мелиоидоз, бруцеллез, туляремия, сыпной тиф, натуральная оспа
	Более 24 ч	Высокоустойчивые	Сибирская язва, Ку-лихорадка
Контагиозность		Высококонтагиозные	Чума, натуральная оспа, при наличии вшивости – сыпной тиф
		Контагиозные	Сибирская язва, при наличии комаров-переносчиков ВЭЛ, желтая лихорадка
		Неконтагиозные	Туляремия, бруцеллез, Ку-лихорадка, мелиоидоз, ботулизм

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

В частности, контагиозность возбудителя определяется особенностями конкретного возбудителя инфекции, механизмами его передачи от человека к человеку и патогенезом развития инфекционного процесса. Поэтому инфекционные заболевания, имеющие аэрогенный, алиментарный или водный механизм передачи возбудителя от человека к человеку имеют определенные преимущества перед другими, поскольку обладают массовостью поражения.

Немаловажным фактором является также степень восприимчивости организма к воздействию болезнетворного фактора, в основном определяемая состоянием иммунной системы, которое существенно зависит от особенностей трудовой деятельности, в том числе характера и условий труда. К последним следует отнести специфику гигиенических условий, окружения, физических нагрузок, депривацию сна, психологический стресс. Все это отрицательно влияет на функционирование защитных сил организма и тем самым предрасполагает к повышению его восприимчивости к инфекционным агентам. Не исключено, что именно совокупность этих факторов способствует достаточно быстрому распространению инфекции в организованном коллективе и тем самым подрывает его трудоспособность и возможность выполнения профессиональных задач [28].

В качестве подтверждения сказанному можно привести данные, отражающие спектр инфекций, наиболее часто регистрируемых в организованных коллективах. К их числу следует отнести гастроэнтериты [29, 30, 31], острые респираторные инфекции (включая грипп) [32, 33, 34], конъюнктивиты вирусной этиологии (в частности, обусловленными аденовирусами) [35, 36, 37]. При этом чувствительность к инфекциям, особенно в воинских коллективах, имеющих казарменный тип размещения, повышается примерно в 3–4 раза по сравнению с аналогичным контингентом, имеющим гостиничный тип размещения (отдельные помещения на 3–4 человека) [38].

Применительно к организованным коллективам существенным моментом, способствующим распространению инфекций различного характера и генеза, является активное общение военнослужащих с местным населением территории их дислокации и тем самым возможное инфицирование в этих условиях. В качестве примеров можно привести заболеваемость вирусным гепатитом А военнослужащих армии США в 1976–1977 гг., обусловленную детским фактором, вспышку аденовирусной инфекции, вызванной типом 14 вируса,

в Техасе и Оризоне в 2007 г., вспышку энтеровирусного конъюнктивита в Сингапуре в 2005 г. вследствие контакта военнослужащих с гражданским населением, вспышку эпидемического паротита в Люксембурге в 2008 г. и др. [39–42].

Во время Первой мировой войны возвращение вооруженных сил после выполнения военной миссии в Европу сопровождалось быстрым распространением пандемии гриппа 1918–1919 гг. [43]. Среди военнослужащих, возвращавшихся в Австралию из Западного Тимора, регистрировались случаи инфицирования вирусом денге, а из Ирака, Афганистана и Кореи в 2003–2005 гг. – случаи инфицирования возбудителем малярии [44, 45].

Успехи микробиологии и современные методы микроскопии, рентгеноструктурного анализа, генетических и биохимических исследований позволили всесторонне изучить морфологию и физиологию клеток и на этой основе решить ряд важных проблем, таких как выживаемость микроорганизмов во внешней среде в лиофилизированном виде, возможность массового производства и др.

В настоящее время в экономически развитых странах имеются современные, хорошо технически оборудованные заводы по производству вакцин, антибиотиков, витаминов, дрожжей, микробных удобрений и другой биологической продукции, которые в случае необходимости способны нарабатывать сотни тонн бактериальной массы. При этом нет большой разницы в технологии выращивания, например, вакцинного или высоковирулентного штаммов возбудителя. Поэтому можно считать, что проблема массового выпуска БПА, при необходимости, может быть успешно решена.

Примером влияния общих достижений биологии в вопросах разработки БПА являются успехи современной генетики в отношении изучения химической природы наследственных детерминант клетки и расшифровки наследственного кода. Генетические методы позволяют получать БПА с нужными боевыми свойствами (повышенная устойчивость к внешним факторам, резистентностью к антибиотикам, повышенной вирулентностью и др.). Современные успехи в области молекулярной биологии и генетики представляют себе широкие возможности как для модификации известных, так и для получения новых биологических агентов. Среди ведущих зарубежных стран лидирующее положение в проведении биотехнологических и генно-инженерных исследований, имеющих потенциальное отношение

к подобным разработкам, занимают США, Китай и Япония. В этих странах более 100 организаций занимаются биотехнологическими и генно-инженерными исследованиями. Основными источниками финансирования проводимых в них научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ являются министерства обороны и здравоохранения [5, 7, 25].

Достигнутые в США за последние годы успехи в изучении структуры гена и ДНК, генетического кода, механизмов наследственности и программируемых генетических эффектов в общих чертах позволяют реализовывать на практике концепцию геномного оружия. Успехи в биотехнологии и генетической инженерии создают предпосылки и могут быть использованы для разработки следующего поколения БО, например, направленного на различные физиологические или на генетические структуры организма [27, 46, 47].

В качестве нового арсенала БО, который может быть применен при террористических актах рассматриваются, три класса БПА.

1 класс. Традиционные агенты БО, составляющие относительно ограниченную группу патогенов и токсинов. К ним относятся встречающиеся в естественных условиях возбудители опасных и особо опасных инфекционных заболеваний или их токсические продукты. В качестве примера можно привести вспышку сальмонеллеза в Далласе (штат Оризона, США), источником которой явился салат, контаминированный Salmonella typhimurium – микроорганизмом, способным вызвать достаточно тяжелые пищевые токсико-инфекции. Заслуживают внимания периодические вспышки ротавирусной инфекции, а также внезапно возникающие случаи, перерастающие в эпидемии, лихорадок Эбола и Зико, птичьего и свиного гриппа, SARS, MERS и др. [48].

Основными требованиями к микроорганизмам для отнесения к БПА являются: высокая устойчивость во внешней среде; низкая инфицирующая доза для человека и животных; непродолжительный инкубационный период; выраженность проявления клинических симптомов заболевания; высокая летальность.

2 класс. Генетически модифицированные традиционные агенты. Появлению этого класса БПА способствовала разработанная технология рекомбинантных ДНК, которая позволила изменить генетическую структуру природных штаммов распространенных инфекционных заболеваний. В качестве примеров изменения свойств штаммов,

входящих в традиционные БПА, можно отметить приобретенную резистентность к антибактериальным и противовирусным препаратам, увеличение устойчивости в аэрозольном состоянии к факторам внешней среды, утяжеление клинических симптомов инфекционного процесса за счет повышения вирулентности БПА и т.п. В конечном счете это повышает боевую эффективность БПА и способствует преодолению возможных мер медицинской защиты.

3 класс. Усовершенствованные БПА разрабатываются для направленного поражения наиболее уязвимых систем организма, например, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной, пищеварительной и др. Кроме того, возможно создание БПА с заданными характеристиками (летальное действие, программируемые сроки выведения из строя – по времени, в зависимости от пола, возраста, отсроченные и т.п.). Применение оружия нелетального действия (ОНД) позволит свести к минимуму способность противника к адекватному сопротивлению без уничтожения его живой силы [49].

Встраивание в геном животных и растений чужеродной ДНК приводит к продуцированию ими новых, несвойственных им протеинов или биорегуляторов.

Одним из направлений создания ОНД являются исследования в области аллергологии. Эти исследования имеют военно-прикладное значение, так как могут применяться аэрозольно, в минимальных разрешающих дозах. Аллергены широко представлены в природе, а аллергические заболевания имеют тенденцию к хроническому течению, трудно диагностируются и лечатся с трудом.

За рубежом ведутся разработки для производства аллергенов методами генетической инженерии. Получены рекомбинантные аллергены пыльцы растений, а также эпидермальные и микробные аллергены. Создание высокопродуктивных рекомбинантных производственных штаммов позволит развернуть массовое производство аллергенов в короткие сроки.

Принципиально новым шагом для развития ОНД является разработка новых генетических БПА, являющихся основой геномного оружия [27]. Такие агенты обладают способностью посредством векторного переноса внедряться непосредственно в геномы людей, животных или растений с целью специфического ингибирования или потенцирования определенных генов. Системный подход к созданию новых БПА будет сопровождаться и разработкой новых

методов доставки таких агентов к цели. Станет возможным конструирование и применение таких векторов, которые ранее не могли быть использованы. Например, вирусные векторы (как на липидной, так и нелипидной основе), способные переносить генетический материал с высокой специфичностью в отношении определенного типа клеток организма-хозяина.

Конечным результатом таких технологий может стать создание таких векторов, которые защищают ДНК-агенты от факторов внешней среды и, проникая в организм, доставляют БПА в клетки-мишени без распознавания их иммунной системой [16, 50, 51].

Эта генетически обусловленная патология будет проявляться на протяжении всей жизни «инфицированного» контингента, маскироваться под наследственное заболевание и передаваться на протяжении многих поколений, снижая тем самым жизнеспособность потомства. Важно подчеркнуть, что признаки инфекционного заболевания проявляться не будут [27].

Международная экономическая интеграция открывает благоприятные возможности для применения геномного оружия на основе усовершенствованных БПА. Продовольственная зависимость, огромные миграционные потоки, концентрация населения в крупных городах, загрязнение окружающей среды, истощение водных ресурсов и незащищенность водоснабжения – все это характерно для развивающихся стран и создает объективные предпосылки для применения генетического оружия. Импорт этими странами продовольствия и лекарственных препаратов позволяет практически бесконтрольно использовать генетически измененные микроорганизмы, различные химические добавки в малых концентрациях в качестве регуляторов «молчащих» генов или хронических инфекций.

Учитывая объективные предпосылки для применения генетического оружия (ГО), а также значительные достижения в развитии молекулярной биологии и генетической инженерии, в настоящее время возросла опасность создания новых усовершенствованных БПА на основе современных ДНК-технологий и соответственно ведения новых типов войн – «молекулярных» или «тихих». Генетически модифицированные БПА в составе ОНД могут быть применены практически во всех конфликтах, включая региональные.

В качестве перспективных БПА, входящих в состав генетического оружия, могут быть использованы:

– модифицированные возбудители особо опасных инфекций с повышенной вирулентностью и устойчивостью к антибиотикам;

– модифицированные возбудители неуправляемых инфекций, способные распространяться воздушно-капельным путем;

– возбудители медленных инфекций, в первую очередь нейротропные вирусы, вызывающие практически неизлечимые болезни;

– регуляторные гены на основе вирусных векторов, способные инициировать нарушения в метаболизме или гибели клеток;

– онкогены и онкогенные вирусы;

– латентные вирусы и их модификации;

– подвижные генетические элементы на основе фагов, плазмид и т.п., модифицирующие симбиотические микроорганизмы человека;

– гены, кодирующие белки иммунопривилегированных органов и тканей человека или животного, которые вызывают аутоиммунные заболевания;

– модифицированные токсины животных или растений с повышенной устойчивостью к факторам внешней среды;

– гены, кодирующие токсины пептидной природы (рицин, токсины кобры, токсины бледной поганки и т.п.);

– химические и биологические соединения в малых концентрациях, обладающие токсичным или иным регуляторным действием.

ГО может обладать высокой степенью избирательности воздействия и поражать геном организма-мишени, в том числе индивидов определенной расы, этноса, наций. Множество организаций во всем мире заняты работами в области идентификации отличительных генов. На сегодняшний день известно около 50 этнических групп, различимых на генетическом уровне. Все это обусловливает опасность создания ГО узконаправленного действия не только на популяционном уровне, но и на уровне отдельных групп людей внутри расы или нации [27].

Боевая эффективность современного БО и масштабы последствий его применения, в сопоставлении с традиционными образцами этого оружия, особенно возросли в связи с достижениями науки и биотехнологии. Они предоставили возможность получения принципиально новых БПА (и рецептур на их основе) с чрезвычайно высокими поражающими свойствами, высокой устойчивостью к факторам внешней среды и дезинфектантам, средствам профилактики и лечения, «уклоняющихся» от методов индикации и идентификации и т.д.

По имеющимся данным, исследованиями и разработками в военно-микробиологических аспектах в настоящее время охвачены следующие основные научные и технологические направления:

– совершенствование ранее принятых на вооружение биологических и токсинных рецептур в целях повышения вирулентности и выживаемости возбудителей инфекций и усиления поражающих свойств токсинов, а также создание комплексных рецептур, содержащих два или несколько БПА и вызывающих микст-поражения, что создает серьезнейшие трудности для диагностики таких поражений, их профилактики, а также лечения пораженных;

– создание новых рецептур бактериальных средств (БС) на основе возбудителей недавно открытых и малоизученных инфекций, а также микроорганизмов-химер, полученных искусственным путем с помощью генно-инженерных технологий и обладающих высокой боевой эффективностью за счет «пробивания» иммунитета, продуцирования необычных токсинов, повышенной устойчивости к факторам окружающей среды, антибиотикам и химиопрепаратам и т.д.;

– изучение закономерностей формирования и распространения аэрозольного облака, выживаемости в нем микроорганизмов и особенностей поражения людей и сельскохозяйственных животных аэрозолями БПА и токсинов, а также разработка способов стабилизации их поражающих свойств при пребывании в таком состоянии;

– разработка более эффективных новых и совершенствование существующих средств доставки и диспергирования биологических и токсинных рецептур [52–55].

Вместе с тем нельзя не отметить, что основными нерешенными проблемами в области создания БО являются следующие:

– доставка генов к клеткам-мишеням организма. Сюда относится обработка временно извлеченных из организма клеток, ex vivo, и их механическая доставка in vivo. Кроме того, активно разрабатываются способы стабилизации нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) для их инъекции в кровяное русло или для перорального применения;

– доставка нуклеиновых кислот внутрь клеток. Кроме микроинъекции генов в клетки, разрабатываются и другие способы преодоления клеточной мембраны: с помощью непатогенных вирусов, с помощью поликатионов или липидных микроконтейнеров (липосом), а также с использованием химически модифицированных ДНК и РНК;

– блокировка или разрушение вредного гена, либо блокировка продуцируемой им РНК с помощью антисмысловых ДНК или РНК;

– введение нового активного гена или регулятора активности генов;

– введение генов или их комплексов, блокирующих клеточное деление или вызывающих смерть клеток [46, 47].

Таким образом, новые перспективные направления совершенствования БО могут способствовать созданию высокоэффективного вида ОМП и поэтому проблемам создания эффективных средств защиты от него следует уделять самое серьезное внимание.

3.3. Распространение бактериологического (биологического) оружия в мире

В настоящее время потенциальной базой для разработки БС располагает 21 страна, а предпосылки к созданию БО имеются почти в 100 государствах [51]. Кроме традиционного лидера – США, обладающего мощным военно-биологическим потенциалом, свои программы имеют Канада, Израиль, ЮАР, Германия, Франция, Швеция, Великобритания, Япония, Северная Корея, Китай, Тайвань. На Ближнем и Среднем Востоке наибольшую активность в разработке и налаживании производства БС нападения проявляют Египет, Иран, Сирия, Ливия, Пакистан [27].

Наиболее мощным военно-биологическим потенциалом в настоящее время обладают США, которые, продолжая наращивать собственную научно-производственную базу, стремятся поставить под жесткий контроль в данной области деятельность всех без исключения государств. Об этом свидетельствуют данные по увеличению расходов Министерства обороны США, выделяемых на исследования в области военной биологии в рамках программ биологической защиты. Только за 18 лет эти расходы возросли с 15 млн долларов в 1981 г. до 10 млрд долларов в 2008 г. К работам в области военной биологии привлечено более 100 государственных учреждений в 27 штатах и 87 учреждений за пределами страны. Самую серьезную озабоченность в связи с этим вызывает существование в мире более одной тысячи объектов, на которых содержатся коллекции

возбудителей инфекций – микроорганизмов 1 и 2 групп патогенности [56–67].

Несмотря на вступление в силу Конвенции о запрещении БО, она не ограничивает исследовательскую деятельность, имеющую защитную направленность, а существующие механизмы контроля выполнения ее положений и требований при деятельности биологических организаций и производства не позволяют однозначно отличить разработки по созданию нового БО от работ по защитной тематике.

В ходе реализации национальных программ по защите от БО основные усилия направлены на изучение возбудителей особо опасных инфекционных заболеваний, разработку средств их индикации и идентификации, а также более эффективных средств медицинской защиты. Вместе с тем активизация работ в данном направлении может привести к созданию новых биологических агентов, неконтролируемому использованию БС и специального оборудования.

Исследования в области биотехнологии могут быть использованы как для совершенствования МСЗ от БПА, так и для создания запасов таких агентов, а также получения новых агентов с заданными свойствами.

К научным разработкам в интересах военных ведомств активно привлекаются как военные, так и гражданские НИУ, в том числе частные биотехнологические и фармацевтические фирмы. Результаты работ напрямую зависят от состояния научно-технической и производственной базы, наличия коллекций штаммов микроорганизмов, специальных лабораторий и квалифицированного персонала.

После Второй мировой войны интенсивная разработка БО развернулась в США, Англии, Канаде и ФРГ, являющимися основными военными партнерами блока НАТО. Они строго координировались и планировались в рамках межгосударственных военных соглашений. Были созданы 15 крупных научно-исследовательских центров, где проводилась интенсивная подготовка к бактериологической (биологической) войне. Одновременно в этом направлении велись научные исследования в десятках университетов, институтов, частных фирм и кампаний по контрактам с военными ведомствами [1].

Основным центром, определяющим пути совершенствования и программы исследований в области БО, являлись, безусловно, США. Разработка БО в США официально была начата в 1942 г., ког-

да Министерству обороны был представлен основательный доклад, составленный Rosbbery T., Kabat E., Boldt M. [27]. Для разработки БО и методов ведения биологической войны в 1943 г. был основан Центр биологических исследований Форт-Детрик (шт. Мериленд). В последующие годы число производственных опытно-испытательских и административно-хозяйственных объектов, связанных с разработкой БО, возросло до 15. К ним относились Арсенал в Пайн-Блаф (шт. Арканзас), Дезеретский Центр по химико-биологическим испытаниям (шт. Юта), Дагуэйский химико-биологический испытательный полигон (шт. Юта), Эджвудский арсенал (шт. Мериленд) и др.

Наиболее интенсивно работы в рамках военно-биологической программы проводились до 1970 г., когда были стандартизованы и приняты на снабжение боевые рецептуры на основе возбудителей сибирской язвы, туляремии, чумы, желтой лихорадки, бруцеллеза, пситтакоза, лихорадки Ку и энцефаломиелитов лошадей. На вооружение были приняты несколько образцов сферических и цилиндрических бомб малого калибра. Конструировались и испытывались кассеты и устройства для распыления рецептур, включая выливные авиационные приборы. После подписания Конвенции 1972 г. и ее ратификации в 1975 г. была прекращена открытая публикация материалов, свидетельствующих о работах по созданию БО. Позиция США в отношении вопроса о запрещении БО непоследовательна и загадочна. Несмотря на то, что президент США Р. Никсон подписал Конвенцию, в значительной степени эта процедура остается чисто символической. Исследования стали продолжаться в рамках защитной тематики и затрагивали широкий спектр научных проблем, включая вопросы биотехнологии [27].

Современный военно-биологический комплекс США включает ряд НИО МО, учреждения министерств здравоохранения, энергетики и сельского хозяйства. Кроме того, имеются специальные полигоны для испытаний средств защиты от агентов БО. Руководство НИОКР возложено на сухопутные войска МО США [1].

В состав научно-исследовательского комплекса входят:

– НИИ инфекционных болезней (Форт-Детрик, шт. Мэриленд), где проводятся вирусологические, бактериологические и генетические исследования. Главная (заявляемая) задача НИИ – разработка МСЗ от вероятных БПА. В структуре института имеются лаборатории с наивысшим уровнем биологической безопасности:

– НИИ им. У. Рида (Силвер-Спрингс, шт. Мэриленд), в котором проводится изучение иммунной реакции организма на инфекцию, разрабатываются вакцины и ингибиторы инфекционного процесса на основе низкомолекулярных и пептидных препаратов, создаются методы экспресс-диагностики заболеваний и исследуется биохимическое действие токсинов;

– отделение микробиологических исследований института патологии (Вашингтон, Федеральный округ Колумбия);

– Эджвудский химико-биологический центр (шт. Мэриленд), расположенный на Абердинском полигоне. Крупнейшее НИУ, которое проводит исследования широкого спектра БПА и обладает соответствующим оборудованием для проведения НИОКР по совершенствованию, как средств защиты, так и средств применения БПА;

– Дагуэйский полигон (шт. Юта) предназначен для испытаний и оценки средств защиты от ОМП. Многоцелевой испытательный комплекс позволяет осуществлять эксперименты с военной техникой в условиях применения ОМП, проводить заключительные испытания разрабатываемых средств дегазации, дезинфекции, индикации [1, 68, 105].

НИУ министерства здравоохранения США выполняют значительный объем работ в рамках военно-биологических программ. Исследования возбудителей ООИ проводятся в лабораториях с наивысшим уровнем биологической безопасности в Центре по контролю и предупреждению инфекционных заболеваний (Атланта, шт. Джорджия), Национальном институте здоровья (Бетесда, шт. Мэриленд). В 2006 г. было создано Агентство перспективных биомедицинских исследований и разработок, являющееся единственным исполнителем программ биологической защиты в рамках МЗ США. К работам активно привлекаются другие научные центры, университеты и биотехнологические фирмы страны.

Министерство энергетики США также существенно расширяет сеть микробиологических лабораторий (Биологический центр в Лос-Аламосской лаборатории (шт. Нью-Мексико), в лаборатории «Сандия» (шт. Нью-Мексико) и Окриджской лаборатории (шт. Теннеси).

В рамках Министерства внутренней безопасности США создана организация, названная «Национальным центром анализа и контрмер защиты» (NBCACC), расположенная в Форт-Детрике (шт. Мэри-

ленд). Она состоит из 4 специализированных центров по изучению возможности использования биотеррористами разработок генной инженерии и других перспективных технологий для придания вирусам и бактериям большей вирулентности и контагиозности [3, 4]. Расширение и модернизация в США специальных биологических лабораторий позволяет значительно активизировать исследования с наиболее опасными возбудителями инфекционных заболеваний и проведения исследований в обход Конвенции в интересах МО. Особую опасность представляют генетические исследования, направленные на изменения генотипа микроорганизмов, изучение дополнительных факторов вирулентности, а также создание трансгенных организмов [1, 7, 27].

Уровень развития биотехнологической промышленности, наличие коллекций микроорганизмов и биологических лабораторий с наивысшим уровнем биологической безопасности позволяют США проводить исследования с возбудителями ООИ, получая генетически модифицированные вещества с новыми свойствами, против которых отсутствуют специфические средства лечения и профилактики. Большой объем работ по испытанию разрабатываемых средств защиты от БО проводится на специальных полигонах. Это предполагает осуществление аэробиологических экспериментов, которые являются главным звеном в оценке поражающей эффективности БПА [55].

Принятие Конвенции по ряду причин только юридически регламентировало запрещение этого вида ОМП. В связи с тем, что она не предусматривает механизма контроля ее соблюдения, в период с 1995 по 2001 год в Женеве были организованы многосторонние переговоры государств-участников Конвенции, начало которым положило решение Специальной конференции в 1994 г. Целью переговоров была разработка проверочного механизма в виде юридического документа для всех стран-участниц (Протокола к Конвенции).

В июле 2001 г. во время проведения V Обзорной конференции стран-участниц делегация США заблокировала разработанный проект Протокола, сославшись на невозможность проверки соблюдения Конвенции, а также утечку информации в результате будущих международных инспекций, которые могут нанести ущерб национальной безопасности США. В результате США отказались от дальнейшего участия в переговорах, и Обзорная конференция была прервана из-за невозможности достижения консенсуса.

В этом демарше и последующих шагах по развертыванию биологических объектов в различных странах мира эксперты усматривают желание США выйти из режима Конвенции с целью продолжения разработок новых поколений БО и создания собственной глобальной системы защиты от БО.

Для достижения поставленной цели представителями Госдепартамента и МО США была разработана программа «Совместные биологические обязательства».

Партнерами США в данной программе являются суверенные государства по периметру России. Таким образом, можно предполагать, что США при условии создания сети биологических объектов вокруг России с их использованием могут осуществлять военную биологическую программу, которая потенциально создает биологическую угрозу для территории России.

По оценкам российских экспертов, создание Пентагоном биологических объектов у рубежей России угрожает ее биологической безопасности и позволяет США решать сразу много военно-биологических задач. Например, составить карты микробиологического пейзажа инфекций и иммунологического статуса населения стран и трансграничных стран-соседей, детально изучить эпидемиологическую и эпизоотологическую обстановку регионов каждой страны и близлежащих стран; проводить мониторинг (в режиме реального времени) распространения (течения) инфекций на территориях; изучать влияние малоизученных и вновь созданных биологических поражающих агентов на население, животных и растения, а также другие задачи.

Таким образом, отсутствие международного контроля соблюдения требований Конвенции зарубежными странами, сохраняющаяся опасность применения БО в современных войнах и вооруженных конфликтах, развертывание США на территории постсоветских стран по периметру России биологических объектов определяют на сегодняшний момент внешние биологические угрозы для ВС и населения России и обусловливают необходимость дальнейшего совершенствования системы биологической защиты войск и населения Российской Федерации [1, 62, 105].

Япония в настоящее время располагает мощной биотехнологической и медико-биологической научной базой. В стране на основе последних достижений молекулярной биологии и генной инженерии

создаются перспективные МСЗ от ООИ, диагностические препараты для идентификации микроорганизмов. Особое внимание уделяется изучению генетической структуры БПА и разработке методов выявления возбудителей опасных инфекционных заболеваний (ОИЗ), относящихся к агентам БО. Эти методы основаны на определении ДНК-зондами РНК- и ДНК-последовательностей генома.

В Японии создана крупная коллекция микроорганизмов, среди которых находятся возбудители ОИЗ, относящихся к БПА. Это вирусы денге и желтой лихорадки, японский и клещевой энцефалиты.

Опыт создания БО, наличие мощной промышленной базы и современных биотехнологий позволяют Японии в случае принятия соответствующего политического решения создать необходимые запасы агентов БО.

Швеция ратифицировала Конвенцию в 1976 г. В 1992 г. в г. Умео был образован центр, занимающийся вопросами защиты от ОМП. По легенде, в центре разрабатываются МСЗ от таких ООИ, как сибирская язва, чума, туляремия, лихорадка Ку, грипп и др. Сотрудники центра активно участвует в реализации военно-биологической программы с зарубежными военными и гражданскими институтами и центрами США, Великобритании, Канады и некоторыми университетами Западной Европы.

Швеция располагает развитой биотехнологической промышленностью, насчитывающей более 200 фирм. Более 100 из них занимаются научными разработками в области создания биологически активных веществ [7, 27].

Канада активно проводит исследования в рамках национальной программы защиты от БО и борьбы с биотерроризмом. Ведущую роль в этом играет Саффилдский центр оборонных исследований. Центр оснащен современным оборудованием для изучения БПА в аэрозольном состоянии, в том числе для полигонных испытаний и оценки не только средств МСЗ от БО, но и проводить аэробиологические эксперименты с целью отработки такого оружия и оценки его поражающих свойств. Выполняемые НИОКР используют последние достижения генной инженерии и молекулярной биологии в области вирусологии, микробиологии, иммунологии, биохимии, биофармацевтики, биодиагностики, ветеринарной медицины. В Канаде биотехнологическая промышленность считается одной из стратегических отраслей экономики. При этом она тесно сотрудничает

с военным ведомством США. Высокоразвитая научно-техническая и производственная база страны позволяет проводить в рамках программы защиты от БО молекулярно-генетические исследования с широким спектром БПА и получать необходимые количества МСЗ от этого вида оружия. Работы в этом направлении не исключают возможности получения БА с новыми свойствами [27].

Великобритания развернула широкие исследования в области БО в период Второй мировой войны и продолжила их в послевоенные годы. В 1948 г. в Портоне (Уилтшир) был создан микробиологический центр, укомплектованный высококвалифицированным персоналом. В состав центра входили отделы экспериментальной патологии, бактериологии и физиологии, вирусологии, иммунохимии, микробиологической генетики, метаболизма бактерий, биофизики и полевых испытаний на специальном полигоне с использованием аэрозольных камер.

В настоящее время исследования в области защиты от БО проводятся в Центре химических и микробиологических исследований в Портон-Дауне, Центре микробиологических исследований Пербрайт (графство Сурей). Особое место занимают генетические исследования практически всех известных микроорганизмов вирусной, бактериальной и риккетсиозной природы, являющихся возбудителями опасных инфекционных заболеваний людей, животных и растений.

Реализуются комплексные программы по международному сотрудничеству с 60 научными центрами Европы, США и Японии по совместным разработкам в области генетики, биотехнологии, индикации и идентификации микроорганизмов.

Германия активно реализует военно-биологическую программу по защите от БО, которая выполняется в Академии медико-санитарной службы бундесвера (Мюнхен) и Научно-исследовательском институте защитных технологий и защиты от ОМП (Мюнстер) и некоторых гражданских ведомствах. МО Германии осуществляет сотрудничество в рамках НАТО в проведении биотехнологических и генетических исследований более чем в 25 проектах по разработке МСЗ от ОМП [27].

Индия, Египет, Иран, Сирия в разные годы присоединились к Конвенции по запрещению БО. Однако они располагают достаточно развитыми биотехнологическими и научно-производственными базами по наработке БПА в лабораторных условиях.

Китай присоединился к Конвенции о запрещении БО в 1984 г. Программа по защите от ОМП выполняется силами военных и гражданских НИЦ страны. В МО работы проводятся в Военно-медицинской академии, НИИ химической защиты (Пекин), Военно-медицинском университете (Чунцин), Военно-медицинском университете и Институте медицинских препаратов и органической химии (Шанхай). Научно-технический и производственный потенциал страны позволяют получать БПА в количествах, необходимых для проведения исследований в рамках защиты от БО.

3.4. Биотерроризм как угроза международной безопасности

В научной и специальной литературе приводятся разнообразные трактовки понятия биотерроризма, которые заслуживают внимания. В большинстве дефиниций прослеживаются такие признаки биотерроризма, как применение биологических агентов или токсинов с целью поражения людей, животных и растений и запугивания населения либо воздействия на органы власти. Так, ряд авторов под биотерроризмом понимают «использование опасных БА для нанесения ущерба жизни и здоровью людей ради достижения целей политического и материального характера» [63]. Другой источник приводит более простое определение понятия «биотерроризма как террористических акций с использованием биологического оружия либо его частей» [64].

О.М. Хлобустов в своей работе употребляет два термина: «акт биологического (бактериологического) терроризма» и «биологический терроризм». Под первым термином автор понимает единичный факт применения или попытки применения БА (бактерий, вирусов, риккетсий, токсинов, грибов и т.д.) для возбуждения эпидемий или эпизоотий в целях оказания давления на органы государственной власти для принятий решений, желательных для террористов. Широкое же использование в целях террористической деятельности БПА автор называет биологическим терроризмом [65].

М.П. Требин считает, что «биологический терроризм – это умышленное применение отдельными лицами, террористическими группами или организациями биологических средств поражения

людей, сельскохозяйственных животных и культурных растений с целью уничтожения или вывода из строя людей, нанесения больших экономических потерь в стране, навязывания определенной линии поведения в решении внутренних и внешних споров» [66].

Нельзя не отметить мнение М.А. Пальцева, который под биотеррористическим актом понимает любой из способов целенаправленного воздействия либо непосредственно на человека, либо опосредованно через употребляемые им продукты растительного, животного и искусственного происхождения, применяемые с целью снижения продолжительности и качества жизни [67].

Служба по контролю и предупреждению заболеваний правительства США под «биотеррористической атакой» подразумевает «умышленное использование вирусов, бактерий и других биологических агентов (микроорганизмов) для возбуждения заболеваний и смертности у людей, животных и растений» [27].

Для террористов биологические агенты представляются тем инструментом, с помощью которого они могут поставить на колени мощные в военном отношении государства [1, 68–70]. Биологический терроризм, по оценкам ООН и ВОЗ, входит в число наиболее опасных для общества и природы видов терроризма [19]. Последствия террористического использования БПА и токсинов могут быть гораздо более серьезными, чем при ведении боевых действий регулярными войсками с применением БО по той причине, что террористы не ставят перед собой задач по захвату территории. Они стремятся к нанесению максимального демонстративного ущерба с целью запугивания населения, порождения паники, дестабилизации общества и принуждения тем самым властных структур к удовлетворению предъявляемых требований [57, 58].

Вероятность попадания компонентов БО в руки террористических организаций повышает довольно широкая распространенность технологий производства различных биологических препаратов и токсинов, которые могут использоваться и для наработки БПА. Известно, в частности, что базой для наработки БС располагает 21 страна, а предпосылки к созданию ББС имеются в нескольких десятках государств [59].

Сегодня специалисты пытаются прогнозировать ход развития событий. Предполагается, что в планах террористов, например, рассылающих по почте смертоносные бациллы, могут быть исполь-

зованы в качестве бактериологического оружия возбудители натуральной оспы, чумы, холеры, геморрагических лихорадок, вирусы лошадиных энцефалитов, ботулинический токсин и многое другое. В группу наиболее вероятных болезнетворных агентов попало более десяти вирусов и микробов, но первые места заняли натуральная оспа, чума, сибирская язва и ботулизм. Всего несколько килограммов спор возбудителя сибирской язвы способны уничтожить такое же количество населения, как и ядерная бомба, сброшенная на Хиросиму. Против натуральной оспы уже много лет не проводится плановых прививок. Между тем она легко передается от человека к человеку. Кроме того, между заражением и первыми клиническими проявлениями проходит много времени, в течение которого человек распространяет инфекцию, не подозревая, что болен. Если террористы воспользуются этим оружием, вполне вероятна глобальная пандемия оспы. Кроме инфицированных людей, опасность завоза новых инфекций происходит при импорте продуктов питания, препаратов на основе крови, животных и растений. Животные могут переносить потенциальные патогены (возбудители чумы, оспы обезьян, геморрагических лихорадок Марбург и Эбола, туберкулеза, сибирской язвы, сапа и др.) и их переносчиков (клещи, блохи). Животные, грызуны, комары, клещи могут вместе с людьми путешествовать и, попав в новый регион, укореняться там вместе с принесенными ими патогенными микроорганизмами, либо включаться в поддержание циркуляции уже имеющихся в регионе возбудителей инфекций. Так, в начале XVI в. и в XVII в. суда, перевозившие рабов из Западной Африки в Новый Свет, перенесли на «новые земли» желтую лихорадку и ее переносчика – москита Aedes aegypti [54].

В последние годы XX в. во взглядах на БО произошло смещение акцентов с позиций традиционных представлений о боевом использовании этого оружия, и все чаще стали высказываться предположения о более вероятном применении его основных компонентов – БПА в диверсионно-террористических целях [55, 71–80]. К пересмотру взглядов побудили широко декларируемые руководством ряда стран, радикально настроенных международных организаций и экстремистов-одиночек, намерения владеть оружием массового поражения или хотя бы его основными компонентами с целью использования для достижения своих политических, экономических или религиозных амбиций. Свидетельствуя о недостаточно сдерживающем действии

Конвенции 1972 г., ставшие известными в последние годы многочисленные факты осуществления исследований и разработок в области БО, одновременно указывают косвенно и на относительно легкую доступность их основного действующего начала – БПА. Действительно, даже при условии строжайшей секретности и самой тщательной охраны объектов, на которых проводятся работы с такими материалами, уже само по себе их существование является предпосылкой для попадания потенциальных БПА в руки международных террористических организаций.

Привлекательность агентов БО в качестве средств осуществления биотеррористических актов и их предпочтительность в сравнении с другими видами ОМП определяют следующие обстоятельства:

– относительная доступность и дешевизна, технологическая простота культивирования многих БПА: для наработки опасных биоматериалов не нужны высокие технологии, а необходимые для кустарного изготовления биоматериалов оборудование и сырье доступны на мировом рынке;

– весьма значительный ущерб, обусловленный скрытностью и внезапностью применения БПА, их высоким поражающим действием в отношении атакуемых незащищенных людей и длительным последействием, особенно в случае использования возбудителей контагиозных инфекций, а также обладающих длительной выживаемостью в объектах окружающей среды;

– колоссальный психологический эффект, обусловленный неизвестностью причин массовых заболеваний и неясностью прогнозов, паника и дезорганизация жизнедеятельности общества на фоне мнимого благополучия, порождаемого отсутствием видимых причин трагедии – стихийных бедствий, техногенных катастроф, разрушений инфраструктуры и т.д.;

– возможность применения БПА в экзотических и самых неожиданных формах, в самых разнообразных и непредвиденных ситуациях;

– «ускользание» по формальным признакам из-под международных соглашений о БО: отказом от «разработки, производства и накопления» этого оружия и, разумеется, БПА, связаны лишь государства-участники Конвенции 1972 г., но это не касается неправительственных структур и частных лиц.

Участниками Проекта по нераспространению химического и биологического оружия в составе Центра исследований проблем

нераспространения при Институте Монтеррея была составлена база данных, описывающая все известные случаи, начиная с 1900 г. до 2002 г., приобретения или использования химических, биологических и радиоактивных материалов криминальными элементами или террористами. Из 415 происшествий с их использованием 151 случай представляют террористические акты и диверсии, из которых 33 инцидента связаны с применением биологических агентов [81]. Некоторые случаи диверсионно-террористического применения БПА приведены в табл. 3.2.

Обобщенные данные о некоторых, наиболее громких, планировавшихся и свершившихся биотеррористических актах, доказанных к настоящему времени приводит В.И. Евстигнеев [82].

Н.Т. Васильев и соавт. приводят значительное количество случаев криминального использования биологических средств [82]. Среди

Таблица 3.2

Некоторые предполагаемые и подтвержденные случаи террористического и диверсионного применения биологических агентов [7]

Случай	Описание
Случаи биологического терроризма	
США, октябрь–ноябрь 2001 г.	Письма, содержащие споры сибирской язвы, были направлены в государственные учреждения и редакции СМИ на территории США, в результате террористической акции от сибирской язвы скончались 5 человек
Индианаполис, клиника для абортов, ноябрь 1998 г.	Письма с требованием распространить содержащиеся в них бактерии сибирской язвы в клинике планирования семьи в Индианаполисе и в четырех других клиниках для абортов, находящихся в трех штатах
Браунсвилл, Техас, октябрь 1998 г.	Два человека, обвиняемые в заговоре с использованием биологического оружия против государственных чиновников, были осуждены по двум статьям за отправку послания с угрозами в правительственные органы по электронной почте. Эти люди заявляли о намерении убить президента Клинтона и директора ФБР Льюиса Фриха с помощью ботулинического токсина.
Б'най Б'рит, апрель 1997 г.	В штаб-квартиру этой организации в Вашингтоне была послана чашка Петри с пометкой «anthrax» (сибирская язва). Позднее было установлено, что это мистификация

Окончание табл. 3.2

Аум Синрике» (Aum Shinrikyo), апрель 1990 – май 1995 г .	«Аум Синрике» – японская секта, ответственна за применение зарина в Токийском метро, а также за множество неудачных попыток применения различных биологических агентов
«Раджнишис» (Rajneeshees), август–сентябрь 1984 г.	Религиозная секта «Раджнишис» вырастила Salmonella typhimurium и заразила ими овощные закусочные в 10 ресторанах в штате Орегон, чтобы вызвать заболевание у избирателей и не дать им возможность пойти на выборы. В результате было зарегистрировано 753 случая сальмонеллеза
Случаи биологических диверсий	
Южная Африка, 1989 г.	Сотрудники органов безопасности южноафриканского правительства безуспешно пытались, как утверждалось, заразить источник водоснабжения в лагере для беженцев возбудителями холеры и желтой лихорадки
Родезия, 1976–1980 гг.	Центральная разведывательная организация – орган правительства Родезии, подозревалась в использовании биологических агентов для заражения источников воды, которыми пользовалось черное население Родезии и Мозамбика
Зимбабве, ноябрь 1979 г.	Официальные лица Родезии публично обвинили участников национально-освободительного движения в распространении сибирской язвы в 12 округах, что привело к гибели 20 человек. Обвинения не подтвердились и могли расцениваться как пропаганда
Болгарская секретная полиция, Лондон, сентябрь1978 г.	Болгарская секретная полиция убила Георгия Маркова, болгарского диссидента, поразив его в бедро миниатюрной пулей с рицином, выпущенной из специально сконструированного зонта
Болгарская секретная полиция, Париж, август 1978 г.	Болгарская секретная полиция пыталась, но безуспешно, совершить политическое убийство Владимира Костова, перебежчика, с помощью миниатюрной пули с рицином
Мау Мау (Май Май), 1952 г.	В области Мау Мау, сейчас известной как Кения, участники национально-освободительного движения из племени Гикую (Gikuyu) отравили 33 проводников ядом африканского молочного куста (Synadenium grantii) во время войны против Британии
Япония, 1932 г.	Японские военные безуспешно пытались отравить членов комисии Литтона зараженными холерой фруктами

глубинных причин возникновения биотерроризма во второй половине XX в. можно отметить интенсивное развитие естественных наук, в особенности медицины и биологии, увеличение общего количества и квалификации специалистов в этих областях, а также доступность научной информации для различных слоев общества. Достигнутый научно-методический уровень прикладных работ в области естествознания, неуклонное повышение роли медицины и биологии в повседневной жизни человека постепенно сделают криминальное и террористическое использование биологических средств, достаточно редкое в настоящее время, сначала менее экзотическим, а затем и вовсе обыденным. Практически все материалы, необходимые для получения биологических агентов, могут быть приобретены вполне легальным путем уже сегодня. Это ясно продемонстрировали полулегальные исследования, проведенные ЦРУ и Минобороны США под кодовым названием «Clear Vision», в ходе которых на полигоне в Неваде из имеющегося в свободной продаже оборудования и материалов был сооружен объект по производству биологического оружия и сконструирован боеприпас, который мог бы быть использован для доставки БПА [83].

Следует обратить внимание на то, что уже первый год нового тысячелетия отмечен актом биологического терроризма. Известно, что в октябре 2001 г. неким злоумышленником в адреса правительственных учреждений, политических деятелей и бизнесменов США и ряда других стран была разослана «корреспонденция», зараженная спорами сибирской язвы. Последствия этого акта таковы: семь очагов и 26 заболевших, 7 из которых умерли. Кроме того, общество охватила паника: нескончаемые очереди на прием к врачу и опустошенные полки аптек и лекарственных складов, сотни тысяч жителей бегущих из «заразных» городов, миллионы людей отказавшиеся от услуг почты. Показатели финансовых затрат, потраченных на восстановление нормальной жизни в доступной литературе не приводятся, но без сомнения они огромны.

Как отмечает М.В. Супотницкий, наиболее существенным биологическим террористическим актом является инфицирование сальмонеллами 751 человека в американском городке Далласе в 1984 г. [84, 85]. Масштабным, но не доказанным терактом (диверсией), видимо, является эпидемия сибирской язвы в 1979 г. в г. Свердловске [86–89]. К числу неудавшихся биологических террористических актов

можно отнести попытки японской секты «Аум Синрике» применить различные возбудители и токсины в Токио. Эта секта в апреле 1990 г. оборудовала автомобиль системой для рассеивания ботулинического токсина, который распылял токсин вокруг здания японского Парламента. В июне 1993 г. сектанты пытались расстроить свадьбу японского кронпринца путем диспергирования ботулинического токсина с помощью той же автомобильной системы. В конце июня 1993 г. ими была предпринята попытка распространения возбудителя сибирской язвы с крыши одного из токийских зданий (его рассеяние продолжалось в течение 4 сут). А еще раньше, 15 марта, члены секты оставили в метро в Токио 3 портфеля с целью распространения там ботулинического токсина [90]. Неудачи этих террористических актов свидетельствуют о том, что террористы в то время еще не научились полностью использовать заложенный в биологических агентах смертельный потенциал.

Эти события побуждают решительно отбросить сложившиеся, к сожалению, даже в некоторых профессиональных и руководящих кругах стереотипы мнений о мифичности БО и надуманности связанных с ним проблем и приступить к созданию надежной системы противодействия биотерроризму и организационному построению системы вакцинопрофилактики населения и декретированных контингентов в угрожаемый период.

Чтобы свести к минимуму нежелательные последствия биологического нападения или террористического акта, специалисты медицинской службы различных министерств и ведомств должны сознавать опасность биологической войны и терроризма. Необходимо иметь соответствующее представление о возбудителях болезней, которые могут быть приспособлены для военных целей, и об их воздействии на организм жертвы, о закономерностях развития искусственных эпидемических процессов и тех его признаках, знание которых позволит заподозрить биотеррористический акт или диверсию.

Несмотря на различие микроорганизмов и токсинов, которые могут быть использованы в качестве БПА, в том числе и для осуществления актов биотерроризма, они имеют некоторые общие характеристики. Все они могут быть переведены в мелкодисперсный аэрозоль с размером частиц от 1 до 5 мкм, способный проникнуть в дистальные бронхиолы и терминальные альвеолы незащищенного человека. Доставка аэрозолей к цели может осуществляться терро-

ристами при помощи простых технологий, включая промышленные распылители с соплом и источник энергии, модифицированный для генерирования частиц такого размера. Аэрозоль может быть распылен с линейного источника (самолет или корабль), двигающегося против ветра от намеченной цели; или с наветренной стороны от района-цели из точечного источника (стационарный распылитель или кассетные боеприпасы); или с помощью специальных малогабаритных устройств, которыми обеспечиваются террористы и диверсанты. Другим возможным способом заражения является пероральный (преднамеренное заражение пищи и воды) [90].

На основании анализа литературных данных об испытаниях БПА основными местами, где могут осуществляться их террористическое применение, являлись узлы коммуникаций (аэропорты, автобусные станции, метрополитен и др.) и важнейшие административные и специальные объекты.

В настоящее время известно три способа осуществления биологического террористического акта (ТА). Первый способ – инъекция патогена или токсина может применяться для вывода из строя отдельной личности. Второй способ – определенные количества патогена или токсина могут быть использованы для заражения продуктов питания, лекарственных средств, питьевой воды или напитков. В этом случае число смертельных исходов может быть порядка нескольких сотен. В третьем случае патогены или токсины могут быть доставлены к объекту воздействия с помощью частиц аэрозоля. При таком осуществлении ТА число жертв может составить несколько тысяч. Для достижения максимального поражающего эффекта при аэрозольном применении БА должно быть выполнено три условия:

– применена совершенная технология для распыления рецептуры БПА;

– при распылении образуются частицы аэрозоля оптимального размера, способные находиться в атмосфере продолжительное время при наличии неустойчивых процессов в окружающей среде;

– метеорологические условия, в том числе микроклимат внутри закрытых объектов, благоприятные для доставки патогена к мишени воздействия.

Известны способы проведения террористических операций, когда мишенями для воздействия высоко опасными БА были центральные

станции водоснабжения, предприятия пищевой промышленности, места большой скученности людей.

Понимание и количественная оценка воздействия террористической биологической атаки являются существенными для обеспечения готовности учреждений здравоохранения к такой ситуации (атаке). Специалистами разработана модель, позволяющая сравнить воздействия трех классических агентов БО, возбудителей сибирской язвы, бруцеллеза и туляремии, в случае применения их в виде аэрозолей на окраине большого города. Показано, что экономический ущерб от биологического террористического акта может варьироваться от 477,7 млн долларов на 100 тыс. человек, подвергшихся действию возбудителя бруцеллеза, до 26,2 млрд долларов на 100 тыс. человек, подвергшихся действию возбудителя сибирской язвы. Показано, что только быстрое осуществление программы специфической и экстренной профилактики после террористического акта является единственной наиболее действенной мерой, позволяющей уменьшить санитарные потери [86, 87].

Использование в террористических целях БА в замкнутом пространстве по ряду причин может оказаться наиболее эффективным. Места для такого нападения могут широко варьироваться: метрополитен, спортивные стадионы, административные здания, торговые центры, кино, театры, рестораны, конференц-залы и даже гостиничные номера. Большая плотность людей, ограниченность пространства, наличие систем вентиляции, отсутствие многих гибельных для микроорганизмов факторов окружающей среды – все это создает лучшие возможности для успешного проведения акта биотерроризма на таких объектах. В работах М.В. Супотницкого и соавт. подробно и квалифицированно рассмотрены особенности и последствия применения БПА в различных ситуациях [75, 85, 105].

Биологические террористические акты и диверсии готовятся и осуществляются скрытно. Поэтому экспонированные БПА люди могут оказаться единственным и наиболее точным детектором биологического нападения. При отсутствии сведений о нападении, возросшее число больных с признаками и симптомами, вызванными диссеминированным возбудителем болезни, является первым индикатором того, что был совершен биологический террористический акт [59]. Однако в развивающемся эпидемическом процессе необходимо установить ряд дополнительных обстоятельств, характерных

именно для террористического акта. К ним можно отнести сжатую эпидемическую кривую с пиком, достигаемым для некоторых возбудителей за несколько суток (эпидемиология «точечного источника»). При большинстве естественно возникающих эпидемий наблюдается постепенный рост числа заболевших, так как люди постепенно вступают в контакт с всевозрастающим числом больных, переносчиков инфекции или предметов, служащих передатчиками патогена. В противоположность этому все те, кто подвергся нападению с применением БО, должны вступить в контакт с биологическим агентом примерно в одно и то же время. Сжатая эпидемическая кривая будет наблюдаться в большинстве случаев экспонирования к точечному источнику инфекции, включая вспышки пищевого отравления, которые могут быть естественными или, возможно, умышленно спровоцированными. Однако эта кривая индивидуальна и будет зависеть от инкубационного периода и течения болезни. При использовании террористами биологических токсинов максимальное количество пораженных появится в течение нескольких часов [59].

Следует сказать о так называемых «невозможных эпидемиологиях». Например, эпидемиология лошадиных энцефалитов у людей тесно связана с экологией этих вирусов в естественно возникающих эндемических очагах. Сведения о широком распространении случаев инфицирования вирусом венесуэльского энцефалита лошадей (ВЭЛ) среди людей за пределами известных эндемических районов, при отсутствии условий для природной трансмиссии – комаров-переносчиков или заболевания у лошадей, следует рассматривать с подозрением, поскольку они могут свидетельствовать о неестественном попадании вируса в окружающую среду. К «невозможной эпидемиологии» также нужно относить все случаи появления болезни, которая является необычной для данного географического района, особенно если их появляется сразу несколько [59].

Важно также учитывать локализованностъ эпидемического очага. Эпидемия возникает с подветренной стороны от точки атак. Если появится подозрение, что вспышка вызвана аэрогенным инфицированием людей, то всегда среди заболевших можно определить круг лиц, находившихся в зоне прохождения аэрозольного облака.

К менее важным эпидемическим признакам можно отнести легочные поражения. По мнению ряда специалистов, такие поражения свидетельствуют о террористическом акте [91]. Однако легочных

поражений может вообще не быть, если биологический агент попал в организм человека с пищей (возбудители энтероинфекций) или был введен ему в кровь (ВИЧ, токсины). Кроме того, не у всех инфекций всегда развивается легочная форма болезни после проникновении возбудителя в легкие. Например, возбудитель сибирской язвы из легких попадает в регионарные лимфатические узлы и там размножается, не вызывая в первые сутки болезни развития первичной пневмонии [59]. Сама же болезнь быстро переходит в септическую форму с поражением многих органов и тканей. Среди них и менингиты, и вторичная пневмония. На поздней стадии болезни «легочная» и «кишечная» формы сибирской язвы практически не различаются между собой [92].

Высокие показатели заболеваемости и смертности среди экспонированных лиц больше имеют отношение к клинике инфекции, чем к ее эпидемиологии. Они зависят от выбранного террористами возбудителя инфекции и условий осуществления террористического акта.

Клинические симптомы возникшей болезни могут быть забыты из-за ее длительного отсутствия в регионе, как это произошло с конго-крымской геморрагической лихорадкой, вспыхнувшей в станице Обливской Ростовской области. По этой причине никто из специалистов сразу не смог обратить внимание на характерные для нее симптомы. Кроме того, многие, если не большинство инфекционных болезней, вызываемых биологическими агентами, не имеют специфических признаков и симптомов в первые дни их проявления.

Более низкие показатели заболеваемости у персонала, защищенного от экспонирования (например, у тех, кто находился внутри здания). Эти показатели можно уверенно сопоставить только после окончания эпидемии и когда станет известно направление движения аэрозольного облака. Кроме того, необходимо учитывать устойчивость штаммов микроорганизмов к лекарственным препаратам. Действительно, природные штаммы возбудителей чумы, сибирской язвы, туляремии и ряда других болезней, чувствительны к большинству используемых в клинике антибиотиков. Однако обнаружение резистентных штаммов в очаге подозрительной вспышки, свидетельствует о теракте только в совокупности с другими эпидемическими признаками теракта («эпидемиология точечного источника», «невозможная эпидемиология» и др.) [93].

В то же время эпидемиология террористического акта при многократном применении БПА имеет характерные особенности. Как показали материалы террористического акта в Далласе, на начальном этапе расследования у следователей возникло определенное психологическое препятствие в истолковании собранных ими эпидемиологических данных. Они считали, что преступники совершить такой акт могут только однократно, а дальше их должно заботить только то, как быстрее скрыться с места преступления. Однако, как оказалось, у террористов такого психологического препятствия не возникало. Будучи не удовлетворенными полученными результатами, они повторяли попытки инфицирования людей до тех пор, пока не получили нужный результат. Кроме того, одновременно могут действовать несколько групп биотеррористов. Поэтому распространенное среди специалистов представление о сжатой эпидемической кривой биологического террористического акта верно не для всех возможных сценариев. При многократном использовании террористами биологических агентов возникнет несколько первичных очагов инфекции, появление которых будет растянуто по времени и эпидемиология «точечного источника» в начале эпидемии может не прослеживаться [94].

Наряду с диверсионным методом непосредственного применения биологических агентов, взрывы на объектах биологической промышленности, в микробиологических лабораториях научно-исследовательских и практических учреждений МЗ, других министерств и ведомств РФ по возможному характеру медико-санитарных последствий необходимо также отнести к биотеррористическим актам [93].

Указанные объекты по своей природе являются искусственными резервуарами возбудителей опасных инфекционных заболеваний и по этой причине должны быть отнесены к биологически опасным объектам. Имевшие место аварийные ситуации на этих объектах (не террористического происхождения) полностью подтверждают это положение.

Большое значение иностранные авторы придавали также способу непосредственного инфицирования источников водоснабжения и пищевых продуктов, для заражения которых могут быть использованы возбудители холеры, чумы, сибирской язвы, бруцеллеза, туляремии, сапа, мелиоидоза, брюшного тифа, паратифов, дизентерии, Ку-лихорадки, пситтакоза, натуральной оспы, кокцидиоидомикоза, а также ботулинического, стафилококкового, дифтерийного и ряда

других токсинов. Как видно из приведенного перечня, через воду могут передаваться многие возбудители, которые в естественных условиях этим путем не распространяются.

Ряд авторов отмечают, что в воду можно внести такое число микробов (токсинов), при котором из числа употреблявших ее людей может заболеть от 20 до 50%. Для этого каждые 100 $см^3$ зараженной воды должны содержать одну минимальную летальную дозу для человека, что потребует при заражении водопровода около 1 л концентрированной культуры, например, сальмонелл на 5 млн л воды.

Приведенные выше особенности чрезвычайных ситуаций, связанных с актами биотерроризма, требуют обеспечения высокой степени готовности соответствующих государственных структур к проведению комплекса мероприятий по ликвидации последствий биотеррористических диверсий.

Появление реальной угрозы биологического терроризма в России может иметь тяжелые последствия, поскольку на сегодняшний день ни население, ни государственные службы в полной мере не готовы к адекватному реагированию на его проявление, а также к проведению своевременных и эффективных мер по ликвидации последствий таких террористических актов. В целом возрастающая вероятность использования террористами биологических средств представляет реальную угрозу национальной безопасности России.

Несмотря на ряд принятых решений, реальное состояние готовности органов государственной власти, заинтересованных министерств и ведомств к проведению мероприятий по предотвращению и ликвидации последствий актов биотерроризма и биокатастроф пока не отвечает в полной мере потребностям страны. Определены лишь пути и направления, в соответствии с которыми предстоит целенаправленная кропотливая работа по восстановлению и наращиванию системы биологической защиты в России [94].

В мирное время инфекционная заболеваемость среди населения контролируется органами санитарно-эпидемиологического надзора и в определенной степени управляется с помощью плановой иммунопрофилактики. Достигается это с помощью Календарей профилактических прививок (в том числе ведомственных), которые систематически пересматриваются и совершенствуются. В случае изменения эпидемической обстановки, обусловленной ростом инфекционной заболеваемости, по решению региональных, федеральных или ве-

домственных органов здравоохранения осуществляются прививки по эпидпоказаниям против конкретной инфекции. При возникновении чрезвычайных ситуаций, сопровождающихся массовыми поражениями, гибелью людей и животных, загрязнением окружающей среды, нарушением санитарно-эпидемиологического благополучия, значительным материальным и экономическим ущербом, эпидемическая обстановка может измениться коренным образом. В эпидемиологическом отношении по масштабам катастрофы наибольшую опасность представляют военные действия и техногенные аварии (в том числе биотеррористические диверсии). В этом случае к числу потенциальных эпидемических болезней, кроме вероятных БПА, в районах разрушений могут быть отнесены так называемые инфекции военного времени (брюшной, сыпной тифы, холера, вирусные гастроэнтериты, дизентерия и др.), а также природно-очаговые заболевания. Следует подчеркнуть, что резкий подъем инфекционной заболеваемости, эпидемии и пандемии в свою очередь являются чрезвычайными ситуациями биологической природы.

Современный биотерроризм, основу которого составляет использование его субъектами биологических средств, безусловно, является разновидностью терроризма в целом. Проблема биотерроризма состоит в том, что эта разновидность терроризма может стать социальным детонатором крупных перемен, которые могут произойти как в отдельных странах и регионах, так и в архитектуре системы международных отношений в целом [93].

3.5. Перечень и классификация биологических средств оружия массового поражения по данным литературы

Ключевым вопросом теории биологической войны является выбор биологического поражающего агента. В естественных условиях насчитывается свыше 1 тыс. возбудителей инфекционных и паразитарных болезней человека, однако далеко не все они пригодны для целей ведения биологической (бактериологической) войны.

Для правильного выбора направления исследований в области биологической защиты важно определить перечень вероятных агентов БО. По данной проблеме существует обширная литература,

в которой рассматриваются различные возбудители ООИ, являющиеся вероятными агентами БО. Некоторые перечни включают более 50 БА. На сегодняшний день найдено всего около 200 видов высокоэффективных болезнетворных агентов, которые могут применяться в качестве возбудителей болезней человека, животных и растений. Поэтому привести строго зафиксированный перечень агентов БО не представляется возможным.

Классификация микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, токсинов) по их вероятности использования в качестве БПА не только имеет принципиальное значение для планирования и разработки мероприятий по защите от БО, но и оказывает существенную помощь в организации и осуществлении контроля над работами в этой области.

Первыми, кто сформулировал требования к возможным средствам бактериологического нападения, были американские ученые Розбери, Кабат, Болдт, которые в 1942 г. в докладе правительству США «Бактериологическая война» привели 9 кодифицированных критериев для отбора возможных БПА и оценки их «боевого качества». К ним были отнесены: повышенная инфицирующая способность агента; высокая заболеваемость и смертность в очагах заражения; возможность массового культивирования и сохранения в вирулентной форме; резистентность к спонтанному и искусственному обеззараживанию; возможность широкого распространения (эпидемичность); трудность специфической профилактики и лечения, вызываемых агентами болезней; множественность путей распространения (в том числе аэрогенный); трудность обнаружения или быстрого распознавания агента или болезни и уменьшенная опасность обратного воздействия (ретроактивность) агента на агрессора [97].

Аналогичные требования к микроорганизмам, потенциально пригодным для использования в качестве БО в программной статье, помещенной в американском журнале «Military medicine» в 1963 г., выдвигает Dan Crozier [97]. В статье «Биологическая война» (1964 г.) Fothergill считает, что для успешного использования БПА не должны подвергаться большему губительному влиянию внешних факторов в полевых условиях, т.е. не обладать максимальным показателем гибели в аэрозольном состоянии; население, против которого применяется БО, должно иметь невысокий иммунитет к применяемому биологическому агенту, а при наличии «стойкого» иммунитета он должен

быть «пробиваем» при использовании больших доз микроорганизмов, особенно в аэрозольном состоянии. Renaud de la Taille (1969 г.) дополняет указанные характеристики возможных БПА следующими требованиями: «…быть прочными и резистентными и не эволюционировать в природных условиях в неожиданном направлении; быть термоустойчивыми при взрыве бомб; желательно, чтобы использовались зоонозные (бипатогенные), а не антропонозные агенты».

С.А. Джарылгасов отмечает, что по вопросу о военно-тактической характеристике возможных агентов БО существует обширная литература, в которой содержатся критерии, установленные на основании теоретических и практических особенностей применения БО. Такими критериями он считает высокую вирулентность и эпидемичность возбудителя, возможность приготовления необходимого количества БПА без значительных материальных затрат (рентабельность), устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, невозможность при современном уровне науки создания напряженного иммунитета к данному возбудителю [105].

Характеристика агента БО рассматривается как совокупность специфических свойств, обусловливающих поражающее действие, боевую эффективность и способы применения БО в зависимости от поставленных целей. Наиболее важными военно-тактическими показателями при отборе возбудителей ООИ и бактериальных токсинов для производства БС являются: заражающая (поражающая) доза; методы культивирования (накопления) и сроки хранения рецептур; устойчивость БПА при боевом применении; способы заражения объектов внешней среды; инкубационный период; тяжесть клинического течения и исходы заболевания; контагиозность вызванных инфекций (опасность заболевания для окружающих); возможность ранней диагностики и индикации, наличие специфических средств профилактики, лечения и степень ретроактивности [7, 97].

Под ретроактивностью (обратным действием) понимается суммированный признак военно-тактической оценки возбудителя, выражающийся в том, что вызванные нападающей стороной очаги бактериального заражения потенциально опасны для самих же нападающих, если они войдут в зараженную зону. Ретроактивность зависит от эпидемичности заболевания, вызываемого биологическим средством и состояния БЗ (включая уровень специфического иммунитета) против применяемого БПА у нападающей стороны.

Одним из существенных требований к БПА является его высокая вирулентность и, вытекающая отсюда, минимальная инфицирующая доза для человека при аэрогенном заражении. Считается, что использование ослабленного агента или недостаточной дозы возбудителя ООИ не только сведет на нет успех применения БО, но и окажет на население, подвергшееся бактериологическому нападению, иммунизирующее воздействие и тем самым повысит их резистентность к данному виду БО при повторной атаке. Поэтому разработчики БО пытались в первую очередь повысить вирулентность вероятных агентов БПА [97].

Важным требованием, предъявляемым к вероятным БПА, является его высокая эпидемичность, обеспечивающая продолжительность поражающего действия за счет воспроизводства вторичных эпидемических очагов. Это требование, кроме увеличения санитарных потерь, выдвигается для того, чтобы усилить психологический эффект на население, вызвать дезорганизацию экономики и управления вследствие развития буквально в геометрической прогрессии эпидемических заболеваний (массовых эпидемий).

Большое значение для эффективности применения БПА имеет устойчивость патогенных микроорганизмов к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в результате чего они могут терять свою поражающую способность и погибать.

Спорообразующие формы микроорганизмов весьма устойчивы к воздействиям солнечной радиации, колебаниям температуры, влажности, реакции среды и т.п. и им отдается предпочтение при выборе кандидатов в БПА.

Вегетативные формы микробов – потенциальных агентов БО по этому признаку могут быть разделены на 2 группы: слабо-резистентные (возбудители трансмиссивных заболеваний) и достаточно резистентные (возбудители кишечных и воздушно-капельных инфекций). Есть данные, что некоторые представители второй группы могут размножаться во внешней среде, например, холерный вибрион в воде и иле рек.

С целью повышения устойчивости отдельных возбудителей ООИ во внешней среде были разработаны специальные стабилизирующие добавки, предохраняющие микроорганизмы от гибели, а также оптимизированы методики выращивания культур. Специалистами неоднократно предпринимались шаги по разработке системы классифика-

ции опасных и особо опасных инфекционных болезней, возбудители которых являются потенциальными агентами БО [7].

По этиологическому принципу были выделены 5 групп:

– вирусные инфекции: лихорадка Чикунгунья, лихорадка денге, американский западный и восточный энцефаломиелиты лошадей, венесуэльский энцефаломиелит лошадей, грипп, желтая лихорадка, натуральная оспа;

– риккетсиозные инфекции: Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, эпидемический сыпной тиф;

– бактериальные инфекции: сибирская язва, бруцеллез, холера, сап, мелиоидоз, чума, туляремия, брюшной тиф, дизентерия;

– грибковые заболевания: кокцидиоидомикоз;

– биологические токсины: ботулинические, стафилококковый энтеротоксин.

По вероятности использования патогенов в военно-тактических целях были выделены 3 группы:

– инфекции, выводящие из строя или так называемые инкапаситанты, приводящие к развитию легко протекающих, незаразных, но имеющих тенденцию к длительному (хроническому) течению заболеваний (туляремия, бруцеллез, ВЭЛ, американский восточный и западный энцефаломиелиты лошадей);

– инфекции со смертельным исходом (чума, натуральная оспа, сибирская язва);

– инфекции вызывающие тяжелые смертельные заболевания, которые не передаются от человека к человеку и занимают по боевой эффективности промежуточное положение между первой и второй группами (возбудители сапа, мелиоидоза и др.).

По степени вероятности использования потенциальные БПА могут быть разделены на 4 группы:

– реальная: возбудители ВЭЛ, натуральной оспы, лихорадки Ку, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы, туляремии и ботулинический токсин. Для агентов этой группы, обладающих высокой боевой эффективностью, решены такие кардинальные вопросы, как массовое культивирование и стабильность биологических свойств в состоянии аэрозоля;

– менее реальная: возбудители геморрагических лихорадок вирусной природы (Кьясанурская болезнь, Омская геморрагическая лихорадка, лихорадка Мачупо);

– вероятная: возбудители американских восточного и западного энцефаломиелитов лошадей, японского энцефалита, лихорадки долины Рифт, желтой лихорадки, гриппа, пситтакоза, сыпного тифа, мелиоидоза, сапа, кокцидиоидомикоза. Реальность применения этих агентов сомнительна из-за некоторых особенных свойств возбудителя (невысокая стабильность в состоянии аэрозоля, плохая накопляемость в питательных средах, низкая вирулентность);

– проблематичная: возбудители пятнистой лихорадки Скалистых гор и холеры (для аэрозольного применения).

Кроме перечисленных классификаций БПА подразделятся также на смертельные и выводящие из строя, предназначенные для того, чтобы вызывать инвалидизацию, временную или полную утрату трудоспособности пораженных.

Согласно классическому (общепринятому) подходу БО представляет собой систему, включающую действующее начало – БПА в рецептурной форме, обеспечивающей сохранение БА при эксплуатации оружия, технические устройства для перевода рецептур в аэродисперсное состояние и средства доставки этих технических устройств к цели. Указанная система может функционировать лишь при наличии обученного персонала и организационных структур, требуемых для технического обслуживания и управления этими средствами [97].

Были достаточно подробно проанализированы опубликованные экспертами разных стран перечни потенциальных агентов БО [74, 86]. Следует заметить, что список БПА в подобных документах воспроизводился с минимальными отклонениями в ту или иную сторону уже на протяжении нескольких десятилетий. С наибольшим постоянством в перечнях встречаются БПА:

– бактериальной природы: возбудители чумы, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, сапа, мелиоидоза, легионеллеза;

– риккетсиозной природы: возбудители эпидемического сыпного тифа, пятнистой лихорадки Скалистых гор, лихорадки Ку;

– вирусной природы: возбудители натуральной оспы, лихорадок денге, Эбола, Ласа, марбургской болезни, боливийской геморрагической лихорадки, ВЭЛ, восточного энцефалита лошадей, желтой лихорадки, японского энцефалита, лихорадки долины Рифт, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, конго-крымской геморрагической лихорадки;

– биологические токсины: ботулинические, стафилококковый энтеротоксин.

Основную часть всех перечней составляют возбудители ООИ. Очевидно, это связано с тем, что в последние десятилетия зарубежные военные специалисты, работающие по реализации программ БЗ, проявляют по-прежнему большой интерес к возбудителям летальных инфекций.

Специалистов привлекает и то, что большинство вирусных инфекций до сих пор не имеет эффективных средств профилактики и специфического лечения и, кроме того, они способны вызывать иммуносупрессию, делая организм высоко чувствительным к суперинфицированию. Важно и то, что значительная часть вирусных заболеваний трудно диагностируется. Особый интерес по-прежнему представляют возбудители геморрагических лихорадок. По тяжести вызываемой клинической картины их возбудители соответствуют основным требованиям, предъявляемым к БПА.

Наряду с традиционно обсуждаемыми в контексте БПА токсинами микробного происхождения (ботулинический, стафилококковые энтеротоксины, столбнячный, сибиреязвенный, шигеллезный) прочное место в перечнях стали занимать токсины растительного и животного происхождения (рицин, абрин, афлотоксин, сакситоксин и др.)

Наибольшей токсичностью для человека отличаются ботулинические и шигеллезный токсины, рицин. Однако степень токсичности не всегда является решающей. Например, стафилококковый энтеротоксин В умеренно токсичен, тем не менее в военных кругах США его считают наиболее удачным из числа временно выводящих из строя. Среди упомянутых токсинов эксперты зарубежных стран отдают приоритетное значение ботулиническому токсину, стафилококковому энтеротоксину В и рицину [88].

По данным НИИ инфекционных болезней армии США и руководителя Центра по противодействию биологическому терроризму США, спектр потенциальных БПА, «наиболее пригодных для применения», включает всего 10 возбудителей вирусной, риккетсиозной и бактериальной природы (вирусы натуральной оспы, ВЭЛ, лихорадки Марбург и гриппа; риккетсии сыпного тифа, коксиеллы Бернета; возбудители чумы, сибирской язвы, туляремии и сапа) и ботулотоксин [62].

Отбор конкретного патогена, потенциально пригодного в качестве средства нападения, а также включение его в формируемый перечень таких кандидатов в БПА с целью определения задач БЗ, возможно осуществить путем выбора из числа возбудителей, обсуждаемых в специальных публикациях по проблеме БО. Следует отметить, что формирование списка на основе подобного подхода в настоящее время будет некорректным, поскольку при этом не учтена существенная информация ограниченного доступа, накопленная в последние годы по данной проблеме. Более обоснован пересмотр имеющихся, и уже хорошо известных, перечней с переоценкой потенциальной пригодности отдельных возбудителей, на основе так называемых критериев военно-технического (военно-эпидемиологического) отбора. Они были сформированы ранее и содержали от четырех до восьми, очень редко от 10 до 12 основных показателей отбора, в зависимости от квалификации эксперта в данной области знаний.

Наиболее полным принято считать список агентов, разработанный международными экспертами для целей Конвенции 1972 г. Научно-методический подход к разработке категорированного перечня микроорганизмов и токсинов с учетом возможных сценариев применения БПА был предложен рядом специалистов [1]. Так, возможные сценарии применения разбиты на две группы. Для каждой группы были предложены оценочные критерии, по которым проводился отбор потенциальных БПА.

Первая группа – сценарии, подразумевающие поражение людей посредством аэрозольного, алиментарного или контактного способов. БС, которые могут быть использованы в подобных сценариях, оценивались по следующим критериям: использование БА в качестве табельной рецептуры, патогенность возбудителей, летальность, контагиозность, устойчивость во внешней среде, наличие средств профилактики, наличие средств лечения, наличие средств идентификации возбудителей.

Вторая группа – сценарии, подразумевающие поражение посредством трансмиссивного способа. Из имеющегося списка возбудителей были выбраны только те, которые могут передаваться человеку через насекомых, и оценивались они по тем же критериям.

На основании анализа полученных результатов был разработан перечень, включающий БС по расчетной степени «идеальности», в который вошли возбудители натуральной оспы и сибирской

язвы, стафилококковый энтеротоксин «В», ботулинический токсин, технофильные микроорганизмы, вирус Эбола. Отсутствие в этом перечне возбудителей чумы и туляремии авторы объясняют наличием высокоэффективных средств профилактики и лечения, а также средств и методов экспресс диагностики. И как они полагают, в связи с этим использование данных БС для поражения с точки зрения организаторов диверсий и терактов не будет эффективным [1]. По нашему мнению, с этим предположением нельзя согласиться, так как основная масса людей в плановом порядке не прививается против чумы, которая относится к высокопатогенным и контагиозным ООИ.

Многие эксперты, особенно не имеющие медицинской подготовки, предъявляли к возбудителю – кандидату в БПА, всего четыре требования:

– поражающее в отношении человека действие;

– возможность получения (культивирования) биомассы в достаточном количестве и с надлежащей биологической активностью;

– эффективность действия в аэрозольном состоянии;

– возможность обеспечения населения МСЗ и соответственно учет наличия таких средств у применяющей стороны.

Инфекционисты и эпидемиологи в качестве основного критерия будут рассматривать способ передачи инфекции, тяжесть заболевания и т.д. Биотехнологи в основу заложат способность микроорганизмов к накоплению целевых продуктов [1, 91, 92]. С позиции специалистов, изучающих оперативно-тактические и медико-санитарные основы биологической защиты, наиболее важны аэробиологические показатели, степень устойчивости во внешней среде, контагиозность, величина инфицирующей дозы и т.д. [1, 94, 98].

Одним из важных критериальных признаков, которому должно соответствовать БПА, является патогенность. Учет данного свойства микроорганизмов необходим при различных вариантах использования БС. Предполагается, что приоритет для организаторов и исполнителей нападения будут представлять БС, вызывающие тяжелую форму протекания заболевания с высокой летальностью.

Если целью акта биотерроризма является достижение максимального поражающего эффекта, то наиболее вероятно применение высококонтагиозных микроорганизмов (чума, натуральная оспа) или бактериальных токсинов (ботулизм).

Другим важным критерием является инкубационный период. Следует отметить, что в случае крупномасштабного применения БС, имеющих длительный инкубационный период, возможны ситуации, когда инфицированные люди без признаков развития заболевания могут продолжать трудовую деятельность, при этом существует опасность дальнейшего распространения заболевания среди их окружения. В том случае, когда нападающие хотят добиться быстрого эффекта, видимо, наиболее предпочтительным будет использование возбудителей и бактериальных токсинов, вызывающих заболевания с коротким инкубационным периодом, таких как чума, натуральная оспа, туляремия, ботулизм, дизентерия, грипп и др.

При совершении биологического нападения, диверсионного или террористического акта используемые патогенные микроорганизмы подвергаются воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, в результате чего они могут терять свою поражающую способность и погибать. По этому признаку они подразделяются на группы:

– малоустойчивых, способных при боевом применении сохранять свои патогенные свойства в течение от 1 до 3 ч (возбудители чумы, желтой лихорадки и др.);

– устойчивых в пределах суток (возбудители бруцеллеза, Ку-лихорадки, натуральной оспы и др.);

– высокоустойчивых, сохраняющих свои свойства в течение многих суток, недель и даже лет (возбудители сибирской язвы).

Важным критерием при выборе БС будет служить механизм передачи возбудителя и пути его проникновения в организм (контактный, алиментарный, трансмиссивный, воздушно-капельный, воздушно-пылевой). Некоторые микроорганизмы обладают универсальностью механизмов инфицирования (сибирская язва, чума, натуральная оспа и др.). Наиболее эффективен и опасен для массового поражения людей аэрозольный механизм, предполагающий диспергирование возбудителей и аэрогенное заражение.

Следует также отметить, что показатели отбора потенциальных БПА существенно отличаются от тех, которые принято использовать при оценке значимости инфекционных болезней (ИБ) с целью организации системы противоэпидемических мероприятий по их предупреждению [60, 61]. Последние учитывают некоторые качественные характеристики течения ИБ при их естественном распространении, но отнюдь не саму возможность или угрозу возможности возникно-

вения болезней в необычных условиях и в трудно прогнозируемых масштабах для объекта, подвергшегося нападению.

Таким образом, в качестве критериев отбора БС, подходящих для применения в качестве БПА могут служить такие свойства возбудителей инфекционных болезней и токсинов, как патогенность (токсичность), контагиозность, а также тяжесть заболевания, смертность и специфические пути инфицирования [60, 90].

Попытки классификации микроорганизмов как потенциальных агентов БО проводились многими исследователями. Каждая из них вносила определенный здравый смысл и порядок в эту проблему, которая ввиду своей сложности, на наш взгляд, еще не нашла окончательного объективного решения и оно вряд ли будет найдено из-за постоянного прогресса науки и биотехнологии.

Все известные подходы к обоснованию перечней БПА, пригодных для крупномасштабного применения, а также для совершения диверсий и террористических актов с применением БА, основаны на экспертных оценках и во многом зависят от квалификации и профессиональной подготовки экспертов. Существует несколько подходов к формированию перечня возможных БПА [1].

Кумулятивная оценка по военно-техническим признакам разделяет весь список кандидатов в БПА на 3 группы: реальные возбудители; вероятные; маловероятные и сомнительные.

Метод экспертной оценки предусматривает оценку экспертами каждого из выбранных ими возбудителей по балльной шкале в соответствии со списком критериев, определяющих необходимость включения в перечень. Один из методов включал критерии, разбитые на группы в зависимости от ситуационных (функциональных) требований к возбудителям, определяющих возможное использование данного БПА в составе БО, либо в террористических целях, риск возникновения чрезвычайных ситуаций природного или техногенного характера, а также несовершенство (отсутствие) МСЗ и методов защиты у применяющей стороны.

В результате были выделены:

– высокозначимые возбудители и токсины;

– возбудители и токсины существенной значимости;

– менее значимые возбудители и токсины.

Другой метод экспертной оценки рекомендовал для формирования перечня актуальных инфекционных болезней и осложнений

микробной этиологии разделять их по категориям: инфекции наивысшей значимости; инфекции высокой значимости; инфекции потенциально высокой значимости; инфекции, подлежащие мониторингу.

Зарубежные специалисты используют в настоящее время перечни потенциальных БПА, адаптированные к возможному применению в условиях региональных войн и осуществления террористических и диверсионных актов [75, 99].

Классификация БПА по степени важности для национальной безопасности США представлена в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Категории приоритетных (критических) биологических агентов, которые должны быть учтены при стратегическом планировании готовности к вспышкам, вызванным биологическим терроризмом
(разработка рабочей группы стратегического планирования Центра контроля болезней – CDC, Атланта, США)

Категория А	Категория В	Категория С
Variola major (натуральная оспа)	Coxiella burnetti (Ку-лихорадка)	Вирус Nipax
Bacillus anthracis (сибирская язва)	Brucella species (бруцеллез)	Хантавирусы
Yersinia pestis (чума)	Burkholderia mallei (сап)	Вирусы комариных геморрагических лихорадок (Tickborne hemorrhagic fever viruses)
Токсины Clostridium botulinum (ботулизм)	Альфавирусы, включая вирусы венесуэльского энцефаломиелита лошадей, восточного и западного энцефаломиелита лошадей	Вирус клещевого энцефалита
Francisella tularensis (туляремия)	Рицин – токсин из растения Ricinus communis (касторовые бобы)	Вирус желтой лихорадки

Окончание табл. 3.3

Вирусы, вызывающие геморрагические лихорадки: филовирусы, включая вирусы геморрагических лихорадок Эбола и Марбург	Эпсилон-токсин; Clostridium perfringens; Энтеротоксин В стафилококковый	Полирезистентный Mycobacterium tuberculosis
Аренавирусы, включая вирусы лихорадок Ласса, аргентинской геморрагической лихорадки и связанные с ними вирусы	Salmonella spp.; Shigella dysenteriae; Escherichia coli O157; H7; Vibrio cholerae; Cryptosporidium parvum	
А (наивысшая степень); В (вторая наивысшая) и С (третья наивысшая)		

Агенты категории А могут быть легко диссеминированы злоумышленниками и обладают способностью трансмиссии между людьми; вызывают высокую смертность среди пораженных лиц, вызванные ими эпидемии разрушительны для системы здравоохранения и способны вызвать панику среди населения и социальные эксцессы.

Агенты категории В поддаются диссеминации труднее, вызывают менее тяжелые по клинике болезни с меньшим количеством смертельных исходов.

Агенты категории С включают недавно выявленные микроорганизмы или те из известных, к которым отмечен повышенный интерес современных исследователей. Они способны вызвать массовую заболеваемость и смертность, нанести серьезный удар по здравоохранению, если в будущем будут разработаны технологии их массового производства и диссеминации.

Российская классификация БПА, предложенная Г.Г. Онищенко и соавт. [54, 58, 73], представлена в табл. 3.4.

Известный специалист в области биологической защиты академик А.А. Воробьев подошел к проблеме еще с одних позиций, довольно часто используемых при оценке того или иного явления. Он применил критериально-рейтинговый подход к оценке вероятности использования БА в качестве потенциального БО [1, 85]. Предлагаемая им классификация БО представлена в табл. 3.5.

Согласно этой классификации, все БА разделены на 3 группы.

Таблица 3.4

БПА бактериальной и вирусной природы, ранжированные по вероятности их использования для совершения биотеррористического акта

Наивысшая значимость	Высокая значимость	Повышенная значимость	Низкая значимость
Variola major (натуральная оспа)	Вирус Эбола (лихорадка Эбола)	Вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей	Legionella pneumophila (легионеллез)
Bacillus anthracis (сибирская язва)	Вирус Марбург (лихорадка Марбург)	Вирус лихорадки долины Рифт	Вирус Крым-Конго (конго-крымская лихорадка)
Yersinia pestis (чума)	Вирус Ласса (лихорадка Ласса)	Burkholderia mallei (сап)	Вирус Хантаан (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом)
	Вирус оспы обезьян (оспа обезьян)	Burkholderia pseudomallei (мелиоидоз)	Вирус желтой лихорадки (желтая лихорадка)
	Vibrio cholerae (холера)	Francisella tularensis (туляремия)	Вирус Денге (лихорадка Денге)
		Rickettsia provazekii (эпидемический сыпной тиф)	Вирус Мачупо (боливийская геморрагическая лихорадка)
		Coxiella burnetti (Ку-лихорадка)	Вирус Хунин (аргентинская геморрагическая лихорадка)
			Brucella species (бруцеллез)
			Salmonella typhi (брюшной тиф)
			Вирус клещевого весенне-летнего энцефалита (клещевой весенне-летний энцефалит)

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

I группа включает все природные БА, способные вызывать массовые поражения людей.

Ко II группе отнесены природные БА, которые могут быть использованы в террористических (диверсионных) целях. Они имеют свойства, присущие БА I группы, и, кроме того, отвечают ряду дополнительных требований.

Наконец, к III группе БА отнесены все искусственно полученные тем или иным способом агенты, обладающие рядом свойств, усиливающих или маскирующих их действие, а также расширяющих сферу возможного применения.

Таблица 3.5

Классификация БА, применение которых вероятно в качестве БО

Группа, №	Вид БА	Требования к БА
1	Природные БА, способные вызвать массовые поражения и обладающие рядом признаков, обеспечивающих их применение в качестве БО	чувствительность человека; малая инфицирующая доза; наличие массового способа инфицирования; контагиозность; высокая устойчивость в окружающей среде; практическая возможность массового производства и накопления; высокий ущерб, массовость поражения; отсутствие надежных средств диагностики, лечения, профилактики
2	Природные БА, которые могут быть применены в террористических целях, обладающие рядом признаков, обеспечивающих их использование в качестве БО	высокая вероятность инфицирования; скрытность процесса инфицирования; отсутствие каких-либо демаскирующих спецсредств для осуществления инфицирования; безопасность осуществления инфицирования для оператора
3	Неприродные, искусственно полученные БА, которые могут быть использованы в целях I и II, но отличающиеся от природных следующими свойствами	повышенная вирулентность; более высокая устойчивость; атипичная клиническая картина; трудности диагностики; малая эффективность лечения и профилактики; преодоление иммунитета; новые факторы патогенности

ГБУ РБ Республиканская стоматологическая поликлиника Башкирская республиканская стоматологическая поликлиника

Исходя из вышеизложенной классификации БА как БО и руководствуясь комплексом требований, которым они должны отвечать, А.А. Воробьев ранжировал их по степени вероятности для реального применения.

Для этого были сформулированы основные критерии, определяющие вероятность использования микроорганизмов в качестве БО и степень выраженности каждого из этих показателей в 5-балльной шкале. Критерии (10) и принципы оценки их выраженности приведены в табл. 3.6. Степень выраженности каждого показателя

Таблица 3.6

Основные критерии, определяющие вероятность использования микроорганизмов в качестве БО

Признак	Степень выраженности, баллы
Чувствительность человека к микробу	Высокая – 4–5; средняя – 2–3; низкая – 1; отсутствие – 0
Инфицирующая доза при аэрозольном пути инфицирования	Очень малая – 5; малая – 4; средняя – 2–3; большая – 1
Контагиозность (индекс)	1–5; 0,5–0,75–4; 0,1–0,25–3; 0.1–2–1
Возможные пути инфицирования	Аэрозольный – 4–5; пероральный – 2–3; парентеральный – 1
Устойчивость в аэрозоле и в окружающей среде	Высокая – 4–5; средняя – 2–3; малая – 1
Характер заболевания (тяжесть, летальность, длительность болезни и др.)	Тяжелое с высокой летальностью – 5; тяжелое с небольшой летальностью – 4; длительное, без летальности – 3; легкое – 1–2
Возможность массового производства биоагента (культивирование, физико-химические формы, сохраняемость, аэрозолирование и др.)	Удовлетворяет всем показателям – 4–5; трудности по 1 показателю – 3; трудности по большинству показателей – 1–2
Возможность экспресс-диагностики	Возможна – 4–5; затруднена – 3–2; сомнительная – 1
Наличие средств профилактики	Надежные – 4–5; удовлетворительные – 3–2; слабые 1–2
Наличие средств лечения	Надежные – 4–5; удовлетворительные – 3–2; слабые – 1–2

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ
БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

определяли на основании имеющихся в литературе данных примерно для 30 видов патогенных бактерий, вирусов и токсинов.

Расчеты, полученные на основании данных табл. 3.6, позволили «выстроить» БА в соответствии с рейтингом (сумма баллов) и распределить их на 3 группы по степени вероятности использования в качестве БО (табл. 3.7). К I группе авторы отнесли возбудителей, имеющих рейтинг более или равный 15, т. е. набравших более 50% максимально возможных баллов («идеальных»). Ко II группе отнесли возбудителей, имевших в сумме от 10 до 14 баллов, т. е. набравших от 30 до 50% от максимально возможных. В III группу вошли возбудители с рейтингом менее 10 баллов (< 30% максимально

Таблица 3.7

Рейтинговая система распределения БА по вероятности их использования в качестве БО

I группа (высокая вероятность использования, рейтинг > 15)		II группа (возможно использование, рейтинг – 10–14)		III группа (слабая вероятность использования, рейтинг > 10)	
Возбудитель	Рейтинг	Возбудитель	Рейтинг	Возбудитель	Рейтинг
Оспа	26	Бруцеллез	13	Бешенство	8
Чума	23	Японский энцефалит	13	Брюшной тиф	7
Сибирская язва	21	Желтая лихорадка	13	Дизентерия	6
Ботулизм	21	Холера	13	Стафилококк	5
ВЭЛ	20	Столбняк	13	ВИЧ	5
Туляремия	20	Дифтерия	12		
Лихорадка Ку	20				
Лихорадка Марбург	18				
Грипп	17				
Сап	17				
Сыпной тиф	15				

возможных баллов). По результатам проведенных расчетов можно утверждать, что БА I группы с наибольшей вероятностью могут быть использованы в качестве БО; БА II группы, вероятно, могут рассматриваться как потенциальные агенты БО, а биоагенты III группы не должны учитываться как агенты, которые могут использоваться как БО для массового поражения людей. Следует также отметить, что среди 10 критериев, избранных для вероятностной оценки возможности использования БА как БО, могут быть критические.

В настоящее время в связи с возрастающей угрозой применения БПА в диверсионно-террористических целях и, исходя из возможных способов применения БПА в актах биотерроризма, западными экспертами определен примерный перечень наиболее вероятных агентов с указанием их отличительных особенностей [80] (табл. 3.8).

При составлении таблицы эксперты учитывали то, что наибольший эффект при террористическом акте будет обеспечен за счет высокой летальности среди пораженных людей, наибольшей тяжести клинической картины, экзотичности заболевания и массовости поражения.

Аналогичные исследования были выполнены в нашей стране, результаты которых представлены в табл. 3.9.

Исторически потенциальная опасность БПА оценивалась прежде всего в интересах военных действий. На встрече экспертов по инфекционным заболеваниям, проведенной в 1999 г. в Центре по контролю за инфекционными заболеваниями США, были рассмотрены списки опасных БПА и разработаны критерии отбора из них потенциально опасных при применении. Отобрано около 40 БПА (вирусы или группы вирусов, бактерии, риккетсии, грибы и токсины) и сформированы три категории A, B и C, включающие БПА по степени значимости угрозы для мирного населения [100, 101, 102]:

Категория A: Bacillus anthracis (сибирская язва), Clostridium botulinum (ботулизм), Yersinia pestis (чума), Variola major (оспа натуральная) и другие поксвирусы, Francisella tularensis (туляремия), вирусные геморрагические лихорадки, вызываемые аренавирусами (Хунин, Мачупо, Гуанарито, Ласса), буньявирусами (хантавирусы, долины Рифт), флавивирусами (Денге), филовирусами (Эбола, Марбург).

Категория B: Burkholderia pseudomallei (мелиоидоз), Burkholderia mallei (сап), Coxiella burnetti (лихорадка Ку), Brucella species (бруцел-

Таблица 3.8

Перечень и особенности современных БПА, вероятных для применения в диверсионно-террористических целях [80]

Способ применения	Возможный БПА	Отличительные особенности
Аэрозольный	Вирусы натуральной оспы, лихорадок Эбола, Марбург, Ласса, гриппа, возбудители чумы, сибирской язвы, сапа, мелиоидоза, легионеллеза, риккетсии сыпного тифа, коксиеллы Бернета	Высокая летальность. Массовость заболевания (контагиозность). Тяжесть течения. Экзотичность заболевания. Устойчивость в аэрозоле. Отсутствие средств защиты. Возможность массового производства
Алиментарный	Возбудители сибирской язвы, чумы, ботулизма, холеры, коксиеллы Бернета, токсины	Высокая летальность. Массовость заболевания (контагиозность). Тяжесть течения. Экзотичность заболевания. Устойчивость к щелочам или кислотам, термообработке, действию окислителей
Трансмиссивный	Вирусы венесуэльского энцефаломиелита лошадей, лихорадок долины Рифт, Денге, геморрагических лихорадок, возбудители чумы, туляремии	Высокая летальность Массовость заболевания (контагиозность). Тяжесть течения. Экзотичность заболевания. Возможность массового производства
Контактный	Вирусы натуральной оспы, лихорадок Эбола и Марбург, возбудители чумы, туляремии, холеры, сапа	Высокая летальность. Массовость заболевания (контагиозность). Тяжесть течения. Экзотичность заболевания

лез), Ricinus communis (токсин Рицин), Clostridium perfringens (эпсилон-токсин), стафилококковый энтеротоксин В, Rickettsia prowazekii (сыпной тиф), патогены, угрожающие пищевой и водной безопасности: бактерии (E. coli – диарея, холерные вибрионы, шигеллезы, сальмонеллезы, Listeria monocytogenes – листериоз, Campylobacterjejuni – энтерит, Yersinia enterocolitica – энтерит), вирусы (Caliciviruses, гепатит А), простейшие (Cryptosporidium parvum – диарея, Cyclospora

Таблица 3.9

Классификация БА и токсинов, наиболее вероятных в качестве средств для совершения диверсионно-террористических актов

Критерии оценки	Группы БПА по механизму действия	Виды микроорганизмов (биологических агентов)
Инкубационный период	Быстродействующие (максимум поражения в первые сутки)	Ботулинический токсин
	Замедленного действия (появление поражения от 2 до 5 сут)	Возбудители чумы, сибирской язвы, туляремии, ВЭЛ, желтой лихорадки, сапа, мелиоидоза .
	Отсроченного действия (появление поражения спустя 5 сут)	Возбудители бруцеллеза, сыпного тифа, натуральной оспы, лихорадки Ку
Тяжесть поражения	Смертельного действия	Возбудители чумы, сибирской язвы, натуральной оспы, желтой лихорадки, ботулотоксин
	Временно выводящие из строя	Возбудители ВЭЛ, бруцеллеза, туляремии, лихорадки Ку, сапа, мелиоидоза.
Контагиозность	Высококонтагиозные	Возбудители чумы, натуральной оспы
	Контагиозные в определенных условиях	Возбудители желтой лихорадки, сыпного тифа, лихорадки Денге
	Неконтагиозные	Возбудители туляремии, лихорадки Ку, бруцеллеза, сапа, мелиоидоза, ботулотоксин
Устойчивость возбудителя во внешней среде	Малоустойчивые (1–3 ч)	Чума, ВЭЛ, желтая лихорадка, ботулотоксин
	Относительно устойчивые (до 24 ч)	Сап, мелиоидоз, бруцеллез, туляремия, сыпной тиф, натуральная оспа
	Высокоустойчивые	Сибирская язва, лихорадка Ку

БАШКОРТОСТАН · БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

cayatanensis – диарея, Giardia lamblia – энтерит, Entamoeba histolytica – амебиаз, Toxoplasma – токсоплазмоз, Microsporidia – микроспоридии), вирусные энцефалиты (Западного Нила, Ла Кросс, энцефалит калифорнийский, энцефаломиелит лошадей, ВЭЛ, энцефаломиелит лошадей западный, японский энцефалит, болезнь леса Кьяссанур).

Категория С: вирусы клещевых геморрагических лихорадок (вирус конго-крымской геморрагической лихорадки), клещевых энцефалитов, желтой лихорадки, устойчивые к лекарствам формы возбудители туберкулеза, грипп, риккетсиозы, бешенство.

Оценка опасности биологических агентов как средств биотерроризма против гражданского населения проводилась по следующим критериям:

– высокая заболеваемость и смертность;

– потенциал для непосредственной трансмиссии от человека к человеку либо через переносчика;

– низкая инфекционная доза и высокая инфекционность аэрозоля, способная вызывать большие вспышки;

– способность контаминировать продовольственные и водные ресурсы;

– отсутствие специфических диагностических тестов и/или эффективного лечения;

– отсутствие безопасных и эффективных вакцин;

– потенциал вызывать страх у населения и медицинских работников;

– потенциал для использования в качестве БО.

Агенты, отнесенные к категории А, являются наиболее опасными для человека. Их применение может привести к массовым жертвам, а некоторые из них, например оспа и чума, способны поставить под угрозу функционирование целого государства. Так, например, вирус натуральной оспы считается самым опасным из-за своих патогенных и эпидемических свойств. За всю историю человечества оспа унесла около полумиллиарда человеческих жизней – больше, чем войны и прочие эпидемии вместе взятые. Поэтому большинство разработанных программ биологической безопасности направлены на разработку средств защиты от агентов, относящихся к категории А [103–106].

Безусловно, что данный список представляет интерес и в 2002 г. он был использован Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний, одним из ведущих в США в области изучения

инфекционных агентов, при разработке краткосрочного и долгосрочного планов исследований по противодействию терроризму.

Крайне опасно возможное использование в диверсионно-террористических целях агентов «возникающих инфекций». По оценкам экспертов, изучено всего не более нескольких процентов существующих вирусов и чуть большая доля бактерий, а природа постоянно создает новые патогены. Для этих заболеваний не разработаны средства лечения и профилактики. Ряд возникающих и вновь появляющихся патогенов, таких как вирус Западного Нила, ближневосточного респираторного коронавирусного синдрома (MERS), лекарственно устойчивые Streptococcus, Staphylococcus и Mycobacterium tuberculosis также могут быть опасными биологическими агентами.

Значительную угрозу представляют и так называемые химерные организмы, сконструированные с помощью простых генетических манипуляций. На конференции, прошедшей в Бельгии в ноябре 2001 г., ученые пришли к выводу, что пандемию гриппа можно вызвать искусственным путем. По мнению доктора Р. Бебстера – директора Сотрудничающего центра ВОЗ по изучению экологии гриппа у животных и птиц – террористы вполне могут инициировать вспышку гриппа. Возможности современной биотехнологии позволяют создать вирус гриппа того типа, который наблюдался в 1919 г. и вызвал многомиллионные смерти во всем мире. В противовес этим угрозам должны быть разработаны методики выявления таких искусственно созданных агентов и специфические средства для профилактики и лечения вызываемых ими заболеваний.

За последние 50 лет появилось более 30 неизвестных ранее инфекционных болезней (среди которых СПИД, геморрагические лихорадки Марбург, Эбола, Хендра, Ниппа, SARS, MERS и т.п.). Основной причиной появления этих болезней считается адаптация существующих в природе микроорганизмов к человеку. Кроме того, «традиционные» возбудители болезней в результате не всегда разумной деятельности человека меняют такие свойства, как патогенность, антигенная структура, устойчивость к лекарствам и т.п. Специалисты вновь всерьез рассматривают возможность появления оспы или оспоподобного заболевания [7].

Из анализа военно-тактической характеристики некоторых потенциальных БПА видно, что с тактической точки зрения для их

применения используются следующие пути и механизмы инфицирования людей:

– воздушно-капельный, воздушно-пылевой (аэрозольный) – при вдыхании зараженного БС воздуха;

– через слизистые оболочки и кожные покровы – при попадании на них частиц биологического аэрозоля;

– алиментарный – при употреблении зараженной биологическими средствами пищи и воды;

– трансмиссивный – при укусах зараженными переносчиками.

Заражение от больных контагиозными инфекциями происходит теми же путями, которые свойственны данной нозологической форме при естественном развитии эпидемического процесса.

Путь заражения, величина заражающей дозы, вид БА и его вирулентность в момент заражения, восприимчивость организма (резистентность и иммунитет), своевременность применения эффективных средств профилактики и медицинской помощи существенно влияют на развитие и течение заболевания (поражения), что проявляется в первую очередь в различном по длительности инкубационном периоде, тяжести заболевания, продолжительности заболевания и его исходе.

Существует также классификация БПА, основанная на принципах лабораторной биобезопасности и состоянии биозащиты. Для принципа лабораторной биобезопасности основным условием является способность БПА вызывать заболевание и риск выживания в лабораторных условиях. Для биозащиты основным условием является потенциальная опасность применения БПА и их связь с устойчивостью во внешней среде [107].

Имеются классификации БПА, основанные на других принципах. К ним относятся классификация избирательных агентов и токсинов, разработанная специалистами США [108], и классификация Австралийской группы патогенов для человека и животных, и токсинов для экспортного контроля [109].

Изучение и опасность БПА тесно сочетаются с их способностью вызывать заражение персонала лабораторий и объекты окружающей среды. В некоторых странах созданы и обоснованы перечни биологических агентов по оценке риска заражения, основанные на критериях лабораторной биобезопасности. ВОЗ опубликовано «Руководство по лабораторной биобезопасности» в 2004 г. [110].

Национальный институт здоровья США выпустил гайдлайн для изучения рекомбинантных ДНК молекул, который позволил разделить БПА на 4 группы, а также опубликовал категорированный перечень для каждого БПА [111]. Поскольку первая публикация документа состоялась в 1994 г., гайдлайн подвергался многочисленным изменениям и дополнениям. Европейский Союз (ЕС) разделил БПА на 4 группы риска и в 2000 г. опубликовал категорированный перечень [112].

Согласно «Руководству по биобезопасности при работе с патогенными микроорганизмами в микробиологических лабораториях», разработанному специалистами Китая и опубликованному Государственным Советом в 2004 г., потенциальные БПА были разделены на 4 группы. При этом в первую группу были отнесены микроорганизмы с наивысшей степенью опасности, которые, согласно классификациям ВОЗ, США и ЕС, отнесены к 4 группе опасности [112]. В 2006 г. Китайское министерство здравоохранения опубликовало «Перечень патогенных микроорганизмов, передающихся человеку», в котором идентифицированы уровни опасности каждого патогенного микроорганизма и лаборатории согласно уровню защиты BSL, в которых с ними можно работать [113]. Нельзя не отметить, что в указанный перечень вошли не только естественно встречающиеся инфекционные заболевания, но и БПА [114]. В 1991 г. Американским Центром по контролю и предупреждению заболеваний (CDC) обоснованы и опубликованы три группы БПА по категориям, основанным на уровне их опасности [115]. Вслед за террористической атакой 9 ноября и, главным образом, вслед за атаками с использованием возбудителя сибирской язвы в 2001 г., Европейская комиссия обнародовала перечень БПА, который стал основным с мая 2002 г. В этом документе Комиссия сформулировала перечень БПА, для которых наличие специфических средств защиты может быть решающим. Как результат были сформированы две группы БПА [116]. Отечественные специалисты также провели потенциальную оценку и идентифицировали три группы БПА [117].

Учитывая многообразие существующих на сегодняшний день перечней БПА, мы попытались провести сравнение и анализ этих перечней по критериям лабораторной биобезопасности и биозащиты. На наш взгляд, такой подход важен при разработке эффективных мер защиты от биопатогенов медикаментозными и немедикаментозны-

ми средствами защиты при возникновении чрезвычайных ситуаций. В плане сравнительной оценки и анализа были использованы перечни биологических агентов, сформированные на основе критериев лабораторной биобезопасности специалистами ВОЗ, США (Национальный институт здоровья, CDC), России, ЕС и Китая.

Проведенный анализ показал, что при разработке классификации БПА специалисты ВОЗ, США (Национальный институт здоровья), ЕС и Китая в расчет принимали четыре категории лабораторной биобезопасности. Согласно категоризации специалистов ВОЗ, Национального института здоровья (США) и ЕС, к группе 1 были отнесены микроорганизмы, представляющие наименьший риск для здоровья человека, в то время как к группе 4 – микроорганизмы, представляющие для человека наивысший риск опасности. Напротив, специалисты Китая категоризацию микроорганизмов по риску опасности для человека провели в обратном порядке, а именно: к группе 4 отнесены микроорганизмы, характеризующиеся наименьшей опасностью для человека, в то время как в группу 1 вошли микроорганизмы, характеризующиеся наивысшей опасностью для здоровья человека.

Основное внимание в анализируемых классификациях лабораторной биобезопасности сфокусированы на тяжести вызываемых ими заболеваний, способности того или иного возбудителя поражать популяцию людей, отсутствии эффективных средств профилактики и лечения (табл. 3.10).

Согласно данным, приведенным в табл. 3.10, перечень специалистов Китая по категориям опасности для человека приведен в обратном порядке, а именно: агенты, отнесенные к группе 1, обычно не вызывают заболеваний у человека, агенты, отнесенные к группе 2, вызывают заболевания у человека, которые, однако, не представляют опасности для него и эффективно поддаются лечению и профилактике. Помимо этого отмечено, что риск передачи относящихся к данной группе микроорганизмов от человека к человеку очень низкий или, вообще, отсутствует. В группу 3 вошли возбудители, способные вызвать серьезное инфекционное заболевание. При этом специалисты ВОЗ выделили в эту группу те биопатогены, которые способны вызвать единичные случаи серьезного заболевания у конкретного человека, но лишены способности вызывать массовые поражения. В то же время специалисты ЕС и Китая отнесли к этой группе и биопатогены, способные вызвать массовые заболевания популяции.

Таблица 3.10

Сравнение категорий БПА по критерию биологической безопасности согласно взглядов специалистов ВОЗ, Национального института здоровья США, Европейского союза и Китая

Группа	ВОЗ	Национальный институт здоровья	Европейский союз	Китай
1	2	3	4	5
1	Микроорганизмы, которые не вызывают заболевания у человека или животных	Агенты, которые не ассоциируются с заболеваниями у здоровых взрослых людей	Микроорганизмы, не способные вызвать заболевание у человека	Микроорганизмы, в норме присутствующие в окружающей среде, не вызывающие заболевания у человека или животных
2	Патогены, которые могут вызвать заболевание у человека или животных, но могут представлять серьезную опасность для лабораторных работников. При попадании в лабораторные помещения они могут вызвать серьезные инфекции, но эффективная терапия и превентивная профилактика существенно снижает риска подобных поражений	Агенты, ассоциирующиеся с заболеваниями человека, которые редко могут вызвать серьезные поражения и для которых эффективно применение средств профилактики и терапии	Микроорганизмы, которые могут вызвать заболевание у человека и могут оказаться опасными для работников, обычно эффективно предотвращаются средствами профилактики и лечения	Могут вызвать заболевание у человека и животных, но в условиях нормальной экологической обстановки, не представляют серьезной опасности для человека, животных и окружающей среды, риск передачи минимальный. В лабораторных условиях редко вызывают серьезные заболевания, эффективно поддающиеся профилактике и терапии

Окончание табл. 3.10

1	2	3	4	5
3	Патогены, которые обычно вызывают серьезные заболевания у человека или животных, но не передаются от одного инфицированного к другому. Эффективно лечатся и профилактируются	Агенты, которые ассоциируются с серьезными или летальными заболеваниями человека, для которых предупреждение или лечение могут оказаться эффективными (высокий индивидуальный риск, но низкий групповой риск)	Микроорганизмы, способные вызвать заболевания у человека и предсталять серьезную опасность для работников. Они могут представлять риск для распространения в коллективе, но эффективнно поддаются профилактике и лечению	Микроорганизмы, могут вызывать серьезные заболевания у человека и животных. Они редко легко передаются между людьми, от животных к человеку, среди животных прямо или опосредованно
4	Патогены, которые обычно вызывают серьезные заболевания у человека или животных и которые могут быть легко передаваться от одного индивидуума к другому, прямо или опосредованно. Эффективная терапия или профилактика не всегда могут оказаться эффективными	Агенты, которые вызывают серьезные или летальные заболевания у человека, для которых превентивные или терапевтические мероприятия не всегда оказываются эффективными (высокий индивидуальный риск и высокий групповой риск)	Агенты, которые вызывают определенные заболевания у человека, которые являются серьезной опасностью для лабораторных работников. Они могут представлять высокий риск передачи внутри коллектива; Профилактические и терапевтические мероприятия обычно неэффективны	Микроорганизмы, способные вызвать очень серьезные заболевания у человека и животных, включая биологические агенты, не выявляемые на территории Китая

Однако как в том, так и другом случае спектр биопатогенов, включенных в данную группу, отличался тем, что вызываемые ими поражения эффективно поддаются лечению и в отношении них имеются эффективные средства профилактики. Группу 4 составили биопатогены, способные вызвать серьезные инфекционные заболевания, которые либо трудно поддаются лечению, либо в отношении них отсутствуют эффективные средства лечения и профилактики. Более того, специалисты Китая включили в эту группу БА, которые в естественных условиях не выявляются на территории государства. Вместе с тем нельзя не отметить, что категоризация биопатогенов по принципам безопасности работы с ними в лабораторных условиях порой не всегда отражает истинную их опасность, особенно в плане поражающей активности.

В последнее время специалисты, в основном США, ЕС и России, придерживаются несколько иных подходов в классификации БПА по степени опасности. Их подход основывается, на принципах наличия или отсутствия биологической защиты от воздействия тем или иным возбудителем. Такой подход позволил выделить три основные группы БПА. В то же время специалисты ЕС склоняются к выделению только двух групп биопатогенов. Общность и различия выше описанных вглядов на проблему классификации БПА суммированы в табл. 3.11 и 3.12.

В целом можно констатировать, что существенных различий в подходе к формированию классификации современных БПА между специалистами России, США и ЕС нет. В обоих случаях на первый план выступает степень опасности биопатогена и вызываемого им поражения для человека. Однако при этом специалисты США (CDC) осуществляют деление БПА в зависимости от их поражающего действия и наличию следующих признаков:

– степени распространения и передачи от человека к человеку;

– количества и масштаба летальных исходов и степени нанесения ущерба здоровью пострадавшего;

– информации о применении БПА или появлении первых случаев заболевания неясной этиологии с тяжелым или молниеносным течением, приводящие к панике среди населения и социальной нестабильности.

– степени вероятности специальных действий со стороны государственных структур в плане ликвидации последствий применения

Таблица 3.11

Классификация БПА бактериальной природы с учетом критериев биобезопасности и биозащиты

Биологический агент	Категория биологической безопасности			Категория биологической защиты		
	Национальный институт здоровья (США)	ЕС	Китай	CDC США	ЕС	Россия
1	2	3	4	5	6	7
Bacillus anthracis	2	3	2	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Yersinia pestisa	3 (2)	3	2	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Francisella tularensisb	3 (2)	3 (2)	2	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Clostridium botulinumc	2	2	3	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Burkholderia mallei	3	3	2	Категория В	Очень высокая опасность	1 группа
Burkholderia pseudomallei	3	3	–	Категория В	Высокая опасность	2 группа
Rickettsia prowazekiid	3	3	2	Категория В	Очень высокая опасность	1 группа
Rickettsia rickettsiid	3	3	2	–	Высокая опасность	2 группа
Coxiella burnetiie	3 (2)	3	2	Категория В	Очень высокая опасность	1 группа
Brucella species	3	3	2	Категория В	Высокая опасность	2 группа
Staphylococcus aureusc	2	2	3	Категория В	–	3 группа
Clostridium perfringensc	–	2	3	Категория В	–	3 группа

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯЛЫ БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Окончание табл. 3.11

1	2	3	4	5	6	7
Vibrio cholerae	2	2	2	Категория B	Высокая опасность	2 группа
Salmonella species	2	3 (2)	3	Категория B	Опасные	3 группа
Shigella species	2	3 (2)	3	Категория B	Опасные	3 группа
Escherichia coli O157:H7i	2	3	3	Категория B	Опасные	3 группа
Chlamydia psittacij	2	3 (2)	3	Категория B	Опасные	3 группа
Corynebacterium diphtheriae	2	2	3	–	Высокая опасность	2 группа
Legionella pneumophila	2	2	3	–	Опасные	3 группа
Mycobacterium tuberculosis	3	3	2	–	Опасные	3 группа

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

БПА (при применении БПА с очень высокой степенью опасности для человека всегда необходимо привлечение государственных структур для ликвидации вызванных им последствий, что также позволяет их отнести к очень высоко опасным – группа 1) [118].

Специалисты ЕС при разработке классификации БПА по степени их поражающего действия и, как следствие, опасности для человека, в основном руководствуются расчетами по следующей формуле:

$$T=(B \times M \times A \times D)\text{-}Tr + C,$$

где T – уровень опасности;

B – базовый уровень отсчета;

M – смертность;

A – способность передаваться аэрогенным путем;

D – способность передаваться от человека к человеку;

Tr – наличие средств профилактики и лечения для возможного ответа;

C – производственный потенциал.

Таблица 3.12

Классификация БПА вирусной природы с учетом критериев биобезопасности и биозащиты

Биологический агент	Категория биологической безопасности			Категория биологической защиты		
	Национальный институт здоровья (США)	ЕС	Китай	CDC США	ЕС	Россия
1	2	3	4	5	6	7
Variola major	–	4	1	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Ebola virus	4	4	1	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Marburg virus	4	4	1	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Lassa virus	4	4	1	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Machupo virus	4	4	1	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Crimean-Congo hemorrhagic fever virus	4	4	1	Категория А	Очень высокая опасность	1 группа
Guanarito virus	4	4	1	–	Высокая опасность	2 группа
Junin virusc	4 (2)	4	1	–	Очень высокая опасность	1 группа
Omsk Hemorrhagic Fever Virus	4	3	1	–	Высокая опасность	2 группа
Sabia virus	4	4	1	–	Высокая опасность	2 группа
Venezuelan equine encephalitis	3 (2)	3	1	Категория В	Высокая опасность	2 группа
Eastern equine encephalitis	2	3	1	Категория В	Высокая опасность	2 группа
Western equine encephalitis	2	3	1	Категория В	Высокая опасность	2 группа

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Окончание табл. 3.12

1	2	3	4	5	6	7
Influenza virus	3 (2)	2	2 (3)	–	Опасные	3 группа
Japanese Encephalitis Virus	3 (2)	3	2	–	Опасные	3 группа
Yellow fever virus	3(2)	3	1(3)	–	Высокая опасность	2 группа
Rift Valley fever virus	3(2)	3	2	–	Высокая опасность	2 группа

Базовым уровнем (B) отсчета является текущее состояние перечня БПА применительно к ЕС, а также его согласование с CDC (США). Способность передаваться от человека к человеку (D) включает количество потенциально чувствительных лиц. Производственный потенциал (C) включает производственную базу по наработке БПА и средств защиты от них, ее стабильность и мощность [119].

Специалисты нашей страны делят БПА на три категории по следующим критериям:

– чувствительность человека к БПА;

– инфицирующая доза БПА для воспроизведения инфекции при аэрозольном применении;

– контагиозность;

– возможные пути заражения;

– устойчивость БПА в условиях аэрозольного применения и в окружающей среде;

– эпидемиологические аспекты поражения;

– характеристики поражения – инкубационный период, клиническая картина заболевания, длительность заболевания (с и без применения средств профилактики и лечения), летальность (с и без применения средств профилактики и лечения);

– возможность массовой наработки;

– возможность постановки быстрого диагноза;

– наличие и эффективность средств профилактики;

– наличие и эффективность средств терапии [120].

Анализ вышеприведенной информации убедительно свидетельствует, что при разработке классификации БПА с учетом их пора-

жающего действия необходимо учитывать значительное количество факторов, характеризующих каждый микроорганизм, а также вызываемое им поражение, нежели при разработке аналогичной классификации с учетом критериев биологической безопасности. Более того, разработка классификации БПА с учетом их поражающего действия предусматривает учет индивидуальных характеристик каждого возбудителя. К их числу следует отнести интенсивность размножения, способность к диссеминации, устойчивость во внешней среде и др. Такой подход при разработке классификации БПА более оправдан, поскольку повышает объективность и обоснованность ответных мер противодействия их поражающему действию, затрагивает характеристику эпидемиологической ситуации и чувствительности того или иного патогена и вызванного им поражения к средствам профилактики и терапии, а также дозы БПА, способные вызвать аэрогенную инфекцию.

Представленные в табл. 3.11 и 3.12 данные свидетельствуют, что большинство БПА, вошедших в классификацию, составленную с учетом их поражающей активности специалистами CDC (США), ЕС и России идентичны. Например, Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis, Variola major и вирус Marburg отнесены к группе очень высокой опасности. Однако имели место и некоторые различия. Так, Burkholderia mallei были отнесены специалистами ЕС и России к группе возбудителей с очень высокой опасностью, в то время как специалисты CDC (США) этот возбудитель отнесли к группе 2 – возбудителям высокой опасности. Кроме того, Rickettsia prowazekii, Coxiella burnetii отнесены специалистами России к группе биопатогенов с очень высокой опасностью для человека, в то же время специалисты CDC (США) и ЕС этих возбудителей отнесли к группе с высокой опасностью для человека. Вирус гриппа всеми специалистами признается как потенциально опасный БПА в плане поражения человека, однако при разработке классификации его отнесли по степени опасности к 3 группе – опасным биопатогенам для человека. Возможно, это обусловлено наличием в настоящее время достаточно большого арсенала эффективных противовирусных средств и иммунобиологических лекарственных препаратов в отношении данного биоагента.

Таким образом, эффективная защита от опасных инфекционных заболеваний в естественных условиях или в результате применения

вызываемых их возбудителей в качестве БПА возможна только в том случае, если достаточно отчетливо очерчен их перечень и известны возможные последствия их применения. Знание этой информации позволит не только улучшить мероприятия по медико-биологической защите в данных условиях применительно к конкретному возбудителю, но и позволяет наметить научные и технологические подходы по их совершенствованию, а также приоритетность разработки эффективных средств профилактики и лечения.

В настоящее время существуют различные классификации БПА, способных негативно влиять на человека и окружающую среду. В связи с этим очевидно, что необходимо иметь больше информации о свойствах конкретных возбудителей опасных инфекций и БПА, их патологических эффектах и других характеристиках для последующего использования информации при формировании надежной системы медико-биологической защиты населения страны.

Одной из особенностей возбудителей опасных инфекционных заболеваний является способность при попадании в окружающую среду одновременно поражать человека, животных и растения. Эти возбудители способны вызвать летальные исходы, массовую заболеваемость достаточно в короткие промежутки времени после применения и нанести тем самым существенный урон здоровью населения в целом. Некоторые характеристики возбудителей опасных инфекционных заболеваний – потенциальных БПА, приведены в табл. 3.13 и 3.14.

Применение возбудителей ОИЗ в качестве БПА может быть явным или скрытым, поскольку по своим характеристикам они отличаются от конвенционального оружия определенными уникальными свойствами. Эффекты БПА при воздействии на живые биообъекты не мгновенны, развиваются, как правило, в течение нескольких часов и даже недель, о чем свидетельствует появление первых симптомов поражения среди подвергшейся их воздействию популяции. Если биопатогены микробного происхождения менее зависимы от живых биологических систем и тем самым способны достаточно длительный период времени существовать вне живой системы, то вирусы в этом плане более прихотливы к «живым» биосистемам, поскольку именно в таких системах они осуществляют определенную часть цикла своего развития.

Таблица 3.13

Возбудители опасных инфекционных заболеваний, которые могут быть использованы в качестве БПА

Вид биопатогена	Таксономия	Вызываемое заболевание	Путь доставки биопатогена	Состояние в поражающей рецептуре
Бактерии	Ba. Anthracis	Сибирская язва	Аэрозоль	Споры
	Y. pestis	Чума	Аэрозоль	Вегетативные клетки
	Br. Melitensis	Бруцеллез	Аэрозоль	Вегетативные клетки
	Br. Abortus	Бруцеллез	Аэрозоль	Вегетативные клетки
	Bu. Mallei	Сап	Аэрозоль	Вегетативные клетки
	Bu. pseudomallei	Мелиоидоз	Аэрозоль	Вегетативные клетки
Вирусы	Variola virus	Натуральная оспа	Аэрозоль	Вирусные частицы
	Ebola virus	Геморрагическая лихорадка Эбола	Аэрозоль	Вирусные частицы
	Marburg virus	Геморрагическая лихорадка Марбург	Аэрозоль	Вирусные частицы
Токсины	C. botulinum	Ботулизм	С пищей/водой	Токсин
	St. aureus	Стафилококковый энтеротоксин типа В	Пища/вода	Токсин
	Ricin (растительный)	Рициновый токсин	Пища/вода	Токсин
	Trichothecene (грибы)	Трихотеценовый Т2 токсин	Пища/вода	Токсин

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ГИГИЕНЫ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Таблица 3.14

Краткая характеристика отдельных возбудителей опасных инфекционных заболеваний – потенциальных агентов биотерроризма

Агент	Инкубационный период (дни)	Передача от человека к человеку	Заболеваемость / смертность при отсутствии лечения	Методы индикации, идентификации
Ba. Anthracis	1–5	Нет	Высокая/высокая	Культура, серология, ИФА, ПЦР
Y. pestis	2–3	Да	Высокая/высокая	Культура, серология, ИФА, ПЦР
Brucella sp.	5–60	Нет	Высокая/высокая	Культура, серология, ИФА, ПЦР
Bu. mallei	3–7	Нет	Высокая/высокая	Культура, серология, ИФА, ПЦР
Bu. pseudomallei	3–7	Нет	Высокая/высокая	Культура, серология, ИФА, ПЦР
Botulinum toxin	1–5	Нет	Высокая/высокая	ИФА, биопроба на мышах
Variola virus	7–17	Да	Высокая/высокая	Серология, выделение вируса, ИФА, ПЦР
Viral hemorrhagic fever	4–21	Да	Высокая/высокая	Серология, выделение вируса, ИФА, ПЦР

Башкортостанская энциклопедия

Вирусы способны реплицироваться только внутри живых клеток и являются патогенными для человека, животных и растений. Они содержат белки и нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и имеют способность к быстрому размножению. Грибы представляют собой одноклеточные или многоклеточные эукариотические организмы, в состав которых входит хлорофилл. Некоторые виды грибов вызывают заболевания у растений и у человека. Токсины представляют собой вторичные метаболиты бактерий, грибов, водорослей, растений, рыб, ракообразных и моллюсков, и обладают способностью оказывать поражающее действие в очень низких концентрациях, повреждая тем самым функциональное состояние пораженной клетки.

Возбудители опасных инфекционных заболеваний, перечни которых рассмотрены в главе, представляют серьезную угрозу здоровью населения при террористическом или диверсионном применении. Важно подчеркнуть, что, к сожалению, на сегодняшний день не все вероятные БПА созданные на основе возбудителей из этих списков относятся к вакциноуправляемым инфекциям. Против них ИЛП или отсутствуют, или разрабатываются.

Поэтому в борьбе с ними важное значение приобретают фармакологические лекарственные средства (антибиотики, химиопрепараты, интерфероны и др.), с помощью которых может проводиться экстренная и специфическая профилактика.

Литература

1. *Маркович, И.В.* Биологическое оружие: проблемы распространения терроризма, политика противодействия / И.В. Маркович, А.Е. Симонова. – М.: Издательство ЛКИ, 2011. – 240 с.

2. *Gandioso, J.* Biological WMD: The Threat From State. Sandia National Laboratories. – Albuquerque NM USA., 2007. – 147 p.

3. *Christophe, G.* Biological warfare: A historical perspective / G. Christophe, T. Cieslak, J. Pavlin // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 412–417.

4. *Wheelis, M*. Biological warfare before 1914. In: Moon J.E van Courtland., editor. Biological and toxin weapons: Research, development, and use from the middle ages to 1945. Vol. 1/ M. Wheelis, Stockholm. – Stockholm International Peace Research Institute, 1991. – P. 8–34.

5. *Иванов, А.В.* Проблемы биологической безопасности в чрезвычайных ситуациях // Инф. сборник № 27. Центр стратегических исследований ГЗ МЧС. – М.: Изд-во ООО «Мульти Медиа», 2005. – С. 19–22.

6. *Smart, J.K.* Histroy of chemical and biological warfare: an American perspective. – Washington, DC: Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center, 1997. – P. 9–86.

7. *Hu, W.S.* Design of retro viral vectors and helper cells for gene therapy / W.S. Hu, V.K. Pathak // Pharmacol Rev. – 2000. – Vol. 52. – №. 4. – P. 493–511.

8. *Cramplon, J.M.* Model system to evaluate the use of transgenic haematophagous incects to deliver protective vaccines / J.M. Cramplon, S.L. Stowell. – Parassitologm. – 2003. – Vol. 41. – № 1–3. – P. 473–477.

9. *Robinson, J.P.* The Rise in CB Weapons. The Problem of Chemical and Biological Warfare / J.P. Robinson, M. Leitenberg. – Stolkholm: Almquist and Wiksells, 1971. – 248 p.

10. *Torok, T.J.* A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 389–395.

11. *Olson, K.B.* Aum Shinrikyo: once and future threat? // Emerg. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 5. – P. 513–516.

12. *Klietmann, W.F.* Bioterrorism: Implications forthe clinical microbiologist / W.F Klietmann, K.L. Ruoff // Clin. Microbiol. Rev. – 2001. – Vol. 14. – P. 364–381.

13. *Logan, N.A.* Bacillus and recent lyderived genera / N.A. Logan // P.C. Turnbull-Manual of clinica lmicrobiology. – Washington D.C: American Society for Microbiology, 1999. – P. 357–369.

14. *Jernigan, D.B.* Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 1019–1028.

15. *Swartz, M.N.* Aerobic spore-forming bacilli. – Microbiology, Philadelphia, Pa: J. B. Lippincott Company, 1990. – P. 625–631.

16. Department of Defense, Chemical and Biological Defense Program. Annual Reportto Congress., 2008.

17. *Иванов, А.В.* Проблемы биологической безопасности в чрезвычайных ситуациях // Инф. сборник № 27. Центр стратегических исследований ГЗ МЧС. – М.: Изд-во ООО «Мульти Медиа», 2005. – С. 19–22.

18. *Федоров, Ю.М.* О состоянии и мерах по противодействию биологическому терроризму в Российской Федерации // Инф. сборник № 27. Центр стратегических исследований ГЗ МЧС. – М.: Изд-во ООО «Мульти Медиа», 2005. – С. 64–67.

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

19. Противодействие биологическому терроризму // Практическое руководство по противоэпидемическому обеспечению / под ред. Г.Г. Онищенко. – М.: «Петит-А», 2003. – 301 с.

20. *Atlas, R.M.* Bioterrorism: From th reatto reality // Annul. Rev. Microbiol. – 2002. – Vol. 56. – P. 167–185.

21. *Parent, M.A.* Cell-mediated protection against pulmonary Yersinia pestis. / M.A. Parent, K.N.Berggren, L.W. Kummeret et al. // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73. – P. 7304–7310.

22. *Hubalek, Z.* Brucellosis of common vole (Microtusarvalis) / Z. Hubalek, H.C. Scholz, I. Sedlacek // Vector Brone Zoonotic Dis. – 2007. – 7. – P. 679–687.

23. *Pappas, G.* The new gobalmap of human Brucellosis / G. Pappas, P. Papadimitriou, N. Akritidis // Lancet. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6. – P. 91–99.

24. *Thavaselvam, D.* Cloning and expression of immunoreactive Brucella melitensis 28 kDa outer membrane protein (Omp28) gene and evaluation of its potential for clinical diagnosis of brucellosis / D.Thavaselvam, A. Kumar, S. Tiwari // J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 421–428.

25. *Gilligan, P.H.* Therapeutic challenges posed by bacterial bioterrorism threats // Curr. Opin. Microbiol. – 2002. – Vol. 5. – P. 489–495.

26. *Burtnick, M.N.* Development of capsular polysaccharide-based glycoconjugates for immunization against melioidosis and glanders / M.N. Burtnick, C. Heiss, R.A. Roberts // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2012. – Vol. 2. – P. 108.

27. *Petro, J.B.* Biotechnology: impact on biological warfare and diodefense / J.B. Petro, T.R. Plase, J.A. Mc Nulty // Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice and Science. – 2003. – Vol. 1. – № 3. – P. 7–12.

28. *Dance, D.A.* Melioidosis: Thetipoftheiceberg? – Clin. Microbiol., 1991. – Vol. 4. – P. 52–60.

29. *Chaowagul, W.* Melioidosis: A major cause of community-acquired septicemia in North eastern Thailand / W. Chaowagul, N.J. White, D.A. Dance // J. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 159. – P. 890–899.

30. *Currie B.J.* Melioidosis: Acute and chronic disease, relapse and reactivation / B.J. Currie, D.A. Fisher., N.M. Anstey // Trans. R. Soc Trop. Med. High. – 2000. – Vol. 94. – P. 301–304.

31. *Limmathurotsaku, l.D.* Melioidosis vaccines: a systematic review and appraisal of the potential to exploit biodefense vaccines for public health purposes / l.D. Limmathurotsaku, Y. Lubell, G.C. Koh // Plops. – 2012. – Vol. 1. – P. 1488.

32. *Haque, A.* Combining vaccination and postexposure CpG therapy provides optimal protection against lethal sepsis in a biodefense model of human

melioidosis / A. Haque, K. Chu, N. Patel // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204. – № 4. – P. 636–644.

33. *Allen, S.D.* Manual of clinical microbiology / S.D. Allen, C.L. Emery. J.A. Siders. – Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1999. – P. 654–671.

34. *Arnon, S.S.* Botulism toxin as a biological weapon: Medical and public health management / S.S. Arnon, R. Schechter, T.V. Inglesby et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 1059–1070.

35. *Dembek, Z.F.* Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities / Z.F. Dembek, L.A. Smith., J.M. Rusnak // Disaster Med. Public Health Prep. – 2007. – V.1. – P. 122–134.

36. *Breman, J.G.* Poxvirus dilemmas – monkey pox, smallpox, and biologic terrorist // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 556–559.

37. *Davis, B.D.* Microbiology. 2nd e-d. / B.D. Davis, R. Dulbecco, H.N. Eisen. – Hagerstown, Md: Harper & Row Publishers, Inc., 1973. – P. 1258–1277.

38. *Solomon, T.* Dengue and other emerging flavi viruses/ T. Solomon, M. Mallewa // J. Infect. – 2001. – Vol. 42. – P. 104–115.

39. *Mandell, J.* Principles and Practice of Infectious Diseases. – Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 2000. – 453 p.

40. *Peters, C.J.* Spectr umo fhanta virus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome andh anta virus pulmonary syndrome / C.J. Peters, G.L. Simpson, H. Levy // Ann. Rev. Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 531–545.

41. Center for Non proliferation Studies. Chemical and biological weapons: possession and programs past and present. November 2000. Available at: http://cns.miis.edu/research/cbw/possess.htm. Accessed January 10, 2002.

41. *Miller, J.* Germs: Biological Weapons and America's Secret War / J. Miller, S. Engelberg, W.J. Broad. – Waterville, Me: GK Hall., 2002. – 246 p.

43. *Schou, S.* Marburg and Ebola virus infections in laboratorynon human primates / S. Schou, A.K. Hansen // Comp. Med. – 2000. – Vol. 50. – P. 2108–2123.

44. *Colebunders, R.* Ebola haemorrhagic fever–areview/ R. Colebunders, M. Borchert // J. Infect. – 2000. – Vol. 40. – P. 16–20.

45. Outbreak of Ebola hemorrhagic fever, Uganda, August 2000 – January 2001 // MMWR Morb. Mortal.Wkly. Rep. – 2001. – Vol. 50. – P. 73–77.

46. *Wheelis, M.* New technology and future developments in biological warfare / M. Wheelis, M. Dando // Disarmament Forum. – 2000. – № 4. – P. 23–38.

47. *Uherek, C.* DNA – carrier proteins for target gene delivery / C. Uherek, W. Wels // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2000. – Vol. 44. – № 2–3. – P. 387–400.

48. *Butler, T.* Yersinia species, in cluding plague. Principles and practice of infectious diseases / T. Butler, G.L.Mandell, J.E. Bennett. – Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 2000. – P. 2406–2414.

49. *Morse, S.* Factors in the emergence of infectious disease // Emerging Infectious diseases. –1995. – Vol. 1. – № 1. – P. 7–15.

50. *Moodie, M.* Chemical and Biological Weapons: Will Deterrence Work. – Chemical and Biological Arms Control Institute, 1998.

51. *Раевский, К.К.* Биологический терроризм и важнейшие меры противодействия этой «чуме XXI века» // Актуальные проблемы биологической защиты войск и населения. Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Эпидемиология и эпизоотология. Микробиология. Биотехнология. Экология: мат-лы Всерос. науч.-практ. конференции, посвященной 60-летию филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ». – Екатеринбург: филиал ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ», 2009. – С. 22–24.

52. *Lauder, J.A.* (Special Assistant to the Director of Central Intelligence for Nonproliferation). Unclassified statement for the record on the worldwide WMD threat to the Commission to Assess the Organization of the Federal Government to Combat the Proliferation of Weapon Mass Destruction. 29 Apr. 1999.

53. Center for Disease Control and Prevention. Update: investigation of anthrax associated with intention exposure and interim public health guidelines. October 2001 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2001. – Vol. 50. – № 42. – P. 889–897.

54. *Онищенко, Г.Г.* Актуальные задачи обеспечения биологической безопасности в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, И.Г. Дроздов, Ю.М. Федоров и др. // Санитарная охрана территорий государств-участников СНГ: проблемы биологической безопасности и противодействия биотерроризму в современных условиях: мат-лы VI Межгосударственной науч.-прак. конф. / под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева, В.В. Алексеева. – Волгоград: Изд-во «Панорама», 2005. – С. 7–8.

55. *Пименов, Е.В.* Система биологической безопасности – инструмент эффективного решения проблем биотерроризма / Е.В. Пименов, И.В. Дармов, Е.В. Чеботарев // Санитарная охрана территорий государств-участников СНГ: проблемы биологической безопасности и противодействия биотерроризму в современных условиях: мат-лы VI Межгосударственной научно-прак. конф. / под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева, В.В. Алексеева. – Волгоград: Изд-во «Панорама», 2005. – С. 76–77.

56. *Стяжкин, К.К.* Прогнозирование последствий террористического применения опасных патогенов / К.К. Стяжкин, В.П. Мякишев, В.В. Филонов // Санитарная охрана территорий государств – участников СНГ: проблемы биологической безопасности и противодействия биотерроризму в современных условиях: мат-лы VI межгосударственной научно-прак. конф. / под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева, В.В. Алексеева. – Волгоград: Изд-во «Панорама», 2005. – С. 92–93.

57. *Ковалев, С.В.* Ликвидация последствий применения противником биологического оружия. – М.: Изд-во ВУ РХБЗ, 2003. – 160 с.

58. *Онищенко, Г.Г.* Актуальные аспекты проблемы противодействия биологической опасности / Г.Г. Онищенко, И.Г. Дроздов // Вестн. РАМН. – 2004. – № 5. – С. 14–20.

59. *Корбут, В.Б.* Организация и проведение противоэпидемических мероприятий при биологическом террористическом акте / В.Б. Корбут, С.Ф. Гончаров, А.А. Шапошников и соавт. // Медицина катастроф. – 2003. – № 3–4. – С. 40–44.

60. *Шапошников, А.А.* Влияние чрезвычайных ситуаций на возникновение и развитие эпидемического процесса при инфекционных заболеваниях // Медицина катастроф. – 2003. – № 3–4. – С. 48–51.

61. Организация и проведение противоэпидемических мероприятий при террористических актах с применением биологических агентов // Методические рекомендации. – М.: ФЦ ГСЭН МЗ РФ, 2001. – 55 с.

62. *Раевский, К.К.* Техногенный терроризм и грани международного сотрудничества в борьбе с этим злом // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооруженных Сил Российской Федерации: труды Третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных Сил Российской Федерации (Санкт-Петербург, 8–10 декабря 2010 г.). – СПб., 2010. – С. 183–185.

63. *Миронов, С.М.* Законодательное обеспечение национальной безопасности и антитеррористической деятельности: проблемы и перспективы // Современные проблемы законодательного обеспечения глобальной и национальной безопасности, эффективного противодействия терроризму: сб. науч. ст. – М.: Совет Федерации Федерального Собрания, 2003 – С. 7–22.

64. *Фридинский, С.Н.* Экстремизм как угроза национальной безопасности // Современные проблемы законодательного обеспечения глобальной и национальной безопасности, эффективного противодействия терроризму: сб. науч. ст. – М.: Совет Федерации Федерального Собрания, 2003. – С. 22–32.

65. *Пешхоев, С.С.* Терроризм – угроза всему человечеству // Сб. науч. ст.: Современные проблемы законодательного обеспечения глобальной и национальной безопасности, эффективного противодействия терроризму. – М.: Совет Федерации Федерального Собрания, 2003 – С. 132–139.

66. *Иванова, Е.Б.* Биологический терроризм и защита населения России // Современные проблемы законодательного обеспечения глобальной и национальной безопасности, эффективного противодействия терроризму: сб. науч. ст. – М.: Совет Федерации Федерального Собрания, 2003 – С. 349–362.

67. *Малышев, В.П.* Актуальные проблемы защиты населения от последствий террористических актов биологического характера // Инф. сборник № 27. Центр стратегических исследований ГЗ МЧС. – М.: Изд-во ООО «Мульти Медиа», 2005. – С. 5–6.

68. *Супотницкий, М.В.* Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М.: 2005. – 376 с.

69. *Siegrist, D.W.* The Threat of Biological Attack: Why Concern Now? // Emerging Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 5. – № 4. – P. 567–570.

70. *Franz, D.R.* Clinical recognition and management of patiensts exposed to biological warfare agents / D.R. Franz, P.B. Jahring, A.M. Friedlander et al. // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – № 5. – P. 399–411.

71. *Супотницкий, М.В.* После СПИДа // Российский химический журнал. – 1996. – Т. XL. – № 2. – С. 141–156.

72. *Супотницкий, М.В.* Природа не делает скачков // Природа. – 1997. – № 8. – С. 67–77.

73. *Супотницкий, М.В.* Диверсионная версия вспышки сибирской язвы в г. Свердловске в 1979 г. / М.В. Супотницкий, М.Ю. Тарасов // Диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний: мат-лы юбил. науч. конф., посв. 50-летию ЦВТП БЗ НИИ микробиологии МО РФ. Екатеринбург, 1999. – С. 18–21.

74. *Супотницкий, М.В.* Что скрывается за ложью о «Свердловской язве» // Актуальные проблемы биологической защиты войск и населения. Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Эпидемиология и эпизоотология. Микробиология. Биотехнология. Экология: мат-лы Всерос. науч.-практ. конференции, посв. 60-летию филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ» / М.В. Супотницкий, С.В. Петров. – Екатеринбург: филиал ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ», 2009. – С. 29–32.

75. *Петров, С.В.* Свердловские двойники американского «белого порошка» / С.В. Петров, М.В. Супотницкий // Независимое военное обозрение. – 2009. – № 24. – С. 1–11.

76. *Atlas, R.M.* Combating the Threat of Biowarfare and Bioterrorism. – BioScience. – 1999. – Vol. 49. – № 6. – P. 465–477.

77. *Kauffman, S.* The origins of order. – New York: Oxford University Press., 1993. – P. 114–117.

78. *Wiener, S.L.* Strategies of Biowaffarae Defense // Military Medicine. – 1987. – Vol. 152. – № 1. – P. 25–28.

79. *Бургасов, П.Н.* Сибиреязвенная инфекция / П.Н. Бургасов, Г.И. Рожков. – М., 1984. – С. 321.

80. *Шувалова, Е.П.* Тропические болезни. – М., 1973. – С. 402.

81. *Lalitha, M.* Penicillin resistance in Bacillus anthracis / M. Lalitha, M. Thomas // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – № 9064. – P. 1522.

82. *Torok, T.J.* A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bare / T.J. Torok, R.V. Tauxe, R.P. Wise et al. // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – № 5. – P. 389–395.

83. *Тихонов, М.Н.* Нерешенные проблемы обеспечения биологической безопасности войск и населения / М.Н. Тихонов, Л.П. Терентьев, В.Н. Цыган В.Н. // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооруженных Сил Российской Федерации: труды Третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных Сил Российской Федерации (Санкт-Петербург, 8–10 декабря 2010 г.). – СПб., 2010. С. 59.

84. *Бобылов, Ю.А.* Новое биологическое оружие: смена парадигмы российского геополитического мышления // Национальная безопасность и геополитика России. – 2005. – № 3–4. – С. 14–22.

85. *Евстигнеев, В.И.* Проблемы биологической безопасности и борьбы с биотерроризмом / В.И. Евстигнеев, Л.Ф. Рябихин, Г.Я. Щербаков // Дипломатический ежегодник 2003: сборн. стат. колл. авторов. – М.: Научная книга, 2004. – С. 63.

86. Терроризм и контртерроризм в современном мире: аналитические материалы, документы, глоссарий / под ред. О.А. Колобова. – М.: Экслит, 2003. – С. 294.

87. *Хлобустов, О.М.* О некоторых понятиях и терминах в сфере борьбы с современным терроризмом // Российский следователь. – 2006. – № 5. – С. 42–47.

88. *Требин, М.П.* Терроризм в XXI веке. – Минск: Харвест, 2004. – С. 665.

89. *Пальцев, М.А.* Биологическое оружие – проблема национальной безопасности России // Национальная безопасность. – 2002. – № 1–2. – С. 49.

90. Защита человека в чрезвычайных ситуациях. 2-е изд. расш. и доп. – М.: Ренинформ, 2002. – С. 193.

91. Специфическая индикация патогенных биологических агентов: Практическое руководство / под ред. Г.Г. Онищенко. – М.: МП «Гигиена», 2006. – С. 273.

92. Применение расширенного списка классификаторов в экспертных оценках степени воздействия инфекционных эпидемий / Михеев О.В. и др.// «Идентификация систем и задачи управления: труды 4 Международной конференции. Москва, 25–28 янв., 2005. – М.: SICPRO, 2005. – С. 407– 414.

93. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза / Г.Г. Онищенко и др // Вестн. РАН. – 2003. – Т. 73. – № 3. – С. 194–204.

94. Список возбудителей заболеваний (патогенов) человека, животных и растений, их генетически измененных форм, фрагментов генетического материала и оборудования, которые могут быть применены при создании бактериологического (биологического) и токсинного оружия, экспорт которых контролируется и осуществляется по лицензиям. Введен в действие распоряжением Президента Российской Федерации № 298 – рп 1994 г.

95. Developing New Smallpox Vaccines / S.R. Rosenthaletal // Emerg. Infect. Diseases. – 2001. – Vol. 7. – № 6. – P. 12–19.

96. A Tale of two clades: monkeypox viruses / Likos A.M. et al. // J. Gen. Virol. – 2005. – Vol. 86. – Pt.10. – P. 2661–2672.

97. Genome-based phylogeny of poxvirus / Xing K. et al. // Intervirology. – 2006. – Vol. 49. – № 4. – P. 207–214.

98. Chemical and biological defense program: Annu. rept. to Congress and performance plan // Dept. Defense. – 2002. – S.1. – 302 p.

99. Федеральный Закон Российской Федерации от 30 марта 1999 г. № 52 – ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

100. Федеральный Закон Российской Федерации от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

101. Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

102. Новый справочник по иммунопрофилактике / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, П.М. Федоров (и др.). – М.: Остоженка инвест, 1998. – 155 с.

103. Руководство по вакцинопрофилактике особо опасных инфекций / под ред. И.В. Борисевича, И.В. Дармова. – Киров: ООО «Кировская областная типография», 2011. – 152 с.

104. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 932 с.

105. *Супотницкий, М.В.* Биологическая война: введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. – М.: Русская панорама; Кафедра, 2013. – 1135 с.

106. СП 3.4.2318-08. «Санитарная охрана территории РФ (СП 3.4.2366-08 – с изменениями и дополнениями № 1 к СП 3.4.2318-08).

107. Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization. Infection control for viral hemorrhagic fevers in the African health care setting. – Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm. Accessed January 10, 2002.

108. *Monath, T.P.* Yellowfever: anupdate // LancetInfect. Dis. – 2001. – Vol. 1. – P. 11–20.

109. *Lim, D.V.* Current and developing technologies for monitoring agents of bioterrorism and biowarfare / D.V. Lim, J.M. Simpson, E.A. Kearns // Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 18. – P. 583–607.

110. *Buttner, M.P.* Determination of the efficacy of two building decontamination strategies by surface sampling with culture and quantitative PCR analysis / M.P. Buttner, P. Cruz, L.D. Stetzenbach // Appl. Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70. – P. 4740–4747.

111. *Archer, J.R.* Identification of Yersinia spp. With the API 20 Esystem / J.R. Archer, R.F. Schell, D.R. Pennell // J. Clin. Microbiol. – 1987. – Vol. 25. – P. 2398–2399.

112. Pathogenic microbiology laboratory bio-safety regulations (2004) Available:http://www.gov.cn/fwxx/bw/nyb/content_375877.htmAccessed 22 November, 2011.

113. List of human transmission of pathogenic microorganisms.(2006) Available:http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n275462/n275477/n292895/11276.html. Accessed 22 November, 2011.

114. *Morens, D.M.* Thechallenge of emergingandre-emerging infectious diseases / D.M. Morens, G.K. Folkers, A.S Fauci // Nature. – 2004. – Vol. 430. – № (6996). – P. 242–249.

115. *Morse, S.A.* Detecting Biothreat Agents: the Laboratory Response Network / S.A. Morse, R.B. Kellogg, S. Perry et al. // ASM News. – 2003. – Vol. 69. – № 9. – P. 433–437.

116. Technical guidance on generic preparedness planning. (2005) Available: ec.europa.eu/health/ph_threats/Bioterrorisme/keydo_bio_01_en.pdf. Accessed 24 November, 2011.

117. *Westerdahl, K.S.* The role oft henew Russian anti-bioterrorism centres. Available: http://www2.foi.se/rapp/foir1971.pdf Accessed 24 November, 2011.

118. CDC Bioterrorism Agents / Diseases. Available: http: // www. bt. cdc. gov /agent/agentlist-category.asp. Accessed 15 October 2013.

119. *Tegnell, A.* Development of a matrix to evaluate the threat of biological agents used for bioterrorism / A. Tegnell, F. Van Loock, A. Baka et al. // Cell. Mol. LifeSci. – 2006. – Vol. 63. – № 19–20. – P. 2223–2228.

120. *Westerdahl, K.S.* (2006) The role of the new Russian antibioterrorism centres. Available: http://www2.foi.se/rapp/foir1971.pdf.

Глава 4

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА АНТРОПОНОЗОВ И ЗООНОЗОВ

4.1. Иммунобиологические лекарственные препараты для плановой иммунопрофилактики инфекций бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы

В борьбе с наиболее распространенными инфекционными заболеваниями ведущее место занимает иммунопрофилактика, которая проводится как в плановом порядке, так и по эпидемическим показаниям. С ее помощью были ликвидированы или стали управляемыми такие опасные и особо опасные инфекции как натуральная оспа, полиомиелит, дифтерия, коклюш, корь, паротит, краснуха и др.

Несмотря на эти успехи, от инфекций, потенциально управляемых средствами иммунопрофилактики, в мире ежегодно погибает до 13 млн детей [1].

Плановая иммунопрофилактика предусматривает соблюдение определенных сроков и схем прививок, в основном детского и подросткового населения страны и регламентируется приложением № 1 Национального календаря профилактических прививок, утвержденного приказом Министра здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21 марта 2014 г.

Указанное приложение № 1 включает проведение прививок от гепатита В, гриппа, дифтерии, коклюша, кори, краснухи, пневмококковой инфекции, полиомиелита, столбняка, туберкулеза и Хиб инфекции (Haemophilus influenzae типа b). Перечень иммунобиологических лекарственных препаратов для реализации плановых прививок представлен в табл. 4.1.

Иммунобиологические лекарственные препараты против гепатита В. Вирусный гепатит В – тяжелая инфекционная болезнь с наибольшей экономической и социальной значимостью в мире. По данным ВОЗ, около 2 млрд людей инфицированы вирусом гепати-

та В, около 350 млн человек имеют хроническую инфекцию, 600 тыс. ежегодно умирают от острой или хронической формы гепатита В. Инфекционность вируса гепатита В в 50–100 раз выше инфекционности ВИЧ. В Российской Федерации возникает ежегодно 50 тыс. новых случаев заболевания. Вирус гепатита В является основой причины цирроза печени и одной из наиболее распространенных форм рака – гепатоцеллюлярной карциномы. Вирус гепатита передается через чужие тканевые жидкости, в том числе при инвазивных и медицинских манипуляциях, при половых контактах, при тесном общении в семье и в коллективе, при переливании крови и ее препаратов, новорожденным во время родов от матери-носителя HBs-антигена и вируса [2–4].

Таблица 4.1

Перечень иммунобиологических лекарственных препаратов для реализации плановых прививок, зарегистрированных в РФ

Инфекция	Вакцинные препараты	
	отечественные	зарубежные
1	2	3
Вирусный гепатит В	Рекомбинантная дрожжевая (Комбиотех), Энджерикс В, ДНК-рекомб., Бубо-М, Регевак В	H-B-VAX II (Нидерланды), Энджерикс В (Бельгия), Эбербиовак (Куба), Биовак В (Индия), Шанвак В (Индия)
Грипп	Грипповак, Гриппол плюс, ИГВ, Ультравак, Моногриппол	Вакси грипп (Франция), Флюарикс (Бельгия), Бегривак (Германия), Агриппал (Италия), Инфлювак (Нидерланды)
Гемофильная инфекция	Вакцина гемофильная типа b конъюгированная сухая	Акт-Хиб («Санофи Пастер», Франция) Хиберикс («Глаксо Смит Кляйн», Бельгия) Пентаксим («Санофи Пастер», Франция)
Дифтерия	АКДС, АДС-анатоксин, АД-М-анатоксин, АС-анатоксин, Бубо-М	Инфанрикс («Смит Кляйн Бичем», Бельгия), Инфанрикс, Инфанрикс, Инфанрикс Гекса, Д.Т.Кок («Санофи Пастер», Франция), Тетраксим, Пентаксим, Гексавак

Окончание табл. 4.1

1	2	3
Коклюш	АКДС, Бубо-Кок	Инфанрикс («Смит Кляйн Бичем», Бельгия), Инфанрикс, Инфанрикс, Инфанрикс Гекса, Д.Т.КОК («Санофи Пастер»,Франция), Тетраксим, Пентаксим, Гексавак
Корь	Коревая вакцина	Рувакс («Авентис Пастер», Франция) Приорикс («Глаксо Смит Кляйн», Англия)
Краснуха	нет	Рудивакс («Авентис Пастер», Франция), Эрвевакс («Смит Кляйн Бичем», Бельгия), Вакцина против краснухи («Серум Институт оф Индия»), M-M-R-II («Мерк Шарп и Доум», США)
Пневмококковая инфекция	нет	Пневмо 23 («Авентис Пастер», Франция) Превенар 13 (США)
Полиомиелит	ОПВ	Полио Сэбин Веро ОПВ («Авентис Пастер», Франция), Имовакс Полио ИПВ («Авентис Пастер», Франция)
Столбняк	АС-анатоксин АДС-М, Бубо-Кок, Бубо-М	нет
Эпидемический паротит	Паротитная вакцина	MMR-II («Мерк Шарп Доум», США) Приорикс («Смит Кляйн Бичем», Бельгия) (от кори, краснухи, паротита)

В 2001 г. ВОЗ поставила перед органами здравоохранения государств всего мира вопрос об управлении распространением этой тяжелой и инвалидизирующей инфекции путем иммунизации и о включении вакцины против вируса гепатита В в национальные

календари профилактических прививок. В связи с этим Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации включает проведение профилактической прививки против вируса гепатита В новорожденному, ребенку в возрасте в 3 и 6 мес., взрослым 18–35 лет, не привитым ранее, а также лицам из числа групп риска. В Календаре не упоминаются названия и производители вакцины. Есть лишь рекомендация использовать для детей вакцину, не содержащую консервантов.

Все зарегистрированные в РФ вакцины гепатита В основываются на использовании одного из вирусных оболочечных белков, называемого поверхностным антигеном или HBsAg.

Первая вакцина стала доступной в 1981–1982 гг., когда в Китае приступили к использованию вакцины, приготовленной из плазмы крови, полученной от доноров из числа больных, которые имели продолжительную инфекцию вирусного гепатита В. В этом же году она стала коммерчески доступна в США. Пик ее применения пришелся на 1982–1988 гг. Вакцинацию проводили в виде курса из трех прививок с временным интервалом. При постмаркетинговом наблюдении после введения такой вакцины отметили возникновение нескольких случаев побочных заболеваний центральной и периферической нервной системы, в том числе синдром Гийена-Барре, плекситы. В исследовании привитых вакциной лиц, проведенном через 15 лет, подтверждена высокая иммуногенность вакцины, приготовленной из плазмы крови [3, 5–7].

С 1987 г. на смену плазменной вакцине пришло следующее поколение вакцины против вируса гепатита В, в которой использована технология генной модификации рекомбинантной ДНК в клетках дрожжевого микроорганизма. Ее называют генно-инженерной вакциной. Синтезированный таким способом HBsAg выделяли из разрушаемых дрожжевых клеток. Ни один способ очистки не позволял избавляться от следов дрожжевых белков. Новая технология отличалась высокой производительностью, позволила удешевить производство и уменьшить риск, происходящий из плазменной вакцины [4, 5, 7].

Для создания достаточно выраженной иммунной перестройки прививка состоит из трех инъекций вакцины, причем вторую инъекцию делают через месяц после первой дозы, а третью инъекцию – спустя 6 мес. после первой дозы. После прививки поверхностный антиген вируса гепатита В можно обнаружить в сыворотке крови

в течение нескольких суток – это называют вакцинной антигенемией. После этого в токе крови появляются антитела иммунной системы к HBsAg. Эти антитела известны как анти-HBsAg. С этого времени упомянутые антитела и память иммунной системы обеспечивают иммунитет к инфицированию гепатитом В [1].

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы вакцины против гепатита В, которые выпускаются разными производителями с использованием технологии генной модификации рекомбинантной ДНК в клетках дрожжевого микроорганизма, называемые генно-инженерными вакцинами. Они имеют аналогичный или близкий состав: оболочечный белок вируса гепатита В, называемый поверхностным антигеном, или HBsAg, адъювант в виде гидроокиси алюминия, консервант мертиолят (не все вакцины), следы дрожжевых белков

Производители вакцины утверждают, что она защищает не только от гепатита В, но и от гепатита D, который без вируса В не развивается.

Вакцина обеспечивает защиту у 85–90% человек. По некоторым данным наличие защиты установлено в течение 25 лет [1, 9].

Представители официальной медицины и производители вакцины на основании огромного статистического материала говорят о том, что побочные эффекты, связанные с введением вакцин гепатита В, как правило, являются легкими и быстро преходящими, а треть иммунизированных взрослых вообще не отмечают никаких побочных явлений. Наиболее частые местные реакции: легкая болезненность в области введения в течение 1–2 сут (23% вакцинированных), уплотнение кожи в месте инъекции (8%). Наиболее частые общие реакции: слабость (15%) и головная боль (9%). Корреляции между дозой вакцины (в интервале 2,5–40 мкг) и выраженностью побочных явлений обнаружено не было [1, 5, 10].

Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая. Предназначена для профилактики гепатита В у детей и взрослых. Препарат представляет собой поверхностный антиген (подтип ayw) вируса гепатита В, выделенный из штамма продуцента Saccharomyces cerevisiae. Сорбент – алюминия гидроксид, консервант – мертиолят в концентрации менее 0,005%. Вакцина выпускается по 1 мл с содержанием HBsAg 20 мкг (взрослая доза) и 0,5 мл с содержанием HBsAg 10 мкг (детская доза). Вакцина вводится внут-

римышечно в область дельтовидной мышцы плеча по схеме: вакцинация, через 1 мес. и 6 мес. – ревакцинация. Экстренная схема: вакцинация, через 1 мес. и 2 мес. – ревакцинация. Вакцина высоко иммуногенна. Ее трехкратное введение сопровождается образованием антител в защитном титре у 95–99% привитых с длительностью защиты 8 лет и более. Вакцина является слабо реактогенным препаратом. У части привитых (до 17%) может развиться гиперемия и инфильтрат в месте введения. Кроме того, может наблюдаться кратковременное нарушение самочувствия, которое в отдельных случаях может сопровождаться субфебрильной температурой.

Производитель – ЗАО НПК «Комбиотех», г. Москва.

Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая Энджерикс. Предназначена для профилактики гепатита В у детей и взрослых. Вакцина является стерильной суспензией, содержащей очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде. Антиген продуцируется культурой дрожжевых клеток (Saccharomyces cerevisiae), полученных методом генной инженерии и имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV).

От дрожжевых клеток HBsAg очищен с помощью нескольких последовательно применяемых физико-химических методов. В качестве консерванта используется мертиолят. Препарат выпускается во флаконах (одна доза – 20 мкг) или в предварительно заполненных вакциной одноразовых шприцах (1 доза – 20 мкг). Вакцину вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Вакцинация проводится по схеме: 0–1–6 мес. Трехкратное введение препарата приводит к образованию специфических антител, предотвращающих развитие заболевания гепатитом В у 95–98% привитых.

Реакции на введение имеют слабовыраженный, преходящий характер и появляются в течение первых суток после иммунизации. Они проявляются незначительными болезненными ощущениями, эритемой и уплотнением в месте введения вакцины. В отдельных случаях отмечается лихорадка, недомогание, боль в суставах, головная боль и головокружение.

Производитель – ООО «Смит Кляйн Бичем Биомед», г. Москва.

Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная. Предназначена для профилактики гепатита в у детей и взрослых.

По технологии производства и свойствам аналогична препарату, выпускаемому ЗАО НПК «Комбиотех».

Производитель – ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва.

Вакцина комбинированная гепатита В и анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов (Бубо-М вакцина). Первая российская вакцина, объединяющая в себе две прививки – против гепатита В, дифтерии и столбняка. Предназначена для профилактики гепатита В, дифтерии и столбняка у детей старше 6 лет, подростков и взрослых. Входит в список Национального календаря профилактических прививок. Очень удобна и экономична для медицинской практики, так как позволяет одновременно проводить иммунизацию против нескольких инфекций в соответствующие сроки, определенные Календарем профилактических прививок. Вакцина является стерильной суспензией, содержащей очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на гидроксиде алюминия. В состав препарата входят HBS-протеин, являющийся основным поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg) 20 мг, дифтерийный анатоксин 10 Lf, столбнячный анатоксин 10 Lf.

Вакцина Бубо-М отличается уменьшенным содержанием антигенов столбняка и дифтерии. Столбнячный и дифтерийный анатоксины длительное время выдерживаются в растворе формалина, после чего их токсичность полностью нейтрализуется, но свойства чужеродности остаются. При попадании в организм человека они уже неспособны вызывать какие-либо симптомы, характерные для столбняка и дифтерии. Они лишь запускают защитные механизмы иммунитета, которые запомнят «чужой» белок и будут вырабатывать достаточно антител при заражении столбняком или дифтерией.

На данный момент наибольшие споры вызывает содержание в вакцинах гидроксида алюминия и консерванта мертиолят, которые в больших дозах являются токсичными [11]. В вакцине Бубо-М консерванта мертиолят содержится столько же, сколько и в однокомпонентной противогепатитной вакцине. А гидроксида алюминия в Бубо-М столько же, сколько в обычной прививке АДС-М.

Вирус гепатита В представлен в Бубо-М HBS-протеином, который является частью его оболочки. При попадании в организм этот антиген неспособен спровоцировать появление болезни, но зато

вызывает хороший и адекватный иммунный ответ, и выработку защитных элементов. Этого иммунитета будет достаточно, чтобы защитить организм от вируса гепатита В в случае его внедрения.

Бубо-М вакцину применяют:

– при проведении курса вакцинации детям старше 6 лет, ранее не привитых против дифтерии, столбняка и гепатита В;

– для плановых возрастных ревакцинаций (по схеме применения АДС-М) детей старше 6 лет, подростков и взрослых, ранее не привитых против гепатита В;

– при совпадении сроков ревакцинации детей и подростков против дифтерии и столбняка с одной из прививок курса вакцинаций вакциной гепатита В.

Вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу в разовой дозе 0,5 мл.

Производитель – ЗАО НПК «Комбиотех», г. Москва.

Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая Регевак В предназначена для профилактики гепатита В у детей и взрослых.

Представляет собой суспензию для внутримышечного введения 20 мкг/мл. Аналог рекомбинантной вакцины, выпускаемой ЗАО НПК «Комбиотех», г. Москва.

Производитель – ЗАО Медико-технологический холдинг «МТХ», г. Москва, Зеленоград.

Успехи многолетней массовой противогепатитной иммунизации в странах мира и эффективность вакцинопрофилактики в России свидетельствуют о том, что в настоящее время вирусный гепатит В с полным основанием можно отнести к инфекциям, управляемым с помощью средств специфической профилактики.

Вакцина рекомбинантная против гепатита В (Эувакс В). Вакцину производит Корея под контролем фирмы «Авентис Пастер», Франция. Представляет собой высокоочищенные неинфекционные полипептиды HBsAg, продуцированного дрожжами Saccharomyces cerevisiae. Адсорбированы на солях алюминия (адъювант); консервант – мертиолят 0,01%. В 1 мл содержится 20 мкг антигена. Форма выпуска: флаконы по 0,5, 1,5 и 10 мл. После иммунизации слабые температурные реакции (37,1–37,5 °С) регистрируются у 3,1–10% привитых, длительность их не превышает 24 ч. Местные реакции (в основном, болезненность) отмечаются у 3,0% вакцинированных.

Производитель – «LG Кемикал», Корея.

Вакцина H-B-Vax-II (HB-вакс) содержит поверхностный антиген вируса ГВ, продуцируемый дрожжевыми клетками. Доза вакцины для взрослых – 1 мл содержит 10 мкг антигена. Консервант – мертиолят. Форма выпуска: флаконы по 1 или 3 взрослых доз. Вакцина H-B-Vax-II – первая зарегистрированная в мире генно-инженерная вакцина.

Вакцина слабореактогенна. У части привитых (до 17%) может развиваться гиперемия и уплотнение в месте введения, а также кратковременное нарушение самочувствия, которое иногда может сопровождаться субфебрильной температурой. Наиболее выраженный иммунологический эффект (100%) отмечается после проведения так называемой «классической» схемы вакцинации (0–1–6 мес.).

Производитель – фирма «Мерк и Доум» (США), филиал «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды.

Вакцина гепатита В (рДНК) является неинфекционной рекомбинантной вакциной. Она содержит очищенный поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), полученный путем культивирования генетически модифицированных дрожжевых клеток Hansenula polimorpha, в которые встроен ген антигена (HBsAg). Продуцируемый клетками дрожжей поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) очищается физико-химическими методами в несколько этапов и адсорбируется на алюминия гидроксиде. Консервант – тиомерсал. Одна доза препарата (1,0 мл) содержит 20 мкг очищенного поверхностного антигена вируса гепатита В, 0,25–0,4 мг алюминия гидроксида и 0,05 мг тиомерсала. Трехкратное введение вакцины (0–1–6 мес.) приводит к образованию специфических антител, защищающих 96–98% привитых от заболевания вирусным гепатитом В. Ревакцинация может понадобиться через 5 лет.

Препарат выпускается по 1, 5 и 10 мл во флаконах или ампулах. В организм вводится внутримышечно по 1 мл (доз для взрослых). После иммунизации в течение первых двух суток могут наблюдаться умеренная болезненность, эритема уплотнение в месте введения вакцины, усталость, повышение температуры тела и недомогание.

Производитель: «Серум Институт оф Индия Лтд», Индия.

Иммунобиологические лекарственные препараты против гриппа. Вопрос профилактики пандемического распространения

гриппа, имеющего молниеносный и глобальный характер и не признающего национальных границ, приобрел актуальность после того, как ВОЗ официально объявила о введении шестого, максимального уровня угрозы пандемии гриппа, вызванной штаммом вируса гриппа A/California/04/2009 (H1N1), в просторечии называемым свиным гриппом [1, 12].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире сезонным гриппом заболевают около миллиарда человек. Умирают 3 млн. В США за год с сезонным гриппом госпитализируют 226 тыс. человек. Умирает 36 тыс., а убытки от заболеваемости гриппом превышают $100 млрд долларов [12].

Большое количество стертых и бессимптомных форм болезни, а также короткий инкубационный период обусловливают бурный подъем заболеваемости. При этом санитарно-гигиенические и профилактические мероприятия, связанные с изоляцией больных, использованием химиопрепаратов и иммуномодуляторов, не могут предотвратить стремительного повсеместного распространения инфекции.

Прививка против гриппа – это наиболее эффективный метод предупреждения возникновения гриппозной вирусной инфекции и ее потенциально серьезных осложнений. Прививка против гриппа рекомендуется для большинства представителей групп высокого риска, которые могут получить осложнения от этого заболевания. Особые рекомендации включают для детей и подростков в возрасте от 6 мес. до 18 лет. Проведенными исследованиями установлено что люди старше 65 лет, которые своевременно в предэпидемический период получили противогриппозные прививки, умирали в два раза меньше, чем их невакцинированные ровесники [13–17].

Как правило, ежегодно обновляемые по своему составу вакцины для профилактики гриппа предназначены для защиты от высокоизменчивого вируса гриппа [18]. Они готовятся из актуальных штаммов, ежегодно рекомендуемых ВОЗ для использования в предстоящий эпидемический гриппозный сезон на основании анализа эпидемической ситуации.

ИЛП против гриппа подразделяются на живые и инактивированные вакцины. Инактивированные вакцины:

– Цельновирионные вакцины. Содержат инактивированные высокоочищенные неразрушенные (цельные) вирионы вируса гриппа.

– Сплит-вакцины или расщепленные (Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс). Содержат разрушенные инактивированные вирионы вируса гриппа – в ее состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены. За счет высокой очистки в ней отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона [189, 20].

– Субъединичные вакцины (Инфлювак, Гриппол, Агриппал). Состоят лишь из двух поверхностных вирусных белков, гемагглютинина и нейраминидазы, которые наиболее важны для индукции иммунного ответа против гриппа. Остальные белки вириона и куриного эмбриона удаляются при очистке.

Из перечисленных вакцин цельновирионная вакцина несколько более реактогенна, особенно для маленьких детей; субъединичные вакцины менее реактогенны [21–24].

Некоторые вакцины содержат консервант мертиолят. Другие также содержат адъюванты, которые увеличивают иммунную реакцию и могут сделать их более эффективными, особенно для людей, имеющих плохую иммунную реакцию на иммунизацию [25–27].

Прививка против гриппа входит в Национальный календарь профилактических прививок. В Российской Федерации имеются сведения о наличии в продаже следующих ИЛП отечественного производства:

Грипповак – вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная А (H3N2) и В. Предназначена для проведения иммунопрофилактики гриппа.

Вакцина представляет собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10–11-дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином или ультрафиолетовым облучением. Консервант – мертиолят.

Вакцина выпускается в ампулах по 1 мл (2 дозы) или во флаконах по 20 мл (40 доз) или по 50 мл (100 доз). Вводится однократно подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча. Поствакцинальные реакции (как общие, так и местные) классифицируются как слабые, кратковременные и носят обратимый характер.

Производитель – Предприятие по производству бактерийных препаратов Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток, г. Санкт-Петербург.

Ультравак – вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая для интраназального применения взрослым. Предназначена для проведения иммунопрофилактики гриппа.

Вакцина представляет собой рекомбинантные вирусы гриппа типов А и В, полученные из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Препарат содержит: рекомбинантный вирус гриппа типов А/H1N1/ и А/H3N2/ – не менее 10^6–10^5 $ЭИД_{50}$/0,2 мл; типа В – не менее 10^6–10^5 ЭИД50/0,2 мл. Стабилизатор: сахароза, лактоза, глицин, глутамат натрия, трис – (гидрооксиметил) – аминометан, натрия хлорид, желатин.

Вакцину вводят интраназально с помощью распылителя-дозатора. При этом непосредственно перед началом иммунизации содержимое ампулы растворяют в 0,5 мл (1 доза) кипяченой воды комнатной температуры в течение 3 мин. Вакцина вводится в носовые ходы из расчета 0,25 мл в каждое носовое отверстие. После вакцинации в течение 4 сут. у части привитых (не более 2%) может повышаться температура тела до 37,5 °С, отмечаются легкое недомогание, головная боль, незначительные катаральные явления.

Защитный эффект наступает через 3 нед. после вакцинации и сохраняется 10–12 мес. Выпускается в ампулах объемом 0,5 мл (одна доза). Распылитель-дозатор прилагается.

Производитель: Предприятие по производству медицинских иммунобиологических препаратов, г. Иркутск.

Гриппол – вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая. Предназначена для проведения иммунопрофилактики гриппа. Вакцина представляет собой высокоочищенный белковый препарат, содержащий только поверхностные антигены вирусов гриппа. Основу препарата составляют поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А и В, в комплексе с водорастворимым высокомолекулярным иммуностимулятором N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (полиоксидоний), который является полимерным носителем.

В 1 дозе вакцины содержится по 5 мкг гемагглютинина штаммов вирусов гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2), 11 мкг – типа В и 500 мкг иммуностимулятора полиоксидоний, 50 мкг – мертиолята (консервант).

Защитный эффект после прививки наступает через 8–12 сут и сохраняется до 12 мес. При этом защитные титры антител к вирусам гриппа определяются у 75–92% вакцинированных.

Вакцина выпускается в ампулах или шприцах по 0,5 мл (1 доза) и вводится однократно внутримышечно (в дельтовидную мышцу) или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча. Препарат слабо реактогенный. Считается, что кратковременные температурные реакции свыше 37,5 °С или инфильтраты более 50 мм могут развиваться не более чем у 3% привитых. Профилактическая эффективность препарата составляет 70–92%.

Производитель: ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва, НПО «Иммунопрепарат», г. Уфа.

Моногриппол нео – вакцина гриппозная моновалентная инактивированная субъединичная адъювантная. Предназначена для проведения иммунопрофилактики гриппа.

Вакцина представляет собой протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), полученные из очищенного вируса гриппа типа А (H1N1), выращенного в перевиваемой клеточной линии почки млекопитающего Madin-Darby canine (МДСК), связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадъювантом полиоксидоний. Не содержит консерванта.

Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит 5 мкг гемагглютинина пандемически актуального штамма вируса гриппа типа А (H1N1) производства «Солвей Биолоджикалз Б.В.», Нидерланды и 500 мкг иммуноадъюванта полиоксидоний в фосфатно-солевом растворе. Вакцина вызывает формирование высокого уровня специфического иммунитета против пандемического гриппа.

Вакцину вводят однократно в дозе 0,5 мл внутримышечно или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в область дельтовидной мышцы). В месте введения могут развиваться реакции в виде отека и покраснения кожи. У отдельных привитых возможны общие реакции в виде недомогания, головной боли и повышения температуры тела. Они носят скоротечный характер и исчезают самостоятельно через 1–2 сут.

Вакцина выпускается по 0,5 мл (1 доза) в стерильных инъекционных шприцах одноразового применения.

Производитель: ООО «Фармацевтическая компания «ПетроВакс», Московская обл., Подольский район, г. Покров.

Гриппол плюс – вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная. Предназначена для проведения иммунопрофилактики гриппа.

Вакцина представляет собой протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах, связанные с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадъювантом полиоксидоний. Антигенный состав вакцины изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит не менее чем по 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А (H1N1 и H3N2) и типа В, производства «Солвей Биолоджикалз Б.В.», Нидерланды, 500 мкг иммуноадъюванта полиоксидоний.

Вакцина вызывает формирование высокого уровня специфического иммунитета против гриппа. Защитный эффект после иммунизации наступает через 8–12 сут и сохраняется до 12 мес. Защитные титры антител к вирусам гриппа после вакцинации определяются у 75–95% привитых. Иммунизация осуществляется ежегодно в осенне-зимний период.

Вакцина является высокоочищенным препаратом. Местные и общие реакции на введение вакцины, как правило, отсутствуют. Редко в месте введения могут развиваться отеки и покраснение кожи, а у отдельных привитых может повышаться температура тела до 37,5 °С и сопровождаться легким насморком.

Вакцина выпускается по 1 дозе (0,5 мл) в стерильных шприцах одноразового применения.

Производитель – ООО «Фармацевтическая компания «ПетроВакс», Московская обл., Подольский район, г. Покров.

ИГВ – вакцина гриппозная инактивированная элюатно-центрифужная жидкая. Предназначена для проведения иммунопрофилактики гриппа.

Вакцина представляет собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10–11-дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином или ультрафиолетовым облучением. Консервант – мертиолят. Препараты содержат в 1 мл по 20 мкг гемагглютинина подтипов А (H1N1), А (H3N2) и 26 мкг типа В. Вакцина умеренно реактогенна. Допускается развитие кратковременных (1–2 сут) температурных реакций свыше 37,5 °С или инфильтратов до 50 мм не более чем у 3% привитых.

Вакцина выпускается в ампулах по 0,5 мл (1 доза), вводится подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

Производитель – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва, НПО «Иммунопрепарат», г. Уфа.

Как показали исследования последних лет, проведенные на территории Российской Федерации, гриппозные вакцины обладают хорошей переносимостью, низкой реактогенностью, высокой иммуногенностью и эпидемиологической эффективностью. Инактивированные вакцины Гриппол, Инфлювак, Ваксигрипп, Флюарикс, Бегривак, Агриппал, разрешенные для применения в России, отвечают требованиям Европейской Фармакопеи (уровень защиты более 70%) и являются эффективными препаратами для профилактики гриппа [1].

Иммунобиологические лекарственные препараты против гемофильной инфекции типа b. Haemophilus influenzae типа b (палочка Пфайффера) вызывает в организме человека, и в первую очередь ребенка, заболевания головного мозга, легких, суставов. В России гнойный менингит этой этиологии у детей до 6 лет составляет 3–5% всех случаев менингита [1]. При этом заболевание протекает тяжело, летальность составляет до 20%. Ряд авторов отмечают тяжесть течения и значительное число осложнений при Хиб-пневмониях (у 53,8%), высокую летальность (50%) при септицемии [28, 29].

По рекомендации ВОЗ прививка против гемофильной инфекции рекомендуется во всех национальных календарях. Вакцинация гемофильной инфекции проводится в 170 странах, что позволило практически ликвидировать менингиты и случаи бактериемии, вызванные гемофильной инфекцией, существенно снизить заболеваемость тяжелой пневмонией.

В нашей стране вакцинация от гемофильной инфекции детям внесена в национальный календарь прививок и должна проводиться всем малышам в первый год жизни. Она помогает защитить ребенка от менингита, пневмонии и справиться с другими не менее опасными заболеваниями.

Прививка от гемофильной инфекции показана: всем детям начиная с трехмесячного возраста; детям, посещающим дошкольные учебные заведения; людям с любыми иммунодефицитными состояниями (ВИЧ, онкологические процессы), а также после удаления селезенки; пожилым людям; детям, проживающим в многодетных семьях, детских домах.

В нашей стране вакцинация против гемофильной палочки проводится 3 зарегистрированными вакцинами.

Акт-Хиб – вакцина французской фирмы Санофи Пастер, используется во многих странах десятки лет. На вакцину нет нареканий, за исключением редких поствакцинальных реакций. Она совместима с другими возрастными прививками.

Каждая из предложенных вакцин не уступает по эффективности конкуренту. Однокомпонентные препараты дешевле, они практически ареактогенны. Если же вакцина дополнительно включает защиту от нескольких инфекций – это удобно, нет необходимости колоть ребенка несколько раз в один день.

Акт-Хиб – конъюгированная вакцина для профилактики инфекции, вызываемой H. influenzae типа b, представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения в комплекте с растворителем натрия хлорида раствор 0,4%.

Одна доза вакцины содержит капсульный полисахарид H. influenzae типа b – 10 мкг, являющийся основой капсулы Хиб (полирибозил-рибитол фосфат – PRP), специфичный для этого микроорганизма; конъюгированный столбнячный белок 18–30 мкг; вспомогательные вещества (трометамол 0,6 мг, сахароза 2,5 мг).

Вакцина предназначена для иммунопрофилактики гнойно-септических заболеваний (менингит, сепсис, артриты, эпиглоттиты, пневмонии), вызываемых H. influenzae типа b у детей с 3-месячного возраста.

Вакцину вводят внутримышечно или глубоко подкожно в разовой дозе 0,5 мл. Перед введением необходимо убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд. Детям в возрасте до 2 лет введение вакцины осуществляют в среднюю треть переднелатеральной области бедра. У детей старше 2 лет введение вакцины осуществляют в область дельтовидной мышцы.

Курс вакцинации состоит из 3 инъекций с интервалом в 1–2 мес. Ревакцинацию проводят однократно через год после 3 вакцинации. При начале вакцинации в возрасте от 6 до 12 мес. – 2 инъекции с интервалом в 1 мес. Ревакцинацию проводят однократно в возрасте 18 мес. При начале вакцинации в возрасте от 1 года до 5 лет – однократная инъекция. Обычно у 1–10% привитых отмечаются местные реакции: болезненность, эритема, припухлость и/или воспаление, уплотнение в месте инъекции. Возможно (не более чем в 10%) повышение температуры тела, длительный плач. Иногда (не более чем в 1%) повышение температуры тела выше 39 °С.

Акт-Хиб не формирует иммунитета против инфекции, вызываемой другими серотипами H. influenzae, а также против менингитов иной этиологии. Содержащийся в вакцине столбнячный белок, не может рассматриваться как замена вакцинации против столбняка.

Вакцина упакована по 1 дозе вакцины во флаконе и по 0,5 мл растворителя в шприце (с закрепленной иглой или без) в закрытую ячейковую упаковку. Если шприц не имеет закрепленной иглы, то в упаковку вкладываются 2 отдельные стерильные иглы.

Срок годности препарата 3 года. Вакцина подлежит хранению в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °С).

Изготовитель – «Санофи Пастер», Франция.

Хиберикс – вакцина от гемофильной инфекции (производитель «Глаксо Смит Кляйн», Англия), которой можно прививать ребенка начиная с шести недель жизни.

Хиберикс – вакцина для профилактики заболеваний, вызванных H. influenzae типа b (Hib) предназначена для активной иммунизации детей грудного возраста (начиная с 2-месячного возраста) против заболеваний, вызванных H. influenzae тип b. Одна доза Хиберикс содержит очищенный капсульный полисахарид (PRP) Hib (Haemophilus influenzae type B), конъюгированный со столбнячным анатоксином 10 мкг. Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения по 1 дозе во флаконах или ампулах.

В Российской Федерации начало вакцинации против гемофильной b инфекции предусмотрено с 3-месячного возраста.

При начале вакцинации до 6-месячного возраста курс состоит из 3 прививок с интервалами 1 мес. (3–4–5 мес. жизни ребенка) или 1,5 мес. (3–4,5–6 мес.) или 2 мес. между дозами (2–4–6 мес.). Ревакцинацию проводят однократно на втором году жизни. Прививку Хибериксом рекомендуется проводить одновременно с вакцинацией против полиомиелита, коклюша, дифтерии и столбняка. В связи с этим в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации предпочтительна схема 3–4,5–6 мес. с ревакцинацией в возрасте 18 мес.

При начале вакцинации после 6-месячного возраста курс состоит из 2 прививок с интервалом 1 мес. Ревакцинацию проводят однократно на втором году жизни. Вакцина Хиберикс может вводиться одновременно с вакцинацией против полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи.

Преимущества вакцины Хиберикс: не содержит живых микроорганизмов; позволяет выработать антитела до начала самого опасного в плане Хиб-менингита (помимо других форм инфекции) возраста 6–12 мес.; слабореактогенна. В результате вакцинации Хибериксом возникает не только эффект индивидуальной защиты привитых, но и создается коллективная защита, которая объясняется прерыванием цепочки передачи бактерии иммунитетом привитых;

Хиберикс можно объединять в одном шприце с Инфанриксом, что сокращает количество уколов и визитов к врачу при одновременном увеличении компонентов защиты.

Для детей старше 1 года необходимо однократное введение препарата.

Hib-вакцина применяется более чем в 100 странах мира. Вакцинация против Hib-инфекции позволила практически ликвидировать Hib-менингиты и снизить заболеваемость тяжелой пневмонией на 20%. Вакцинация привела к полному исчезновению эпиглоттитов: в Финляндии заболеваемость ими снизилась с 7,6 до 0,5 на 100 тыс. детей до 4 лет. Аналогичные данные имеются и по другим странам.

Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) одобрило вакцину Хиберикс для повторной вакцинации детей на втором году жизни.

Производитель – «Глаксо Смит Кляйн», Бельгия. Зарегистрирована в России в 2004 г.

Пентаксим – многокомпонентная вакцина – производитель «Санофи Пастер», Франция. В ее состав дополнительно входят защитные антитела против коклюша, столбняка, дифтерии, полиомиелита.

Пентаксим – комбинированная вакцина для профилактики инфекции, вызываемой H. influenzae типа b, представляет собой комбинированную вакцину для профилактики 5 наиболее опасных детских заболеваний.

В состав вакцины Пентаксим входят три адсорбированных анатоксина (столбнячный, дифтерийный и коклюшный), филаментозный гемагглютинин, инактивированный (убитый) вирус полиомиелита I, II и III типов. Отдельно идет конъюгированный гемофильный компонент, соединенный со столбнячным анатоксином. Среди сопутствующих веществ отсутствует ртуть, феноловый красный, но есть гидроксид алюминия и формальдегид.

Вакцина предназначена для внутримышечного введения и выпускается в двойной упаковке. Компоненты от четырех болезней расфасованы в стеклянные шприцы емкостью 1 мл и представляют собой 0,5 мл беловатой мутной суспензии. Гемофильный антиген идет отдельно во флаконах в виде лиофилизированной массы (высушенный порошок) белого цвета. Его разводят по инструкции к вакцине Пентаксим первой суспензией непосредственно перед применением. В одном шприце и флаконе содержится одна доза вакцины.

Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит:

– анатоксин дифтерийный – 30 МЕ; анатоксин столбнячный – 40 МЕ; анатоксин коклюшный – 25 мкг; гемагглютинин филаментозный – 25 мкг; вирус полиомиелита 1-го типа инактивированный – 40 единиц D антигена; вирус полиомиелита 2-го типа инактивированный – 8 единиц D антигена; вирус полиомиелита 3-го типа инактивированный – 32 единицы D антигена;

– полисахарид H. influenzae типа b, конъюгированный со столбнячным анатоксином 10 мкг;

– вспомогательные вещества: алюминия гидроксид 0,3 мг; среда Хенкса 199* 0,05 мл; формальдегид 12,5 мкг; феноксиэтанол 2,5 мкл; сахароза 42,5 мг; трометамол 0,6 мг; вода для инъекций до 0,5 мл; уксусную кислота или натрия гидроксид – до pH 6,8–7,3.

Вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная; коклюша ацеллюлярная; полиомиелита инактивированная (суспензия для внутримышечного введения): беловатая мутная суспензия.

Вакцина для профилактики инфекции, вызываемой H. influenzae тип b, конъюгированная (лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения): белый гомогенный лиофилизат.

Вакцина предназначена для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и инвазивной инфекции, вызываемой H. influenzae типа b (менингит, септицемия и др.), у детей, начиная с 2-месячного возраста (по рекомендации ВОЗ).

Вакцину вводят внутримышечно в дозе 0,5 мл, рекомендуемое место введения – средняя треть переднелатеральной поверхности бедра. Для варианта упаковки с двумя отдельными иглами, перед приготовлением вакцины иглу следует плотно закрепить, вращая ее на четверть оборота относительно шприца. Для приготовления вакцины предварительно удаляется пластиковая цветная крышечка

с флакона, полностью вводится суспензия для внутримышечного введения (вакцина для профилактики дифтерии, столбняка; коклюша и полиомиелита) через иглу из шприца во флакон с лиофилизатом (вакцина для профилактики инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae тип b). Флакон взбалтывается не вынимая шприца из него, до полного растворения лиофилизата (не более 3 мин). Полученная суспензия должна быть мутной и иметь беловатый оттенок. Вакцина не должна использоваться в случае изменения окраски или наличия посторонних частиц. Приготовленную таким образом вакцину следует полностью набрать в тот же шприц. Готовую вакцину следует ввести немедленно.

Курс вакцинации Пентаксим состоит из 3 инъекций по одной дозе вакцины (0,5 мл) с интервалом 1–2 мес., начиная с 3-месячного возраста. Ревакцинацию осуществляют введением 1 дозы вакцины в возрасте 18 мес. жизни.

При нарушении графика вакцинации последующие интервалы между введением очередной дозы вакцины не изменяются, в том числе интервал перед 4 (ревакцинирующей) дозой – 12 мес. Если первая доза Пентаксима была введена в возрасте 6–12 мес., то вторая доза вводится через 1,5 мес. после первой, а в качестве 3 дозы, вводимой через 1,5 мес. после второй, должна использоваться вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, исходно представленная в шприце (то есть без разведения лиофилизата во флаконе (HIb)). В качестве ревакцинирующей (4 дозы) используется обычная доза Пентаксима (с разведением лиофилизата (HIb)). Если первая доза Пентаксима вводится в возрасте после 1 года жизни, то для 2, 3 и 4 (ревакцинирующей) дозы должна использоваться вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, исходно представленная в шприце, без разведения лиофилизата во флаконе (HIb).

Введение вакцины сопровождается развитием местных поствакцинальных реакций, которые сопровождаются болезненностью, покраснением и уплотнением в месте инъекции (в 0,1%–1% случаев – ≥5 см в диаметре). Они развиваются в течение 4 ч после вакцинации. Общие реакции у отдельных привитых могут сопровождаться повышением температуры тела ≥38 °С – с частотой 1%–10%; ≥39 °С – с частотой 0,1%–1%; редко (0,01%–0,1%) – свыше 40 °С.

Пентаксим не формирует иммунитета против инфекции, вызываемой другими серотипами Haemophilus influenzae, а также против менингитов иной этиологии.

Форма выпуска: вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная – суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл; в комплекте с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae тип b, конъюгированной – лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1 доза. По одной дозе лиофилизата в стеклянном флаконе и по 0,5 мл (1 доза) суспензии в стеклянном шприце (с закрепленной иглой или без) вместимостью 1 мл, с поршнем хлорбромбутиловым; по 1 флакону и по 1 шприцу в закрытую ячейковую упаковку (ПЕТ/ПВХ). Если шприц не имеет закрепленной иглы, то в упаковку вкладываются 2 отдельные стерильные иглы.

Вакцина хранится в холодильнике (оптимальной температурой считается температура от 2 до 8°С. Срок годности вакцины – 36 мес.

Вакцины против дифтерии. Как отмечалось в главе 1, дифтерия – это острая инфекционная болезнь, вызываемая Corinebacterium diphtheriae (бактерии Коринебактериум), передающаяся воздушно-капельным путем; характеризуется крупозным или дифтеритическим воспалением слизистых оболочек зева, носа, гортани, трахеи, реже других органов с образованием фибринозных пленок и общей интоксикацией.

Эпидемический процесс дифтерийной инфекции включает компоненты, связанные с манифестными и бессимптомными формами инфекционного процесса. Сохранение возбудителя дифтерии как биологического вида обеспечивается, главным образом, за счет легких и инаппаратных форм инфекции. Указанные особенности дифтерии являются основанием для отнесения этой патологии к числу так называемых возвращающихся инфекционных заболеваний [30]. В борьбе с ними определяющую роль отводится иммунопрофилактике.

Первая вакцинация детского населения против дифтерии была начата в 1940 г. Высокий охват (85% и более) вакцинацией населения всех возрастов позволил к середине 1970-х гг. свести заболеваемость дифтерией в стране к единичным случаям [31]. Снижение охвата прививками в 1980-х гг. привело к развитию беспрецендентной

эпидемии дифтерии в Российской Федерации и других бывших республиках бывшего СССР, во время которой заболело более 100 тыс. человек и более 5 тыс. умерло.

Развитию эпидемии способствовало снижение уровня защиты детского населения, а также низкий уровень иммунитета у лиц старше 30–50 лет, который не бустировался ни ревакцинацией, ни контактом с естественной инфекцией в период низкой заболеваемости [31]. Лишь развертывание массовой вакцинации взрослых и полноценный охват прививками детского населения позволило переломить развитие эпидемии. В настоящее время эпидемическая ситуация по дифтерии в стране может быть квалифицирована как нестабильная.

В настоящее время для плановой иммунопрофилактики дифтерии в нашей стране используется достаточно представительное число ИЛП отечественного и зарубежного производства: АКДС, АДС, АДС-М, АД, АД-М, Бубо-Кок, Бубо-М, Инфанрикс (аналог АКДС), Инфанрикс ИПВ (добавлен полиомиелит), Инфанрикс Гекса (плюс полиомиелит, гепатит В и Хиб), производитель «GlaxoSmithKline», Бельгия, Д.Т.КОК (коклюш, дифтерия, столбняк), Тетраксим (коклюш, дифтерия, столбняк), Пентаксим (коклюш, дифтерия, столбняк, инактивированная полиовакцина + Акт-Хиб), Гексавак (коклюш, дифтерия, столбняк, гепатит В + инактивированная полиовакцина + Акт-Хиб).

Производитель – «Санофи Авентис Пастер», Франция.

АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, состоит из взвеси убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на геле гидроксида алюминия.

В 1 мл отечественного препарата содержится 20 млрд коклюшных микробных клеток, 30 флокулирующих единиц (ЛФ) дифтерийного анатоксина и 10 антитоксинсвязывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксина. В одной прививочной дозе (0,5 мл) содержится не менее 30 Международных иммунизирующих единиц (МИЕ) дифтерийного анатоксина, 60 МИЕ столбнячного анатоксина и не менее 4 Международных защитных единиц (МЗЕ) коклюшной вакцины. Сорбент – алюминия гидроксид. Консервант – мертиолят (тиомерсал). АКДС соответствует требованиям ВОЗ.

Дозировка – 3 внутримышечные прививки по 0,5 мл с интервалом 6 нед.

В ампулах по 1 мл (2 дозы), в упаковке 10 ампул. Хранят при 4–8 °С 1 год 6 мес. После замораживания применению не подлежит.

АДС – анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный жидкий содержит в 1 мл 60 флокулирующих единиц дифтерийного и 20 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксинов, адсорбированных на алюминия гидроксиде, консервант – мертиолят (1:10000). В одной прививочной дозе (0,5 мл) содержится 30 МЕ дифтерийного и 40 МЕ столбнячного анатоксина. Препарат вводится в дозе 0,5 мл подкожно. В РФ применяется для профилактики дифтерии лицам, у которых с момента ревакцинации прошло 10 лет. Препарат слабореактогенен. Местные реакции проявляются гиперемией и уплотнением у отдельных привитых, возможна кратковременная субфебрильная температура и недомогание.

Производитель – ОАО «Биомед», Московская обл., Красногорский район, п.о. Петрово-Дальнее.

АДС-М – анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий. Содержит в 1 мл 10 флокулирующих единиц дифтерийного и 10 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксинов, 100 мкг мертиолята. Применяют для плановой возрастной ревакцинации взрослым. Форма выпуска – ампулы по 0,5 мл (одна доза) и 1,0 мл (2 дозы). Слабореактогенен. У отдельных привитых в первые двое суток могут развиваться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание) местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции.

Выпускается в ОАО «Биомед» им. И.И.Мечникова, Московская область, Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее и Петербургским НИИВС, г. Санкт-Петербург.

АД-М – анатоксин дифтерийный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов. Содержит в 1 мл 10 ЛФ дифтерийного анатоксина.

Выпускается в ампулах по 0,5 мл (1 доза) и 1,0 мл (2 дозы) в упаковке по 10 ампул.

Бубо-Кок – вакцина комбинированная гепатита В, коклюша и анатоксина дифтерийно-столбнячного. Представляет собой комбинацию рекомбинантного дрожжевого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), взвеси убитых коклюшных микробов и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного

анатоксинов, адсорбированных на геле алюминия гидроксида. Препарат содержит в одной прививочной дозе (0,5 мл) 5 мкг HBsAg, 15 флокулирующих единиц дифтерийного и 5 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксинов, мертиолят – 25 мкг. Выпускается в ампулах по 0,5 мл.

Бубо-М – вакцина комбинированная гепатита В и анатоксина дифтерийно-столбнячного с уменьшенным содержанием антигенов.

Представляет собой комбинацию рекомбинантного дрожжевого поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и очищенных от балластных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов (АДС-М), адсорбированных на геле алюминия гидроксида. Препарат содержит в одной прививочной дозе (0,5 мл) 10 мкг HBsAg, 5 флокулирующих единиц дифтерийного и 5 антитоксинсвязывающих единиц столбнячного анатоксинов, мертиолят – 25 мкг. Выпускается в ампулах по 0,5 мл.

Препарат вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу в разовой дозе 0,5 мл с целью ревакцинации лиц, получивших ранее прививки против дифтерии и столбняка, но не иммунизированных против гепатита В. Вакцина слабореактогенна. У 3–5% привитых в первые двое суток могут развиваться кратковременные общие (повышение температуры, недомогание, боль в суставах и мышцах, головокружение) и местные (болезненность, гиперемия, отечность) реакции. Препарат рекомендуется применять по следующей схеме: вакцина Бубо-М (0,5 мл), через 1 мес. – вакцина гепатита В (10 мкг) и через 6 мес. – вакцина гепатита В (10 мкг).

Выпускается в ЗАО НПК «Комбиотех», г. Москва.

Перечисленные ИЛП зарубежного производства, зарегистрированные на территории РФ, по показателям иммунологической эффективности соответствуют отечественным вакцинам. Отличие заключается только в наборе антигенов.

Иммунобиологические лекарственные препараты против коклюша. Коклюш – преимущественно детское заболевание, характеризующееся приступами спазматического кашля. Особенно тяжело, со значительной летальностью протекает у детей первых месяцев жизни. Заболевание сопровождается приступами апноэ, пневмонией, ателектазами (25%), судорогами (3%), энцефалопатией (1%).

Прививка от коклюша, проведенная детям в охвате выше 95% в России, привела к снижению заболеваемости с 91,46 на 100 тыс. детей

до 14 лет в 1998 г. до 34,86 в 2007 г. Коклюшем болеют и старшие дети, а также взрослые. Однако коклюш у старших детей, подростков, хотя часто и не диагностируется, составляет существенную часть заболеваемости. В 2006 г. в России из 7681 случая коклюша у детей 0–14 лет (35,83:100 000) 1170 случаев было у детей до 1 года (79,8:100 000), 878 в возрасте 1–2 лет (30,42:100 000), 1881 – в 3–6 лет (36,64:100 000) и 2742 – в 7–14 лет (72,8:100 000), т.е. на школьников падает 1/3 всех зарегистрированных случаев [1].

Для передачи инфекции обязательно наличие восприимчивой группы детей, при вакцинации 80–90% детского населения циркуляция возбудителя снижается. Это было убедительно продемонстрировано резким подъемом заболеваемости коклюшем в 1970-х гг., когда в Англии, ФРГ, Японии резко снизился охват прививками (до 30%) детского населения [31].

Для иммунопрофилактики коклюша применяют как корпускулярные, содержащие все компоненты микробной клетки, так и ацеллюлярные (бесклеточные) вакцины, не содержащие липополисахаридных фракций, ответственных за развитие иммуногенеза.

В Российской Федерации зарегистрированы вакцины от коклюша под следующими названиями:

АКДС – вакцина от дифтерии, коклюша и столбняка отечественного производства;

Бубо-Кок – вакцина комбинированная гепатита В, коклюша и анатоксина дифтерийно-столбнячного отечественного производства.

ИЛП, выпускаемые компанией «Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз», Бельгия:

Инфанрикс – комбинированная вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка;

Инфанрикс ИПВ – также защищает от полиомиелита;

Инфанрикс Пента – прививка от коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гепатита В;

Инфанрикс Гекса – ко всем перечисленным в Инфанрикс Пента инфекциям добавлена вакцина против гемофильной палочки В.

Вакцины, выпускаемые во Франции компанией «Санофи Пастер»:

Д.Т.Кок – простая прививка от коклюша, дифтерии и столбняка;

Тетраксим – аналог АКДС;

Пентаксим – к ней добавлено действие против полиомиелита и гемофильной палочки группы В;

Гексавак – также защищает от гепатита В.

В Российской Федерации применяется только цельноклеточная вакцина, которая входит в состав адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) и вакцины комбинированной гепатита В, коклюша и анатоксина дифтерийно-столбнячного Бубо-Кок, АКДС (Россия). Из импортных цельноклеточных препаратов применяется Тетраксим – аналог АКДС (Франция).

Характеристика АКДС и Бубо-Кок представлена в разделе «Вакцины против дифтерии».

Вакцинация от коклюша проводится детям в возрасте от 3 мес. до 4 лет. Если ребенок уже переболел коклюшем, то его прививают АДС. Поскольку у детей старшего возраста прививка АКДС дает больше побочных эффектов, чем у более младших детей, то планируется применение бесклеточных вакцин (в случае их успешной регистрации) для инъекций детям дошкольного и младшего школьного возраста.

Все коклюшные вакцины вводятся внутримышечно в дозе 0,5 мл. Предпочтение следует отдавать передненаружной области бедра. Перед тем, как набрать вакцину в шприц, ампулу с вакциной следует хорошо встряхнуть, чтобы получить однородную взвесь. Допускается сочетать прививки АКДС с другими, которые запланированы в календаре прививок.

Иммунобиологические лекарственные препараты против кори. Корь – острое антропонозное вирусное заболевание с высоким уровнем контагиозности. В отсутствии вакцинации корью переболевают практически все дети, обычно в раннем детстве. Заболевание протекает с высоким уровнем летальности.

Показатели заболеваемости корью при отсутствии вакцинации могут достигать высоких цифр. Как показывает практика, за годом с эпидемическим подъемом кори обычно следуют 3–4 года с более низкой заболеваемостью.

Моделирование эпидемиологического процесса при разных уровнях вакцинации показало, что с помощью двукратного введения вакцины возможно добиться элиминации кори, то есть ликвидировать передачу инфекции и в случае ее завоза – не иметь вторичных случаев [31].

При этом элиминация кори достижима только при условии охвата и 1-й и 2-й дозой вакцины не менее 95% детей соответствующего возраста. При этом условии прекращение передачи можно ожидать через 7–9 лет. Ускорить наступление элиминации можно только путем быстрого сокращения числа восприимчивых лиц с помощью массовой вакцинации. Первенство в создании живой коревой вакцины принадлежит советскому бактериологу, вирусологу и иммунологу А.А. Смородинцеву и его сотрудникам. С 1967 г., когда в практике советского здравоохранения впервые заняла свое место прививка от кори, заболеваемость снизилась более чем в 6 раз.

С целью активной профилактики кори в нашей стране применяются:

Живая коревая вакцина отечественного производства;

Рувакс – живая коревая вакцина, производитель «Авентис Пастер», Франция;

Приорикс – живая коревая вакцина фирмы «Глаксо Смит Кляйн», Англия;

M-M-R II – ассоциированная вакцина против кори, паротита и краснухи, производитель «Мерк Шарп и Доум», США.

Живая коревая вакцина в России готовится из вакцинного аттенуированного штамма Л-16, выращенного в культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Препарат представляет собой однородную массу розового цвета, гигроскопичный. Вакцина выпускается в сухом виде в ампулах с содержанием от 1 до 5 прививочных доз. Плановые прививки проводят двукратно детям в возрасте 12 мес. и 6 лет, не болевшим корью. Экстренную профилактику проводят детям с 12 мес., подросткам и взрослым, контактировавшим с больными корью и ранее не привитым против данной инфекции. Одна прививочная доза содержит: не менее 1000 $ТЦД_{50}$ (тканевых цитопатогенных доз) вируса кори, стабилизатор: 0,04–0,08 мл ЛС-18 и 0,001–0,002 г желатина.

Непосредственно перед введением вакцину разводят прилагаемым к каждой ампуле растворителем. Растворенная вакцина имеет вид прозрачной или слегка опалесцирующей розовой или бесцветной жидкости.

ИЛП хранится при температуре от 2 до 6 °С. Срок годности – 15 мес.

Вакцина вводится подкожно в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе нижней и средней трети плеча с наружной

стороны). Препарат малореактогенен. У большинства привитых вакцинация против кори никакими клиническими проявлениями не сопровождается. У 5–15% вакцинированных в период с 5–6 по 15 сут может повышаться температура тела (до 39 °С) и сопровождаться катаральными явлениями (кашель, незначительный конъюнктивит, ринит), у 5% привитых – необильная бледно-розовая кореподобная сыпь. У некоторых детей с аллергической настроенностью на введение вакцины может появляться крапивница, отек Квинке и геморрагический васкулит. Вакцины Рувакс и М-М-R в своем составе содержат куриный белок, вакцина коревая культуральная живая сухая – перепелиный белок. В состав противокоревых вакцин входят аминогликозиды.

Поствакцинальная реакция проявляется не более 2–3 сут. В этот период вакцинированный не заразен для окружающих.

Повторное введение вакцины (ревакцинация) позволяет защитить от кори лиц, не вакцинированных по разным причинам ранее и лиц, у которых после первой прививки не выработались противокоревые антитела. Ревакцинация проводится в 6-летнем возрасте (перед школой) тем детям, у которых защитный титр противокоревых антител оказался ниже защитного уровня, а также детям, у которых отсутствуют сведения о вакцинации.

Защитный титр антител определяется более чем у 95% вакцинированных и может держаться до 25 лет.

Вакцины против кори, ассоциированную вакцину против кори, краснухи и паротита можно вводить одномоментно с любыми другими вакцинами, за исключением БЦЖ.

Приорикс представляет собой порошок, из которого изготавливается раствор для внутримышечного или подкожного введения. Во флаконе находится порошок белого или розоватого цвета, слегка пористой консистенции. К нему прилагается растворитель: 0,5 мл воды для инъекций. Разведенная жидкость не имеет запаха, взвеси и видимых примесей.

Серопозитивность против кори и краснухи установлена у тех же лиц, а против паротита – у 88% обследованных.

Производителем Приорикса является британская фирма «Глаксо Смит Кляйн». В России его применяют с 2001 г.

В состав вакцины Приорикс входят аттенуированные штаммы вирусов кори (Schwarz-штамм), эпидемического паротита (Jeryl Lynn-штамм), краснухи (Wistar RA 27/3-штамм).

Кроме ослабленных вирусов, в 1 дозе вакцины содержатся неомицин, лактоза, маннитол, сорбитол, белки куриного яйца.

Вакцину вводят с целью профилактики паротита, кори и краснухи. Доза одной инъекции составляет 0,5 мл. Вакцину вводят подкожно или внутримышечно, но ни в коем случае не внутривенно.

В инструкции к вакцине Приорикс говорится, что препарат вводится: впервые – детям в возрасте 12 мес., для ревакцинации – детям в 6 лет, для второй ревакцинации, только непривитым или получившим лишь 1 прививку девочкам, – в 13 лет.

Согласно Национальному российскому календарю прививок, Приорикс вводится: в 12 мес., в 6 лет, в 15–17 лет, в 22–29 и каждое последующее десятилетие.

Раствор готовится непосредственно перед введением. Для этого смешивают растворитель с лиофилизатом, встряхивают, но не более 1 минуты. Раствор имеет светло-оранжевый или красноватый цвет. Если он имеет другой цвет или включает примеси, частицы или взвесь, то такую вакцину вводить нельзя.

У 60% вакцинированных в 12 мес. отмечается отсутствие каких-либо побочных явлений. Самой распространенной реакцией на прививку Приорикс является повышение температуры тела до 39–40 °С. Температура после прививки против кори, краснухи и паротита – это защитная реакция организма на введение чужеродных белков, проходящая через несколько суток. У отдельных привитых может появиться сыпь, которая может проявляться по всему телу или на отдельных частях тела, например, на лице или ягодицах. В 6 лет прививочных реакций практически не наблюдается.

Рувакс – лиофилизированная моновакцина коревая готовится на эмбрионах японских перепелов и является аналогом отечественной вакцины. Содержит минимум 1000 $ТЦД_{50}$ аттенуированного вируса.

Выпускается во флаконах по 1 дозе в комплекте с растворителем (0,5 мл) в шприце или флаконе. Препарат вводится подкожно (или внутримышечно) в объеме 0,5 мл под лопатку или в область плеча (на границе нижней и средней трети плеча).

Производитель – «Авентис Пастер», Франция.

Иммунобиологические лекарственные препараты против краснухи. Краснуха – острое антропонозное вирусное заболевание с менее выраженной, чем у кори контагиозностью и более легким клиническим течением. Однако вирус краснухи обладает тератогенными

свойствами для беременных женщин. Заражение беременных женщин вирусом краснухи может вызвать внутриутробную смерть плода, выкидыш или в 75% случаев привести к рождению детей с синдромом врожденной краснухи (врожденные пороки сердца, катаракта, слепота, глухота, микроцефалия, умственная отсталость и др.) [31].

Вакцинация против краснухи является надежным способом профилактики краснухи, она включена в национальные календари прививок более чем в 100 странах.

В РФ зарегистрированы и применяются для плановой иммунизации следующие ИЛПП: живая аттенуированная вирусная моновакцина Рудивакс, (производитель – «Авентис Пастер», Франция), против кори, паротита и краснухи (производитель – «Мерк Шарп и Доум», США).

Рудивакс – живая вирусная моновакцина, приготовленная из аттенуированного штамма Wistar RA 27/3M вируса краснухи, культивированного в диплоидных клетках человека. Прививочная доза содержит не менее 1000 $ЦПД_{50}$ вируса и следовые количества неомицина. Вакцину вводят в объеме 0,5 мл однократно подкожно или внутримышечно.

Вакцина мало реактогенна. Реакции могут проявляться через 5–12 сут после вакцинации синдромом, напоминающим легкий вариант краснухи: незначительное повышение температуры тела, кратковременные высыпания мелкой пятнисто-папулезной сыпи, лимфаденита. Противопоказаниями к вакцинации являются врожденные или приобретенные иммунодефициты из-за наличия в вакцине живого вирусного агента, а также аллергия – из-за наличия в препарате следов неомицина. Серологические исследования крови в различных регионах нашей страны у привитых вакциной Рудивакс показали высокую иммуногенность препарата (100% сероконверсий среди серонегативных лиц).

Препарат выпускается во флаконах по 1 или 10 доз с растворителем. Хранится при температуре 2–8 °С. Срок годности – 2 года.

M-M-R II – ассоциированная вакцина против кори, паротита и краснухи. Препарат содержит лиофилизированную живую коревую вакцину из вируса штамма Эдмонстон, живую паротитную вакцину из штамма Jeryl Lynn и живую краснушную вакцину из штамма Wistar RA 27/3M. Препарат выпускается во флаконах по 1 (0,5 мл) и 10 доз в комплекте с растворителем. Хранится при температуре 2–8 °С. Срок годности – 2 года.

Вакцину вводят в объеме 0,5 мл однократно подкожно в область наружной поверхности верхней трети плеча. Частота прививочных реакций на вакцинацию при использовании ассоциированной и моновакцины сопоставима.

Длительность напряженного поствакцинального иммунитета в настоящее время изучается. По предварительным данным сероконверсия составила: для коревого компонента – 94%, для краснушного – 97% и для паротитного – 78%.

Для ограничения распространения инфекции за счет уменьшения циркуляции дикого вируса необходимо обеспечить вакцинацией против краснухи до 80–90% [1].

Иммунобиологические лекарственные препараты против пневмококковой инфекции. От пневмококковой инфекции ежегодно в мире погибает 1200 тыс. человек. Среди тяжелых заболеваний органов дыхания существенную роль играют пневмонии, а также гнойный менингит, вызванные пневмококками [31]. Эти заболевания среди людей, относящихся к группам риска заражения, могут привести к летальному исходу в 40% случаев [32].

Отечественного препарата нет. В Российской Федерации зарегистрированы следующие иммунобиологические препараты – вакцины Пневмо 23 и Превенар 7.

Пневмо 23 – это полисахаридная 23-валентная вакцина включает в себя основные серотипы пневмококков, вызывающих заболевания с тяжелым клиническим течением. Вакцина представляет собой смесь очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее встречающихся серотипов пневмококка (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A,11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19 F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F). К этим серотипам относятся 90% штаммов, выделяемых из крови больных инвазивной пневмококковой инфекцией.

Одна доза вакцины содержит по 25 мкг полисахарида каждого серотипа пневмококка и не более 1,25 мг фенола в качестве консерванта. Выпускается во флаконах, содержащих 1 дозу вакцины (0,5 мл).

Вакцина вводится подкожно или внутримышечно однократно. Реактогенность вакцины низкая. Общих и местных поствакцинальных реакций практически не отмечается. Максимальный уровень антител в крови достигает к 8 нед. Продолжительность протективного действия вакцины точно не известна, антитела в крови после вакцинации сохраняются 5–8 лет. При ревакцинации рекомендуется

производить однократную инъекцию (0,5 мл) не чаще, чем с интервалом в 3 года. Допускается проведение одновременной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Такая схема создает оптимальную защиту от двух самых распространенных причин тяжелой пневмонии и менингита у детей.

Минздрав РФ советует применять вакцину Пневмо 23 для лиц старше 65 лет.

Вакцину хранят при 2–8 °С. Срок годности ИЛП – 2 года.

Производитель – «Санофи Пастер», Франция.

Превенар 13 – валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, содержащая конъюгированные с белком полисахариды серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, обеспечивает выработку антител против 13 основных видов пневмококков. Это достаточно новая вакцина, не применяется для предупреждения пневмококковой инфекции у взрослых. Превенар и Пневмо 23 обладают схожим механизмом действия. В ответ на их введение в организме образуются антитела против возбудителей пневмококковой инфекции. Эффект наступает после полного курса вакцинации. Прививки от пневмококка не только препятствуют развитию этой инфекции, но и повышают общий иммунитет. Замечено, что привитые дети в два раза реже болеют острыми респираторными заболеваниями и в шесть раз реже попадают в больницу с тяжелыми пневмониями любого происхождения.

Вакцина Превенар разрешена к применению с 2 мес. жизни. Прививка ребенку ставится по такой схеме: от 2 до 6 мес. – 3 прививки с интервалом в один месяц плюс четвертая доза в 12 мес.; от 7 до 11 мес. – 2 прививки с интервалом в один месяц плюс третья доза в 12 мес.; от 12 до 23 мес. – 2 прививки с интервалом в 2 мес.; после 24 мес. – одна прививка. Превенар малышам до 2 лет ставится внутримышечно в переднебоковую поверхность бедра. После 2 лет можно вводить вакцину в плечо (в дельтовидную мышцу). Может вводиться одновременно с АКДС как при первичной вакцинации, так и отдаленной ревакцинации.

Иммунобиологические лекарственные препараты против полиомиелита. С помощью оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) проводятся прививки против опасного вирусного заболевания – полиомиелита, или детского спинномозгового паралича, до недавнего времени регистрируемого по всему земному шару. В настоящее время на территории нашей страны разрешен только один препарат

для оральной прививки. Это ОПВ – вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов. Она выпускается российским производителем ФГУП «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН». В составе вакцины ОПВ содержится живой вирус полиомиелита. Он был получен в 1950 г. американским исследователем Альбертом Сэйбином в результате длительного культивирования дикого штамма на культуре клеток обезьян. Особенность этого типа полиовируса в том, что он хорошо приживается и размножается в кишечнике, но не способен поражать клетки нервной ткани. Тогда как полевой, или дикий полиовирус опасен именно тем, что вызывает гибель нейронов спинного мозга – отсюда идут параличи и нарушение нервной деятельности.

Вакцинный вирус включает в себя три разновидности – 1, 2, 3 серотипы, которые полностью перекрывают дикие штаммы полиовируса. По необходимости могут быть выпущены моновалентные препараты, содержащие только один тип вируса – их применяют для борьбы с заболеванием в очагах инфекции.

Кроме вируса, в состав вакцины входят антибиотики, не позволяющие размножаться в питательной среде бактериям – полимицин, неомицин, стрептомицин.

Вакцина Сэйбина широко применяется по всему миру и является единственной живой вакциной против полиовируса. Во многом благодаря ей большинство развитых стран на сегодняшний день объявлены ВОЗ зоной, свободной от полиомиелита. В Национальном календаре прививок против полиомиелита значатся две вакцины – ОПВ и ИПВ. Разница между ними заключается в том, что ИПВ – это инактивированная полиовакцина, которая содержит убитый вирус. Ее вводят при помощи инъекции. В то время как вакцина ОПВ содержит живой вирус полиомиелита и делается она перорально.

До 2010 г. в России делалась вакцинация против полиомиелита при помощи исключительно инактивированных вакцин – это позволяла благополучная эпидемиологическая обстановка. Но в 2010 г. в сопредельном Таджикистане произошла вспышка заболевания. В результате этого было принято решение о смешанной вакцинации. На первом году жизни детям вводят инактивированную полиомиелитную вакцину (Имовакс полио, Полиорикс), затем 3 дозы живой вакцины. Ревакцинация в старшем возрасте проводится только живой вакциной ОПВ.

По инструкции вакцина ОПВ предназначена для применения у детей в возрасте от 3 мес. до 14 лет. В очагах инфекции вакцина может вводиться новорожденным непосредственно в родильных домах. Взрослых вакцинируют при въезде в неблагополучную зону.

ОПВ представляет собой жидкость розового цвета, расфасованную во флаконы по 25 доз (5 мл). Разовая доза равна 4 каплям, или 0,2 мл. Ее забирают при помощи специальной пипетки или шприца и капают на корень языка грудничкам или на небные миндалины детям старшего возраста. Процедура введения вакцины должна проводиться таким образом, чтобы не провоцировать повышенное слюноотделение, срыгивание и рвоту. Если такая реакция все же произошла, то ребенку вводят еще одну дозу вакцины. Дело в том, что вирус должен «усвоиться» слизистой оболочкой ротовой полости и попасть в миндалины. Оттуда он проникает в кишечник и размножается, вызывая выработку иммунитета. Если вирус при внесении вышел с рвотой или его смыло слюной, то вакцинация будет неэффективна. При попадании в желудок вирус также обезвреживается желудочным соком и не достигает нужной цели. Если ребенок срыгнул и после повторного нанесения вируса, то третий раз введение вакцины не повторяют.

ОПВ можно делать одновременно с другими вакцинами. Исключение составляют БЦЖ и вакцинные препараты, вводимые орально, например, Ротатек. На выработку иммунитета к другим заболеваниям ОПВ не влияет и никак не сказывается на переносимость вакцин ребенком.

По Национальному календарю прививок вакцинацию против полиомиелита проводят в следующие сроки:

в 3 и 4,5 мес. ребенку делают инъекцию ИПВ;

в 6 мес. – живую ОПВ;

первая ревакцинация ОПВ – в 18 мес.;

вторая ревакцинация – в 20 мес.;

третья ревакцинация, последняя, – в 14 лет.

Дети переносят прививку легко. Побочные действия прививки ОПВ могут проявляться небольшим расстройством стула (жидкий или учащенный) в течение нескольких суток после вакцинации, которое проходит без какого-либо вмешательства. Температура тела после прививки ОПВ, как правило, не повышается. Возможно, проявление слабых аллергических реакций – сыпи на коже. Иногда возникает тошнота, однократная рвота.

Иммунобиологические лекарственные препараты против столбняка. Столбняк тяжело поддается лечению, смертность от него даже в наше время достигает 95% у детей, и от 16 до 80% у взрослых. Единственный оптимальный способ избавления от заболевания – вакцинация. Прививать людей начинают в 3 мес. после рождения. До 16–17 лет человек получает полный курс инъекций от столбняка. Вакцина обычно комплексная и дополнительно включает защиту от коклюша и дифтерии. Начиная от 17-летнего возраста прививку от столбняка делают каждые 10 лет. То есть иммунитет после вакцинации сохраняется в течение 10 лет. И если раньше были рекомендации по ограничению прививочного возраста (до 66 лет) – то сейчас его нет. Это связано с увеличением продолжительности жизни и широким распространением столбняка в природе. Плановая прививка от столбняка взрослого населения проводится регулярно каждое десятилетие. Но при нарушении порядка иммунизации против столбняка или при возникновении экстренных ситуаций, возможно, внеочередное введение вакцины.

По экстренным показаниям вакцинацию проводят в следующих случаях:

– при нарушении целостности кожного покрова; появлении ран на коже и слизистых, при травмах, обморожениях и ожогах выраженных степеней;

– перед проведением операций в случае отсутствия данных о наличии прививок от столбняка; обязательно вакцинируют взрослого человека после укуса животного;

– при развитии длительно незаживающих ран, гнойных поражений тканей.

Взрослому человеку вакцину вводят внутримышечно в передненаружную область бедра или глубоко подкожно в подлопаточную область. Для плановых прививок взрослым используют вакцины с уменьшенным содержанием анатоксина против столбняка. Прививочная доза составляет 0,5 мл, которая включает 10 единиц столбнячного анатоксина. Для взрослых используют одно- и двухкомпонентные вакцины от столбняка с уменьшенным содержанием анатоксина от данной инфекции. АДС-М – препарат, который содержит в одном миллилитре по 10 единиц дифтерийного и столбнячного анатоксинов; АС – противостолбнячный препарат, который чаще используется в экстренных ситуациях. Детское население прививается

от столбняка ассоциированными вакцинами отечественного производства АКДС, Бубо-Кок, Бубо-М. Их характеристика представлена в разделе «Вакцинопрофилактика дифтерии».

Прививка от столбняка вызывает наименьшее число реакций и осложнений в организме взрослого человека. К самым частым из них относятся:

– повышение температуры и недомогание после прививки от столбняка у взрослого человека – это редкая общая реакция, при ее возникновении показано применение жаропонижающих препаратов (они используются при температуре более 37,5 °С);

– местная реакция в виде покраснения и болезненности в той части тела, куда она вводилась;

– нередко возникает уплотнение места введения препарата, но эта реакция зачастую связана с наполнителями или адъювантами вакцины, которые способствуют появлению воспаления, чтобы привлечь клетки крови – так организм быстрее знакомится с новым веществом.

Побочное действие у взрослых людей на прививку от столбняка может проявиться в виде: аллергии местной и общей, вплоть до возникновения отека Квинке и анафилактического шока; у особо чувствительных к компонентам препарата людей могут возникнуть атипичные реакции со стороны нервной системы – появление судорог.

Иммунобиологические лекарственные препараты против туберкулеза. *БЦЖ* (сокр. от Бацилла Кальметта–Герена, фр. Bacillus Calmette–Guérin, BCG) – вакцина против туберкулеза, приготовленная из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной палочки (лат. Mycobacterium bovis BCG), которая практически утратила вирулентность для человека, будучи специально выращенной в искусственной среде.

Активность и продолжительность иммунитета к возбудителю туберкулеза человека, Mycobacterium tuberculosis, вырабатываемого под действием вакцины в организме ребенка, изучена недостаточно.

Компоненты вакцины сохраняют достаточно сильную антигенность, чтобы придать вакцине должную эффективность в отношении развития бычьего туберкулеза («жемчужная болезнь»).

Для атипичных форм группы MAC (например, Mycobacterium avium) известно, что показатель заболеваемости в Швеции в период с 1975 по 1985 год среди невакцинированных детей был

в 6 раз выше, чем среди вакцинированных, и составлял 26,8 случая на 100 тыс. [33, 34].

На данный момент недостаточно изучена эффективность вакцинопрофилактики в отношении возбудителей микобактериозов (например, Mycobacterium kansasi).

Ежегодно отмечаются случаи поствакцинальных осложнений. Заболевание, вызванное БЦЖ-штаммом носит название БЦЖит и имеет свои особенности развития туберкулезного процесса [35, 36].

Французские ученые А. Кальметт и К. Герен в Институте Пастера в 1921 г. создали вакцину БЦЖ для применения на людях. Признание вакцины практической медициной проходило с трудом, в частности, из-за случавшихся трагедий. В 1928 г. вакцина была принята Лигой Наций. Однако из-за противников вакцинации она не была широко распространена вплоть до окончания Второй мировой войны.

С середины 1950-х гг. вакцинация новорожденных в городах и сельской местности стала обязательной. Вакцина БЦЖ обеспечивала определенную защиту детей перед туберкулезом, особенно такими его формами, как милиарная и туберкулезный менингит. До 1962 г. вакцину БЦЖ у новорожденных применяли перорально, реже использовали накожный метод. С 1962 г. для вакцинации и ревакцинации применяют более эффективный внутрикожный метод введения этой вакцины. В 1985 г. для вакцинации новорожденных с отягощенным постнатальным периодом предложена вакцина БЦЖ-М, которая позволяет уменьшить антигенную нагрузку вакцинируемых.

Наиболее противоречивым аспектом БЦЖ является ее непостоянная эффективность, обнаруженная в различных клинических исследованиях.

Эффективность БЦЖ, похоже, сильно зависит от географического местоположения. Имеются данные, что эффективность БЦЖ падает с приближением к экватору [37, 38]. Длительность защиты БЦЖ не ясна.

Считается, что вакцина БЦЖ обладает наибольшей эффективностью против диссеминированного туберкулеза и туберкулеза мозга [39].

В одной ампуле 20 доз препарата. Перед использованием вакцину подготавливают к введению: сухое вещество разводят стерильным изотоническим раствором. Одна ампула около 1 мл содержит 20 доз препарата по 0,05 мг.

Первичную вакцинацию против туберкулеза проводят здоровым новорожденным в 3–5 день жизни. Вакцину вводят только внутрикожно. Место введения препарата – граница верхней и средней трети левого плеча. Ревакцинацию осуществляют детям в возрасте 7 и 14 лет.

Перед вакцинацией БЦЖ обязательно проведение туберкулиновой пробы во всех случаях, кроме прививания новорожденных. Реакция на эту пробу является противопоказанием к прививке. Если прививка делается человеку с положительной туберкулиновой пробой, высок риск сильного местного воспаления и рубцевания. Существует неправильное представление, что БЦЖ не делается при положительной реакции на туберкулиновую пробу, потому что «иммунитет уже имеется».

БЦЖ вводится внутрикожно. Если случайно произошло введение препарата под кожу, местный абсцесс может изъязвляться и часто требует долговременного лечения антибиотиками. Однако важно отметить, что абсцесс не всегда связан с неправильным введением. Он является одним из различных осложнений при вакцинации.

БЦЖ оставляет характерный рубец, который часто служит доказательством проведения прививки. Следует отличать БЦЖ-рубец от рубца от прививки против оспы, поскольку они могут быть схожи.

Для хранения вакцины против туберкулеза нужны специальные условия: в холодильнике под замком в отдельной комнате.

Иммунобиологические лекарственные препараты против эпидемического паротита. Заболевание является управляемой инфекцией и всецело зависит от эффективности проведения вакцинации. Со времени применения вакцины от паротита количество выявленных случаев заболевания уменьшилось в десятки раз.

Прививка от паротита проводится всем ранее невакцинированным и неболевшим детям в возрасте 15 мес. и до 7 лет. Прививке подлежат дети, сведения у которых о ранее проведенной вакцинации недостоверны. Для профилактики паротита используются моновакцина паротитная культуральная живая и комбинированные вакцины от кори, краснухи и паротита (M-M-R II, «Мерк Шарп Доум», США и Приорикс, «Смит Кляйн Бичем», Бельгия).

Вакцина паротитная культуральная живая сухая готовится из аттенуированного штамма вируса паротита Л-3, выращенного на культуре

клеток эмбрионов японских перепелов. Прививочная доза содержит не менее 10000 ТЦД50 аттенуированного вируса паротита, а также следы неомицина или канамицина (до 25 ед.), белок сыворотки крупного рогатого скота. Стимулирует выработку у серонегативных людей паротитных антител, достигающих максимального уровня через 6–7 нед. после вакцинации.

Вакцина вводится однократно в объеме 0,5 мл подкожно под лопатку или в наружную область плеча. В редких случаях на 4–12 дни после иммунизации может повышаться температура тела и отмечаются катаральные явления. Редко в сроки до 42 сут может возникнуть увеличение околоушных слюнных желез.

Выпускается в ампулах от 1 до 5 доз в комплекте с растворителем. Срок годности препарата – 15 мес.

Производитель – Предприятие по производству бактерийных препаратов, г. Москва, 1-я Дубровская, 15.

Краткая характеристика комбинированных вакцин M-M-R II и Приорикс дана в разделе «Вакцины против кори и краснухи».

4.2. Иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекций бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы по эпидемическим показаниям

Перечень иммунобиологических лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики опасных и особо опасных инфекционных заболеваний достаточно представителен. Он включает вакцины бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы (табл. 4.2).

Иммунобиологические лекарственные препараты против бешенства. В 1885 г. Луи Пастер разработал первую вакцину против бешенства из спинного мозга кроликов, инфицированных вирусом бешенства, которых в последующем умертвляли посредством воздушной эмболии. Вакцина, используемая Пастером, фактически была смесью инактивированного и живого вируса бешенства [40]. Несколько позднее была разработана Semple vaccine против бешенства путем дополнительной частичной или полной

Таблица 4.2

Перечень иммунобиологических лекарственных препаратов для реализации профилактических прививок по эпидемическим показаниям

Инфекция	Вакцинные препараты, разрешенные к применению в РФ	
	отечественные	зарубежные
Бешенство	Рабивак-Внуково-32, Кокав	Рабипур (Германия)
Ботулизм	Тетра-(три)анатоксин	нет
Бруцеллез	Бруцеллезная живая сухая	нет
Брюшной тиф	Тифивак, Вианвак	нет
Гепатит А	Рабивак-Внуково-32, Кокав	Аваксим (Франция), Хаврикс (Бельгия), Вакта (Нидерланды)
Дизентерия	Бруцеллезная живая сухая	нет
Инфекция ротавирусная	нет	Ротатек, («Мерк Шарп и Доум», США). Ротарикс («Глаксо Смит Кляйн», Англия)
Лептоспироз	Лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая	нет
Лихорадка Ку	Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая	нет
Лихорадка желтая	Желтой лихорадки живая	нет
Оспа ветряная	нет	Окавакс (Франция) Варилрикс (Англия)
Оспа натуральная	Оспенная инактивированная, Оспенная живая сухая, ТЭОВак	нет
Сибирская язва	Сибиреязвенная живая сухая накожная, Сибиреязвенная комбинированная жидкая	нет
Тиф сыпной	Вакцина сыпнотифозная комбинированная живая сухая	нет

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Окончание табл. 4.2

Туляремия	Туляремийная живая сухая для подкожного и накожного применения	нет
Холера	Холерная бивалентная химическая таблетированная, Холерная (холероген-анатоксин и О-антиген)	нет
Чума	Чумная живая сухая, Чумная живая сухая для орального применения	нет
Энцефалит клещевой	Энцевир, Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сухая	Энцепур (Германия), Фсме-Иммун-Инжект (Австрия)

инактивации живых вирусов фенолом в вакцине Пастера. Показано, что оба ИЛП – вакцина Пастера и вакцина Semple, были получены из нервной ткани, поэтому в них присутствовали компоненты миелина и другие потенциально аллергенные материалы из инфицированного мозга, что являлось ограничением в применении этих вакцин, поскольку вызывало побочные эффекты. В дальнейшем эти нежелательные эффекты были сняты в вакцине Fuenzalida. Однако она также не была полностью свободной от компонентов ткани мозга животных и поэтому некоторые побочные реакции все же развивались [41]. В дальнейших исследованиях безопасность вакцин была существенно повышена за счет использования сред с куриными или утиными эмбрионами. Однако они оказались менее эффективными и недостаточно иммуногенными.

В настоящее время появилась возможность получать высококачественные вакцины против бешенства с использованием культур клеток (клеточные культуры почек хомячков, диплоидной легочной линии клеток MRC-5, WI-38). Первая очищенная концентрированная лиофилизированная вакцина против бешенства, человеческая диплоидно-клеточная вакцина, характеризовалась высокой иммуногенностью и вызывала меньше побочных эффектов, чем другие вакцины против бешенства, а также она была рекомендована как золотой стандарт референс вакцин ВОЗ.

В противоположность инактивированным вирусным вакцинам, которые способны только индуцировать $CD4^+$ Т-клеточный и гуморальный иммунные ответы, живые аттенуированные вирусы способны не только индуцировать $CD4^+$ Т-клеточный и гуморальный ответы, но также вызывают $CD8^+$ Т-клеточный ответ, а также естественный иммунный ответ, который играет преимущественную роль в клеточном иммунном ответе к вирусной инфекции [42]. Кроме того, живые аттенуированные вирусы способны формировать иммунитет после однократной иммунизации, что частично способствует их широкому применению в плане вакцинации против многих заболеваний, таких как натуральная оспа, полиомиелит и корь [43]. Эти характеристики живых аттенуированных вирусов делает их идеальными кандидатами для современных антирабических вакцин с улучшенной эффективностью.

Многочисленные исследования проведены к настоящему времени с геномом вируса бешенства. Важность этих исследований заключается в том, что вирулентность достаточно обширного перечня вирусов бешенства может быть нивелирована посредством серийных пассажей в культурах клеток [44, 5]. Было показано, что применение аттенуированного вируса бешенства с природным защищало животных от бешенства [46]. Это может быть частично объяснено тем фактом, что под влиянием живого аттенуированного вируса бешенства первоначально стимулируется экспрессия невральных цитокинов, например CXCL10, которые способствуют притяжению воспалительных клеток в ЦНС и предварительной индукции провоспалительных цитокинов/хемокинов, таких как aMIP-1α и ИФН-γ в ЦНС. Этот каскад приводит к даун регуляции экспрессии плотного контакта белков гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и, следовательно, к увеличению его проницаемости [47, 48].

В основном живые аттенуированные рекомбинантные антирабические вакцины являются не только безопасными для иммунокомпрометированных мышей, но и обладают способностью активировать образование вирус-нейтрализующих антител (ВНА) в высоком титре и активировать ранний иммунный ответ против бешенства [49].

Перспективными являются антирабические вакцины на основе вируса везикулярного стоматита. Как известно, вирус везикулярного стоматита (ВВС) является прототипным видом Rhabdo viridae

и одним из наиболее хорошо изученных животных вирусов. Хотя вирус бешенства (ВБ) и ВВС достаточно близки по своим геномам, биологически ВБ и ВВС частично различаются. Все ВБ являются прототипом нейротропного вируса, который вызывает смертельное заболевание у человека и животных, ВВС является антропонозным вирусом, который преимущественно поражает грызунов, крупный рогатый скот, свиней и лошадей, а большинстве инфекций, вызванных ВВС являются нелетальными и проявляются умеренными симптомами [50]. Важно отметить, что врожденный иммунитет к ВВС в человеческой популяции в основном очень низкий, а ВВС инфекция у людей протекает преимущественно асимптоматично и ограничивается популяцией сельскохозяйственных и лабораторных рабочих [51]. Подобно ВБ, многочисленные подходы, а именно удаление генов, имеют приоритетность в плане инжиниринга ВВС генома для того, чтобы повысить его иммуногенность и снизить патогенные свойства.

Интересно отметить, что отсутствуют исследования, характеризующие эффективность использования ВВС, инжиниринг экспрессии G белка ВБ, с целью защиты от бешенства. Принимая широкое использование ВВС в качестве вакцинного вектора для других патогенных вирусов, можно отметить, что ВВС может представлять идеального кандидата для контроля за бешенством.

Был сконструирован рекомбинантный ВБН, экспрессирующий G ген ERA штамма (рЛ-PBG), проведена оценка его стабильности как вакцины против бешенства. Эти результаты показывают, что ВБН-векторная вакцина может быть использована в плане индукции длительного системного защитного иммунитета против бешенства у животных и человека при эпидемиологически неблагоприятных ситуациях в регионах с целью контроля за бешенством.

Изучаются также антирабические вакцины, основанные на открытом вирусе считывающей рамки. Открытый вирус считывающей рамки (ОВСР) относится к роду Parapoxvirus в семействе Poxviridae. Вирус имеет ограниченный круг поражающих объектов, в основном это овцы и козы, при этом поражается преимущественно кожа на фоне отсутствия системного вирусного поражения, особенно у иммунокомпромитированных индивидуумов или после внутривенной инъекции высоких вирусных доз. Вирус характеризуется формированием кратковременного специфического иммунитета и стимули-

рующим эффектом на компоненты естественного иммунного ответа в месте заражения.

Вирус имеет опасность как новая вирусная векторная система для экспрессии инородных антигенов и как вакцинный кандидат для других патогенных вирусов [52]. Было показано, что непатогенный штамм ОВСР, адаптированный к клеточной линии Vero, D1701-V, экспрессирующий ВБ G белок (D1701-V-RabG), можно рассматривать в качестве векторной антирабической вакцины. Однократная иммунизация данной вакциной стимулировала высокие титры антирабических специфических вируснейтрализующих антител у мышей, котов и собак. Однократная внутримышечная иммунизация 107.БОЕ векторной вакцины D1701-V-RabG полностью защищала мышей против интракраниального заражения высоко летальными дозами вируса бешенства штамм CVS-11. Эти результаты показывают, что ОРВС является перспективным вирусным вектором и может быть использован при разработке антирабических вакцин.

Исследуются также антирабические вакцины на основе вируса вакцины. Вирус вакцины содержит двуспиральную ДНК, относится к роду Orthopoxvirus в семействе Poxviridae. Близко к другим поксвирусам, вирус вакцины реплицируется в цитоплазме инфицированных клеток. Инфекция, вызванная вирусом вакцины преимущественно развивается медленно и протекает бессимптомно у здоровых индивидуумов.

Несколько рекомбинантных поксвирусов лицензированы для использования в качестве вакцинных препаратов против многочисленных патогенов, включая бешенство. Первый рекомбинантный поксвирус лицензированный и используемый в вакцинологии, являлся рекомбинантный вирус вакцины штамм Копенгаген, экспрессирующий ВБ G ген, который был внедрен в поксвирусный тимидин-киназный ген (В-РГ) [53]. Было высказано предположение, что пероральная вакцинация против бешенства может быть эффективной стратегией для разработки программ вакцинации против данной патологии домашних и диких животных. Живая вирусная вакцина, В-РГ была одной из двух вакцин (другой была ВБ на основе штамма SAG-2), предполагавшейся к использованию для пероральной иммунизации для контроля бешенства среди животных, таких как лисы, еноты и койоты, в Северной Америке и Западной Европе. Однако В-РГ была способна к индукции и адекватной защите скунсов

и собак при пероральном однократном применении. Другим недостатком В-РГ является развитие поствакцинального иммунитета к вектору, который может ингибировать образование полноценного антирабического иммунного ответа. В качестве альтернативы, можно использовать безопасный, высокоаттенуированный вариант вируса вакцины, а именно модифицированный вирус вакцины штамм Ankara (MVA), который был получен серией пассажей на культуре клеток фибробластов куриных эмбрионов. Рекомбинантная вакцина на основе MVA, экспрессирующая ВБ G ген, характеризовалась меньшей иммуногенностью, чем В-РГ. Однако рекомбинантная MVA вакцина обеспечивала формирование адекватного иммунного ответа у собак и енотов при пероральном применении. Другие поксвирусные векторы, такие как вирус оспы канареек, поксвирус енотов, каприпоксвирус и поксвирус домашней птицы были использованы для получения рекомбинантной живой вакцины против бешенства. Эти вакцины имели свои ограничения в плане применения, поэтому не являлись идеальными для использования в качестве антирабических вакцин.

Кроме перечисленных ИЛП, исследованиям подвергаются антирабические вакцины, основанные на аденовирусах человека, псевдорабических вирусах, нуклеиновых кислотах и др. [54, 55, 56–59].

Белковые субъединичные вакцины, пептидные вакцины также проходили тестирование в плане их эффективности в отношении защиты от бешенства. Многочисленные антигенные эпитопы были идентифицированы в G белке ВБ, а также пептиды, полностью повторяющие эти эпитопы были синтезированы. Было показано, что пептид, экспрессирующий линейный эпитоп G белка (именуемый G5), локализован между 244 и 281 аминокислотами G белка, который обладает способностью индуцировать сильный гуморальный иммунный ответ в отсутствии белка носителя у иммунизированных коз, у которых выявлялись высокие титры антител, обладающих выраженной авидностью к G5 белку и очищенному поверхностному G белку [60].

Некоторые исследователи предлагают использовать репликонобразованных полуреплицирующих ДНК-вакцин, полученных из альфавирусов (вирус Синдбис), для повышения биобезопасности и иммуногенности ДНК-вакцины. Этот рекомбинантный репликон экспрессирует рабический G белок и эффективно индуцирует апоп-

тоз трансфекциональных клеток, что является важным в плане увеличения иммунного ответа [61].

В отличие от ДНК-вакцин в некоторых исследованиях изучается потенциал вакцин на основе РНК-молекул для лечения бешенства. В настоящее время две основные формы РНК-вакцин разработаны на основе авторепликативной способности мессенджера РНК (мРНК): конвенциональные неамплифицирующие мРНК вакцины и полуамплифицирующие мРНК вакцины (также именуемые репликонами), являющиеся дериватами РНК вирусного вектора, такого как вирус леса Семлики (ВЛС), в результате чего возрастает репликативная активность [62]. Как и для конвенциональных неамплифицирующих мРНК-основанных вакцин, показано, что мРНК, кодирующий ВБ G ген, индуцировал потенциальные ВНА, а также антиген-специфические $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетки у иммунизированных мышей [63]. Важно подчеркнуть, что мРНК-основанная антирабическая вакцина защищала мышей против летального внутримозгового заражения с эффективностью сравнимой с коммерческой инактивированной рабической вакциной. Более того, мРНК-основанная рабическая вакцина также характеризовалась иммуногенностью в отношении домашних свиней и обеспечивала выработку ВНА, сравнимую с таковым, индуцированным полными дозами коммерческой инактивированной антирабической вакцины. Эти исследования показали преимущества нереплицирующих мРНК-рабических вакцин в плане использования для предупреждения бешенства. В случае использования полуреплицирующих мРНК-основанных рабических вакцин показано, что рекомбинантный ВЛС, несущий РНК, кодирующую ВБ G белок (SFV-RVGP) индуцировал высокую экспрессию уровней функционально тримерного ВБ G белка. Более того, SFV-RVGP индуцировала образование сопоставимых уровней антител, которые сопряжены с использованием коммерческой рабической вакцины, и была более эффективной, чем белковые вакцины при индуцировании клеточного иммунного ответа [64].

Вакцинация РНК-вакцинами становится перспективным стратегическим направлением в плане контроля за заболеваниями, в том числе бешенством, в последнее десятилетие. В сравнении с ДНК-вакцинами РНК-вакцины превалируют по нескольким аспектам. В отличие от ДНК-вакцин, которые наделены потенциальным риском интеграции в геном хозяина, вакцины на основе РНК лишены этой

способности. Кроме того, ДНК-вакцины должны попасть внутрь клеток и транскрибировать внутрь ядра для экспрессии антигена, что не только занимает определенный период времени, но и может быть не эффективным применительно к ряду типов клеток, таких как незрелые миоциты. Напротив, РНК-вакцины непосредственно транслируются в цитоплазму, которая не только не обходима в плане доставки ее к ядрам, но также приводит к быстрой антигенной экспрессии. Наконец, в течение ряда лет хорошо известно, что РНК является потенциальным стимулятором естественного иммунитета через сигналы, передаваемые через рецепторы. Хотя следует признать, что РНК в основном менее стабильна, чем ДНК, это является своего рода определенной гарантией за контролем иммуногенности РНК-вакцин в плане эффективного ограничения вектор-опосредованного иммунитета и других проявлений безопасности, обусловленных персистенцией РНК. По этой причине РНК-вакцину можно охарактеризовать как идеальную вакцинную платформу для контроля за инфекционной заболеваемостью, в том числе бешенством.

Однако несмотря на широкий поиск в мире перспективных антирабических ИЛП в нашей стране эти исследования выглядят более скромно. В настоящее время в противоэпидемической практике в РФ применяются только 3 вакцины: Рабивак-Внуково-32, Кокав и Рабипур.

Рабивак-Внуково-32 – вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная сухая. Представляет собой ослабленный вирус бешенства, выращенный в культуре почек сирийских хомяков, инактивированный УФ-лучами, с активностью не менее 0,5 МЕ. Содержит канамицин и следы бычьего сывороточного альбумина (не более 0,5 мкг). Непосредственно перед применением в ампулу с вакциной вносят 3 мл растворителя, при интенсивном встряхивании время полного растворения не более 5 мин. Растворенный препарат – прозрачная или слегка опалесцирующая красновато-розовая жидкость без осадка и взвешенных частиц. Хранение разведенной вакцины не допускается.

Вакцинация обеспечивает выработку активного иммунитета через 10–14 сут от ее начала. Эффективность зависит от продолжительности инкубационного периода, при тяжелых укусах опасной локализации он может быть слишком коротким. Профилактическая схема иммунизации: первичная вакцинация путем трехкратного внутри-

мышечного введения 1 дозы вакцины (0, 7, 30 день) с ревакцинацией через 12 мес., далее каждые 3 года. Вакцину вводят в подкожную клетчатку живота, отступя от средней линии на 2–3 пальца, на уровне или ниже пупка, в разные участки.

Выпускается в ампулах по 0,5 МЕ в наборе с растворителем.

Производитель – НПО «Иммунопрепарат», г. Уфа; Предприятие по производству бактерийных препаратов ИП и ВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область, Ленинский р-н, п/о Институт полиомиелита.

Кокав–вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная готовится также как Рабивак-Внуково, но имеет активность не менее 2,5 МЕ. Применяется для иммунизации при тяжелых укусах.

Рабипур – вакцина антирабическая содержит инактивированный вирус бешенства (штамм Flury LEP) с активностью > 2,5 МЕ, выращенный на культуре куриных фибробластов (PCEC purified chieck cells). Вирус инактивируют 1-пропиолактоном, очищают и концентрируют путем зонального центрифугирования с использованием градиента плотности сахарозы. После добавления стабилизатора вакцину лиофилизируют. Вакцина не содержит консервантов.

Вакцина выпускается во флаконах с одной иммунизирующей дозой. К ней прилагается ампула с растворителем (1 мл воды) и шприц. Препарат после растворения вводится в дельтовидную мышцу. В месте инъекции могут быть легкие реакции в виде болезненности, отека и уплотнения. В отдельных случаях может быть развитие общих прививочных реакций (повышение температуры тела до 38 °С, головная боль, общее недомогание, озноб и миалгия).

Превентивно невакцинированным лицам против бешенства или получившим неполную вакцинацию вводят по 1 иммунизирующей дозе в 0, 3, 7, 14, 30 сут. Иммунизированным ранее против бешенства проводятся 1–3 вакцинации на 0, 3, 7 сут в зависимости от тяжести повреждений и срока превентивной вакцинации.

Производитель – фирма «Кайрон Беринг Гмбх Ко», Германия.

Иммунобиологические лекарственные препараты против ботулизма. В настоящее время в научной литературе опубликована достаточно обширная информация о нелицензированных вакцинах против ботулизма. Так, проводятся испытания пентавалентного ботулоанатоксина (ПБА), который получен из формалин-инактивированных, частично

очищенных ботулинических нейротоксинов типов A-E (БотулоA-E) [65]. ПБА при применении для первичной иммунизации используется по схеме с четырьмя последовательными инъекциями (0,5 мл 0, через 2 нед., через 12 нед. и 24 нед.) с последующей ежегодной ревакцинацией [66]. Согласно имеющимся сведениям, в настоящее время ПБА привито порядка 20 тыс. персонала специализированных лабораторий из числа групп риска и порядка 8 тыс. военнослужащих [67]. По результатам этих прививочных кампаний показано, что ПБА характеризуется безопасностью и умеренно выраженными местными поствакцинальными реакциями.

Существующий ПБА (формалин-инактивированный анатоксин) имеет несколько недостатков, что препятствует его использованию в массовом масштабе. Одним из таких недостатков является то, что при его наработке требуется культивирование живых бактерий. Clostridium botulinum. При этом имеются технические трудности в плане инактивации формалином, что может привести к индукции структурных изменений самих токсинов, в связи с чем иммунизация может вызвать выработку достаточно низкого уровня нейтрализующих антител. Jones et al. описали достаточно простой и менее затратный метод продуцирования инактивации анатоксинов, которые структурно и в антигенном отношении близки нативным токсинам [68]. Получаемые анатоксины характеризовались снижением нейротоксической активности примерно в 7 раз и способностью увеличивать in vivo уровни антител примерно в 600 раз в сравнении с аналогичными показателями для формалин-инактивированных анатоксинов.

В настоящее время пристальное внимание ученых привлекают рекомбинантные белковые технологии, которые могут быть использованы для разработки более эффективных вакцин. Рекомбинантные тяжелые цепи ботулинического нейротоксина (РТЦБ) были наработаны с помощью Escherichia coli и Pichiapastoris и оценены в плане защиты против отравления ботулиническими нейротоксинами. В проведенных исследованиях показано, что мыши, иммунизированные рекомбинантными тяжелыми цепями ботулотоксинов, были защищены против отравления ботулотоксинами. Сыворотка от вакцинированных мышей также содержала высокие титры нейтрализующих антител [69–71]. Вакцинные препараты на основе рекомбинантных тяжелых цепей ботулотоксинов были высоко иммуноген-

ными и продуцировали высокие уровни антитоксических антител, что говорит об их эффективности и подтверждает перспективность их использования при терапии ботулизма.

Разработка некаталитических рекомбинантных форм ботулинического токсина направлена на получение возможного кандидата для последующего создания вакцины [72]. Например, BoNT/A^{RYM}, рекомбинантный ботулинический нейротоксин типа А, полученный в результате двух простых мутаций микроба-продуцента (R365A и Y365F), в плане продуцирования легкой цепи токсина инактивируется SNAP-25. Полученный таким образом BoNT/A^{RYM} характеризовался высокой иммуногенностью [73]. Исследования на мышах показали, что когда их иммунизировали BoNT/A^{RYM} (1,0 мкг), мыши выживали даже при их заражении дозами, в 10 тыс. раз превышающими 1 BoNT/АЛД$_{50}$.

ДНК-вакцины достаточно просты при получении и очистке, поэтому они также изучаются в сравнении с рекомбинантными субъединичными вакцинами. Плазмидные ДНК реплицируют векторы, которые являются дериватами альфавирусов, таких как Синдбис (СИН) и вирус леса Семлики (ВЛС) и используются для формирования бустерного иммунного ответа. Иммуногенность плазмидной ДНК-вакцины (pSCARSHc), кодирующей ТЦ домен BoNT/A, была сравнена с обычной плазмидной ДНК-вакциной (pcDNASHc), кодирующей аналогичный антиген. pSCARSHc более выраженно индуцировала BoNT/АТЦ-специфические антитела у мышей, вызывая параллельно с этим формирование защиты против отравления ботулотоксином, чем pcDNASHc. Потенциальное использование аденовирус-векторной рекомбинантной вакцины, основанной на ТЦ BoNT/C, также изучалось [74]. Вакцина способствовала формированию выраженного иммунного ответа против отравления ботулотоксином типа С на достаточно продолжительный период времени. Проведенные исследования подтвердили, что оба типа вакцин могут обеспечивать защиту против ботулотоксинов у мышей различной степени выраженности и следовательно являться кандидатами на разработку вакцин против ботулизма.

Как видно из представленных данных, за рубежом ведутся интенсивные научно-исследовательские работы по созданию новых ИЛП против ботулизма.

В то же время необходимо констатировать, что в нашей стране практически свернуты научно-исследовательские работы над

созданием высокоэффективных противоботулинических препаратов. К сожалению, в стране практически разрушена мощная научная школа, которая созидательно трудилась во второй половине XX в., и ее достижения были подробно описаны в нашей предыдущей работе [75].

Для вакцинопрофилактики ботулизма в нашей стране зарегистрирован единственный ИЛП – анатоксин очищенный адсорбированный против ботулизма типов А, В, Е, который в ограниченных количествах выпускается в 2 формах – трианатоксин (против ботулотоксинов А, В, Е) и тетраанатоксин (против ботулотоксинов А, В, Е и столбнячного анатоксина).

Тетра-(три)анатоксин очищенный адсорбированный жидкий предназначен для профилактики ботулизма (типов А, В, Е) и столбняка (трианатоксин только для профилактики ботулизма А, В, Е) у взрослых.

Препарат представляет собой смесь адсорбированных на геле алюминия гидроксида ботулинических (типов А, В, Е) и столбнячных токсинов, обезвреженных формалином и теплом. Консервант мертиолят (100±20) мкг/мл. Содержит формальдегид – не более 100 мкг/мл, алюминия гидроксид (сорбент) – не более 1, 2 мкг/мл. Представляет собой суспензию желтовато-белого цвета, разделяющуюся при отстаивании на прозрачную надосадочную жидкость и рыхлый осадок. Выпускается в ампулах по 1 мл (1 доза) или 3 мл (3 дозы).

Схема иммунизации тетра-(три)анатоксином состоит из трех последовательных прививок. Первичную 2-кратную вакцинацию осуществляют с интервалом от 25 до 30 сут. Отдаленная ревакцинация проводится через 6–9 мес. Последующие прививки проводят через каждые 5 лет или по показаниям. Вызывает формирование специфического антитоксического иммунитета продолжительностью не менее 5 лет.

Препарат вводят подкожно в подлопаточную область с помощью шприца или безыгольного инъектора.

После иммунизации в течение 1–2 сут могут развиваться общие и местные поствакцинальные реакции. Общие реакции выражаются в недомогании и незначительном подъеме температуры. Местная реакция на подкожное введение анатоксина характеризуется появлением в месте введения препарата гиперемии, отека подкожной

клетчатки и инфильтрата, а в отдельных случаях – регионарного лимфаденита. В течение недели острые воспалительные изменения исчезают, на месте введения анатоксина формируется уплотненный инфильтрат диаметром 10–30 мм, который полностью исчезает через 15–30 сут.

Производитель – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва.

Иммунобиологические лекарственные препараты против бруцеллеза. Живая бруцеллезная вакцина (ЖБВ) содержит живые бактерии аттенуированного вакцинного штамма Brucella abortus линии 19-ВА, лиофилизированного в стабильной (сахарозно-желатиновой) среде. В настоящее время этот штамм достаточно хорошо изучен [76]. Прародителем вакцинного штамма является вирулентный штамм 19 B. abortus, который был выделен в 1925 г. в США доктором J.S. Buck из молока коров. После годичного нахождения при комнатной температуре штамм потерял вирулентность, превратившись в высокоиммуногенный штамм. В 1943 г. штамм 19 B. abortus был переправлен из США в СССР посредством ВОЗ и изучен в нескольких НИИ. В 1945 г. доктор П.А. Вершилова из НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи выделила субклон штамма 19 B. abortus 19, который характеризовался минимальной реактогенностью и высокими иммуногенными свойствами для человека. Эта линия была поименована как B. abortus 19-ВА и послужила основой для бруцеллезной вакцины. Этот штамм 19-ВА был использован первоначально как ЖБВ доктором Вершиловой в 1946 г. для проведения иммунизации волонтерам (5 тыс. человек), работавшим на бараньих фермах, молокозаводах и скотобойнях в регионах с высокой заболеваемостью бруцеллезом в бывшем СССР. В 1949–1950 гг. еще 200 тыс. человек из этих же регионов были привиты этой вакциной, среди которых были рабочие мясной и молочной промышленности, кожевенной промышленности, которые непосредственно контактировали с кожевенным сырьем и кожей, ветеринары, владельцы ферм и др.

Важно отметить, что в течение первого года вакцинации ЖБВ 19-ВА имело место снижение случаев заболевания бруцеллеза среди работников мясной и кожевенной промышленности от 10 до 24 раз. Последующее использование вакцины в течение 20 лет в сочетании с улучшением гигиенического и ветеринарного контроля привело практически к полному исчезновению заболевания среди людей во многих хозяйствах и целых регионах. Повторная вакцинация

ассоциировалась с повышенной сенсибилизацией и более выраженными реакциями и была рекомендована только при явном риске возникновения инфекции.

В настоящее время вакцина производится в России и используется для иммунизации людей только самостоятельно обратившихся за прививкой. В случае необходимости проведения иммунизации против других инфекций, вакцинация против бруцеллеза вакциной 19-ВА осуществляется либо за 1 мес. до, либо через 1 мес. после иммунизации другими вакцинами. Через 20–30 сут после прививки обеспечивает развитие иммунитета продолжительностью 10–12 мес. Первичную иммунизацию и ревакцинацию проводят однократно только лицам с отрицательными серологическими реакциями Райта, Хеддльсона и кожно-аллергическими пробами (проба Бюрне). Ревакцинация осуществляется через 10–12 мес. после первичной иммунизации.

Не допускается одновременное применение ЖБВ 19-ВА с живой вакциной против Ку-лихорадки, туляремии и чумы. ЖБВ 19-ВА применяется у людей накожно-скарификационным методом или подкожно, хотя аэрозольная иммунизация зарекомендовала себя как безопасный и эффективный метод иммунопрофилактики бруцеллеза при применении вакцины в диапазоне доз $(2,5–8,0)\times10^8$ живых бруцеллезных клеток.

Накожные прививки производят на наружной поверхности средней трети плеча. Пипеткой, не прикасаясь к коже, наносят две капли (при первичной вакцинации) вакцины на расстоянии 3–4 см друг от друга, при ревакцинации – одну. Оспопрививальным пером через каждую каплю делают по три крестообразные насечки длиной 0,8–1,0 см, втирают вакцину и дают ей просохнуть 5–10 мин. При подкожной вакцинации препарат вводится в объеме 0,75 мл. При этом вакцина разводится из расчета 25 мл растворителя на одну накожную дозу.

При вакцинации несенсибилизированных лиц реактогенность бруцеллезной вакцины незначительная или отсутствует. При иммунизации сенсибилизированных (Бюрне-положительных) людей общие реакции могут развиваться у 10–40% привитых, причем у некоторых их них проявляются в средней или сильной форме.

У переболевших бруцеллезом может наступить обострение заболевания. Общие реакции развиваются в первые сутки у 1–3% привитых и проявляются повышением температуры тела до 37,5–38 °С,

недомоганием и головной болью. Местные реакции при накожном применении вакцины проявляются через 24–48 ч в виде гиперемии, инфильтрата розово-красных узелков, иногда сливающихся в валик или образующих небольшую припухлость в месте прививки.

Иммунитет после вакцинации начинает формироваться с 15 сут после прививки и достигает максимума через 1–1,5 мес. (66–75% положительных реакций), постепенно снижаясь к концу года.

Выпускается в ампулах объемом 1 мл (4–10 накожных проб).

Производитель – Омское предприятие по производству бактерийных препаратов, г. Омск, пр. Мира, 7.

ЖБВ 19-ВА была также включена в ветеринарные схемы иммунизации животных против бруцеллеза в период с 1953 по 1973 год. Ее эффективность показана на основании практически полного исчезновения заболевания в большинстве хозяйств бывшего СССР. Однако в регионах с высокой эпидемичностью по бруцеллезу эффективность вакцинации крупного рогатого скота была менее выраженной. Тем не менее, когда у иммунизированных животных спустя 6 мес. после вакцинации выявлялись высокие титры специфических агглютининов в сыворотке крови, то у этих животных антитела в высоком титре выявлялись на протяжении 6–8 лет после иммунизации. Это является принципиальным серологическим различием между инфицированными домашними животными и здоровыми животными.

С 1974 г. по настоящее время в России используется для ветеринарных целей живая вакцина на основе штаммов B. abortus 82 и 75/79-AV, отличающаяся от вакцины 19-ВА более высокой активностью применительно к животным [77].

Бруцеллезная вакцина (терапевтическая бруцеллезная вакцина для лечения острого и хронического бруцеллеза у людей в возрасте от 3 до 65 лет). Использование вакцины для лечения бруцеллеза у людей началось с 1940-х гг. Однако официально только в 1960-х гг. препарат был сертифицирован как «вакцина бруцеллезная терапевтическая жидкая», которая разработана и производилась в Институте вакцин и сывороток (Тбилиси, Грузия), где прошла полный цикл доклинических исследований. Высокая эффективность этой вакцины отмечена в основном при лечении хронического бруцеллеза. Начиная с 1990-х гг. вакцина производится в России. В противоположность профилактическим вакцинам, которые преимущественно используются среди здоровых людей, терапевтическая вакцина может быть

применена у пациентов с клиническими проявлениями бруцеллеза. При этом схема терапевтической вакцинации является специфичной для каждого конкретного пациента. Наилучшие результаты получены при комбинированном применении с антибиотиками. Однако в настоящее время вакцина используется редко в связи с возможными аллергическими и аутоиммунными реакциями. В ходе вакцинотерапии повторное проведение курса терапии может быть осуществлено, но только не ранее чем через 2–3 мес. после первичного курса внутрикожных инъекций вакцины. Вместе с тем информация об эффективности терапевтической бруцеллезной вакцины остается проблематичной, что обусловлено различными подходами к изучению терапевтического эффекта этого препарата и недостатком информации относительно контроля клинических проявлений.

Иммунобиологические лекарственные препараты против брюшного тифа. *Тифивак* – вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая. Предназначена для профилактики брюшного тифа у взрослых.

Вакцина представляет собой инактивированные этиловым спиртом и лиофилизированные микробные клетки S. Typhi штамм 4446. Консервант отсутствует. В одной ампуле содержится 5 млрд брюшнотифозных микробных клеток.

Вакцинацию проводят взрослым 2-кратно: сначала 0,5 мл (0,5 млрд микробных тел), через 25–35 сут – 1,0 мл (1 млрд микробных тел). Ревакцинация в дозе 1,0 мл проводится через 2 года. Препарат вводят подкожно в подлопаточную область. Двукратное введение вакцины обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом в течение 2 лет.

Вакцина реактогенна, допускается температура 38,6 ºС и более, инфильтрат до 50 мм не более чем у 7% привитых.

Производитель – СПНИИВ и С и ППБП, г. Санкт-Петербург.

Вианвак – вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная жидкая. Предназначена для профилактики брюшного тифа у детей и взрослых.

Вакцина представляет собой раствор капсульного полисахарида, извлеченного из супернатанта культуры Salmonella typhi T_2N 4446, очищенного ферментативными и физико-химическими методами. Консервант – фенол.

Вакцинацию проводят однократно подкожно в наружную поверхность верхней трети плеча в дозе 0,5 мл (25 мкг Vi -антигена). Ревак-

цинацию – через каждые 3 года. Введение вакцины обеспечивает через 1–2 нед. невосприимчивость к инфекции у взрослых сроком до 2 лет.

Поствакцинальные реакции редки и характеризуются как слабые. Проявляются в течение 1сут после иммунизации в виде покраснения, болезненности в месте введения, а также небольшого повышения температуры. Субфебрилитет у 3–5% наблюдается в течение 24–48 ч.

Производитель – ООО «Гритвак», г. Москва.

Иммунобиологические лекарственные препараты против гепатита А. *Альгавак М* – вакцина для профилактики гепатита А культуральная очищенная концентрированная инактивированная адсорбированная жидкая. Предназначена для профилактики гепатита А у детей и взрослых.

Вакцина представляет собой суспензию вирионов гепатита А (штамм ЛБА-86), выращенных на культуре перевиваемых клеток 4647, очищенных, концентрированных, инактивированных формалином и адсорбированных на геле алюминия гидроксида. В 1 мл препарата содержится не менее 50 ИФА единиц антигена вируса гепатита А. В составе препарата антибиотики и консерванты отсутствуют.

Вакцина вводится взрослым в дозе 1,0 мл в дельтовидную мышцу. Полный курс иммунизации составляет 2 прививки с интервалом от 6 до 12 мес., который обеспечивает развитие длительного специфического иммунитета у 90–95% привитых.

Вакцина слабореактогенна. У некоторых привитых могут наблюдаться недомогание, головная боль, субфебрилитет, в месте введения могут наблюдаться гиперемия и слабо выраженный отек в течение 1–2 сут.

Производитель – ЗАО «Вектор-Би-Альгам», Новосибирская обл., Новосибирский район, пос. Кольцово.

Аваксим – вакцина гепатита А содержит инактивированный формальдегидом вирус гепатита А, штамм GBM, культивированный на диплоидных клетках человека (MRC 5), 0,3 мг алюминия гидроксида, 2,5 мкл 2-феноксиэтанола, 12,5 мкг формальдегида и до 0,5 мл среды Хэнкса. Выпускается в шприцах по 1 дозе (0,5 мл).

Вакцину Аваксим вводят однократно внутримышечно в дельтовидную мышцу, ревакцинация проводится через 6–18 мес., в последующем – каждые 10 лет.

Вакцина слабореактогенна. В месте введения могут отмечаться боль и покраснение. У отдельных привитых может наблюдаться умеренное повышение температуры тела, чувство усталости, головная боль, боль в мышцах и суставах.

Производитель – фирма «Авентис Пастер», Франция.

Хаврикс – вакцина гепатита А представляет собой суспензию вируса гепатита А (штамм НМ 175), полученную путем лизиса инфицированных диплоидных клеток человека MRC 5, инактивированных формалином и адсорбированную на геле алюминия гидроокиси. Вакцина вводится внутримышечно в дозе 1 мл (1440 ИФА единиц) однократно. Ревакцинация – через 1 год. Способствует формированию иммунитета против вируса гепатита А (HAV), вызывая выработку специфических анти-HAV антител (у 99% вакцинированных).

Вакцина слабореактогенна: местные реакции в виде гиперемии и отека не превышают 4%, кратковременное ухудшение самочувствия (недомогание, головная боль, субфебрильная температура) наблюдается у 1–13% привитых, в основном после первой прививки. Гиперемия и инфильтраты в месте введения наблюдаются реже. Серьезные осложнения не зарегистрированы.

Производитель – фирма «Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз», Бельгия.

Вакта – вакцина гепатита А очищенная инактивированная цельновирионная против вирусного гепатита получается путем культивирования вируса в диплоидных клетках фибропластов человека MRS-5 (с последующей его очисткой, инактивацией формалином и адсорбцией на алюминия гидроксиде). Консерванта не содержит. Иммунитет развивается через 14 сут после прививки у 95–97% вакцинированных. Ревакцинация обеспечивает сохранение иммунитета до 6 лет.

Препарат выпускается во флаконах (1 доза) или в одноразовых шприцах.

Вакцина вводится однократно внутримышечно в дозе 1,0 (50 антигенных единиц) однократно с последующей ревакцинацией через 6–18 мес. Общие и местные реакции регистрируются у 3,1% привитых в слабой форме.

Производитель – «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды.

Иммунобиологические лекарственные препараты против дизентерии. *Шигеллвак* – вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная жидкая. Предназначена для проведения иммунопрофилактики дизентерии.

Вакцина представляет собой раствор липополисахарида, извлеченного из культуры Shigella sonnei, очищенного ферментативными и физико-химическими методами. Консервант – фенол. Бесцветная прозрачная жидкость.

Профилактика дизентерии Зонне осуществляется у взрослых и детей в возрасте от 3 лет.

По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети, появление больных в организованных коллективах), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения. Профилактические прививки против дизентерии Зонне предпочтительно проводить перед сезонным подъемом этой инфекции.

Прививки производят однократно. Вакцину вводят глубоко подкожно или внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча. Прививочная доза составляет 0, 5 мл (50 мкг) для всех возрастов. Ревакцинацию проводят при необходимости ежегодно однократно той же дозой препарата.

Вакцинацию можно проводить в один день с другими профилактическими прививками инактивированными препаратами или с интервалом после последней прививки не менее 1 мес.

Реакции на введение вакцины развиваются редко и расцениваются как слабые. Они могут проявляться в течение первых суток после иммунизации в виде покраснения, болезненности в месте введения препарата, а также повышения температуры (менее 37,6 °С в 3–5% случаев в течение 24–48 ч), головной болью.

Введение вакцины приводит к быстрому и интенсивному нарастанию в крови вакцинированных специфических антител, обеспечивающих через 2–3 нед. невосприимчивость к инфекции в течение 1 года.

Производитель – ООО «Гритвак», г. Москва.

Иммунобиологические лекарственные препараты против менингококковой инфекции. Менингококковая инфекция протекает в виде назофарингите, менингококцемии и гнойного менингита. Крупные эпидемии менингита обычно вызваны менингококками типа группы А, реже – группы В.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 300 тыс. случаев менингококковым менингитом с числом летальных исходов более 30 тыс.

В нашей стране используются отечественные полисахаридные вакцины против менингококковой инфекции группы А и А+С, а также двухвалентная вакцина Менинго А+С, трехвалентная (группы А+С+W) (Франция) и четырехвалентные (группы А+С+Y+W135) Менцевакс (Бельгия) и Менактра (США).

Вакцина менингококковая группы А полисахаридная сухая представляет собой очищенные лиофилизированные капсульные специфические полисахариды менингококков серогруппы А. Консерванта и антибиотиков не содержит.

Форма выпуска: ампулы по 50 мкг полисахарида А (одна взрослая доза) в комплекте с растворителем. Препарат вводится подкожно под лопатку или в верхнюю треть плеча. Иммунизация против А серогруппы менингококков приводит к быстрому интенсивному нарастанию специфических антител, обеспечивающих через 7 сут развитие невосприимчивости до 10 лет. Вакцина слабореактогенна. Местная реакция – болезненность и гиперемия кожи. В редких случаях может появляться субфебрильная температура с нормализацией через 24–36 ч. Вакцина характеризуется высокой иммунологической и эпидемиологической эффективностью, достигающей 95%.

Производитель – Предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная сухая представляет собой очищенные лиофилизированные капсульные специфические полисахариды менингококков серогрупп А и С. Консерванта и антибиотиков не содержит.

Выпускается в сухом виде в ампулах, содержащих 50 мкг полисахарида каждой серогруппы в комплекте с растворителем. Вакцина вводится подкожно под лопатку или в верхнюю треть плеча. Имму-

низация приводит к быстрому интенсивному нарастанию специфических антител, обеспечивающих через 7 сут развитие невосприимчивости, сохраняющейся до 10 лет. Вакцина также слабореактогенна.

Производитель – Предприятие по производству бактерийных препаратов им. Г.Н. Габричевского, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.

Вакцина менингококковая Менинго А+С (Франция) аналогична отечественной вакцине менингококковой групп А и С полисахаридной сухой.

Выпускается во флаконах по 1, 10, 20 и 50 доз.

Производитель – «Авентис Пастер», Франция.

Вакцина менингококковая полисахаридная серогрупп ACWY Менцевакс (Бельгия) вводится однократно против менингококков серогрупп А, С, W135 и Y, что вызывает выработку бактерицидных антител, которые персистируют в крови на протяжении 2 лет у 95% привитых.

Активная иммунизация взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше проводится при высоком риске заражения менингококковым менингитом (например, жители эндемичных районов или лица, посещающие такие районы), а также лицам, живущим в закрытых коллективах или же контактирующим с больными менингитом, вызванным менингококками серогрупп А, С, W135 и Y (например, персонал инфекционных отделений больниц).

Вакцина выпускается в виде порошка лиофилизированного для приготовления раствора для подкожного введения. 1 прививочная доза содержит полисахариды Neisseria meningitidis серогрупп А, С, W135 и Y по 50 мкг и вспомогательные вещества: лактоза в качестве наполнителя, растворитель (0,9% раствор натрия хлорида для инъекций), 0,25% фенол в качестве консерванта. Однократное введение Менцевакс ACWY вызывает выработку бактерицидных антител против менингококков серогрупп А, С, W135 и Y, которые персистируют в крови на протяжении 2 лет у 95% привитых.

Менцевакс ACWY вводят подкожно однократно.

Вакцину Менцевакс ACWY можно вводить одновременно с другими вакцинами, при этом препараты должны быть введены разными шприцами в разные участки тела.

Вакцину Менцевакс ACWY нельзя смешивать с другими вакцинами.

Менактра (США) – современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина полисахаридная (серогрупп A, C, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином.

Вакцина Менактра представляет собой раствор очищенных капсульных полисахаридов Neisseria meningitidis групп A, C, Y и W-135, индивидуально конъюгированных с белком-носителем (очищенным анатоксином Corynebacterium diphtheriae).

Одна доза (0,5 мл) содержит:

– моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель);

– полисахариды серогрупп A, C, Y, W-135 по 4 мкг, каждый полисахарид конъюгирован с дифтерийным анатоксином. Содержание белка дифтерийного анатоксина в прививочной дозе составляет около 48 мкг;

– вспомогательные вещества: натрия хлорид 4,35 мг, натрия гидрофосфат 0,348 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 0,352 мг, вода для инъекций – до 0,5 мл.

Вакцинация проводится от 9 мес. до 55 лет одной дозой 0,5 мл.

Вакцину следует вводить внутримышечно, принимая во внимание возраст и массу прививаемого: детям в возрасте от 9 до 12 мес. – в передне-боковую область бедра; детям в возрасте от 12 мес. и старше – в дельтовидную мышцу плеча.

У детей в возрасте от 9 до 23 мес. курс вакцинации вакциной Менактра состоит из 2 инъекций по одной дозе вакцины (0,5 мл) с интервалом не менее 3 мес.

У лиц в возрасте от 2 до 55 лет вакцинация проводится однократно в дозе 0,5 мл.

Вакцинация проводится от 9 мес. до 55 лет одной дозой 0,5 мл.

Запрещено вводить вакцину Менактра внутривенно, подкожно или внутрикожно, поскольку данные о безопасности и эффективности вакцины при подкожном, внутривенном и внутрикожном введении отсутствуют.

Запрещается смешивать вакцину Менактра в одном шприце с другими вакцинами или препаратами.

Вакцина выпускается в виде раствора для внутримышечного введения 0,5 мл/доза.

Вакцину можно вводить в разные участки тела с другими вакцинами, используя отдельные шприцы для каждой из них (пневмо-

кокковой конъюгированной вакциной, вакциной для профилактики кори, паротита, краснухи, вакциной для профилактики ветряной оспы или вакциной для профилактики вирусного гепатита).

Запрещено БЦЖ вакцину применять одновременно с вакциной Менактра.

Иммунобиологические лекарственные препараты против ротавирусной инфекции. Ротавирусная инфекция у взрослых протекает, как правило, в легкой форме, однако малыши раннего возраста (до 5 лет) болеют намного чаще и тяжелее. Ежегодно во всем мире на стационарное лечение от ротавирусного энтерита поступает около 2 млн маленьких пациентов. Каждого 65 ребенка эта инфекция приводит на больничную койку, а каждый 300 малыш от нее умирает.

Вследствие рвоты и поноса у малютки быстро наступает обезвоживание, которое может привести к летальному исходу. Иногда ротавирусную инфекцию называют кишечным гриппом.

Прививка от ротавируса имеется в национальных прививочных календарях более 60 стран мира, она считается одной из самых легких для организма малыша. Во многих из них после внесения такой вакцинации в календарь число случаев инфицированности сократилось на 80–90%, а смертность от кишечных инфекций понизилась на 20–40%.

Ротатек. В нашей стране зарегистрирована вакцина Ротатек, производитель «Мерк Шарп и Доум», США (MERCK SHARP & DOHME, Corp.). Вакцина, применяемая в европейских странах, упаковывается на производстве, находящемся в Нидерландах.

В состав Ротатек входят живые культуры человеческого и бычьего ротавирусов пяти подтипов: G1, G2, G3, G4 и P1A, а также вспомогательные вещества, обеспечивающие сохранение микроорганизмов. Вакцина называется реассортантной, то есть произведенной с помощью методов генной инженерии. Вакцинный ротавирус является комбинированным – он содержит определенные участки генома, вызывающие наиболее благоприятную иммунную реакцию. Такая комбинация обеспечивает развитие хорошей защиты от вирусов, проявляющих большую вариабельность и постоянно меняющих свою антигенную структуру.

Ротатек применяется для профилактики ротавирусной инфекции исключительно в детском возрасте. Вакцина представляет собой

раствор для перорального применения, то есть капли в рот. Упакована она в тюбик-дозатор, содержащий одну прививочную дозу. Жидкость из тюбика выдавливают ребенку в рот на внутреннюю поверхность щеки. Если малыш выплюнул или срыгнул вакцину, повторять введение не нужно.

Ротатек совместим с большинством вакцин, применяемых согласно Национальному календарю прививок. Его можно делать одновременно с прививками против столбняка, дифтерии, краснухи, кори и паротита, вируса гепатита В, ХИБ-инфекции, пневмококковых и менингококковых инфекций.

Прививка Ротатек совместима с любой коклюшной вакциной, содержащей бесклеточный компонент коклюша. Одновременно с цельноклеточными вакцинами против коклюша его прививать нельзя.

Также Ротатек вводят одновременно с инактивированными вакцинами против полиомиелита. Совмещать вакцинацию с прививкой живой пероральной полиовакциной нельзя, так как взаимодействие их до конца не изучено. Есть данные, что такая комбинация препаратов снижает иммунный ответ на ротавирус.

Рекомендуется первую дозу вакцины вводить детям в возрасте от 6 до 12 нед.

Вакцина вводится трижды с интервалом между прививками в 4–10 нед. Проводить ревакцинацию «Ротатек» не требуется.

При этом вакцина зачастую не вызывает осложнений, поскольку она оральная. Ее можно вводить даже недоношенным младенцам и малюткам с иммунодефицитом.

Ротарикс™ – вакцина для профилактики ротавирусной инфекции (Rotarix™). Производитель – «Глаксо Смит Кляйн», Англия.

Выпускается в виде суспензии для перорального применения, аппликатор, № 1, № 5, № 10, № 25, № 50, № 100. 1 доза (1,5 мл) содержит: живой ослабленный ротавирус человека; вспомогательные вещества: сахароза, динатрия адипат, среда DMEM, вода стерильная.

Показания: профилактика гастроэнтерита, вызванного ротавирусами серотипа G1 и других серотипов (например, G2, G3, G4, G9).

Применение: вакцина Ротарикс предназначена только для перорального применения. Вакцину Ротарикс ни в коем случае нельзя вводить в виде инъекции! Нет ограничений по употреблению грудным ребенком пищи или жидкости, включая грудное молоко, как до, так и после вакцинации.

По данным, полученным в клинических исследованиях, грудное вскармливание не может снизить эффективность вакцины Ротарикс. Поэтому в период проведения вакцинации можно продолжать кормление грудью.

Дозирование: курс вакцинации состоит из 2 доз. Первую дозу можно применять у детей с 6 нед. Интервал между применением 1 и 2 дозы должен быть не менее 4 нед. Курс вакцинации следует завершить до достижения ребенком возраста 24 нед. По данным клинических исследований срыгивание или сплевывание при применении вакцины наблюдалось очень редко, и в таких случаях повторная доза не вводилась. Однако если ребенок грудного возраста срыгнул или сплюнул почти всю дозу, можно однократно заменить эту дозу во время этой же вакцинации.

Настоятельно рекомендуется, чтобы дети грудного возраста, получившие 1 дозу вакцины Ротарикс, завершали вакцинацию этой же вакциной.

Вакцину Ротарикс можно применять в сочетании с любой из моновалентных и комбинированных вакцин.

Иммунобиологические лекарственные препараты против лептоспироза.

В настоящее время вакцинопрофилактика лептоспироза осуществляется недостаточно широко. Первая вакцина, примененная при лептоспирозе, была убитая цельноклеточная и содержала убитые формалином лептоспиры [78]. Различные исследования показали наличие эффективности у цельноклеточной вакцины в течение достаточно длительного периода времени после вакцинации от 6 мес. до 7 лет. Однако в большинстве исследований длительность защиты сохранялась в течение трех лет. Проблемным вопросом остается то, что моновалентная вакцина не защищает против инфекции, вызванной другим сероваром возбудителя и, следовательно, ее защитная эффективность зависит от выделенного серовара.

В настоящее время в нашей стране применяется *вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая.* Она представляет собой взвесь убитых нагреванием лептоспир. Профилактическая вакцинация создает иммунитет против наиболее распространенных видов возбудителей: Leptospira pomona, grippotyphosa, icterohaemorrhagiae A и B, canicola, tarassovi и sorex.

Для приготовления вакцины культуру каждого вида лептоспир выращивают в жидкой питательной среде до определенной концентрации, затем убивают нагреванием при 56 °С, смешивают с убитыми культурами других видов и консервируют 0,3%-ным раствором фенола. Вакцина разливается в ампулы по 2 мл или флаконы по 10 мл.

Препарат вводится под кожу в области нижнего угла лопатки. Первичная иммунизация осуществляется 2-кратно с интервалом 7–10 сут. Ревакцинация проводится через 1 год. Эпидемиологическая эффективность вакцинации достаточно высока. Ревакцинация существенно повышает уровень иммунитета.

Вакцина слабореактогенна. Общие поствакцинальные реакции средней степени тяжести (температура тела 37,7–38,5 °С) развиваются не более чем у 5% привитых.

Производитель – Ростовский НИПЧИ, г. Ростов-на-Дону, Газетный пер., 119.

В нашей стране проводится поиск и разработка эффективных лептоспирозных вакцин (Вачаев Б.Ф. и соавт., 2012). Экспериментальная вакцина содержит в качестве антигенов штаммы 4 серогрупп: Leptospira Icterohaemorrhagiae Copenhageni НИИЭМ 466, Leptospira Grippotyphosa grippotyphosa НИИЭМ 30/469, Leptospira Pomona mozdok НИИЭМ 48В/470 и Leptospira Sejroe sejroe НИИЭМ 751/471. Способ получения вакцины включает выращивание биомассы лептоспир на полусинтетической среде с белками крови человека, инактивирование ее формальдегидом, концентрацию микробной массы методом ультрафильтрации на полых полиамидных волокнах, очистку биомассы от компонентов среды культивирования путем 2-кратного отмывания физиологическим раствором, стандартизацию микробной массы по оптическому кишечному стандарту мутности 10 единиц и консервирование формальдегидом. Предлагаемая вакцина по сравнению с существующей коммерческой поливалентной лептоспирозной вакциной обладает более высокими антигенными и протективными свойствами. Предполагается, что вакцина будет иметь важное практическое значение. Она обладает высокой специфической активностью и вызывает у привитых напряженный иммунитет при однократном введении в дозе 0,5 мл.

Открытие белков наружной мембраны лептоспир, которые присущи патогенным штаммам, открывает весьма перспективный подход иммунологов и вакцинологов в плане разработки поли-

валентной вакцины, эффективной против различных патогенных штаммов и с минимумом побочных эффектов. Субъединичные вакцины вызывают меньше побочных эффектов, чем цельноклеточные вакцины. В этом плане научный интерес представляют следующие белки: OmpL1 (трансмембранный белок), LipL41 (белок наружной мембраны), LipL32/Hap-1, лептоспирозно-иммуноглобулиноподобные белки [79]. Lem A. Seixas и соавт. оценили принципиальную возможность использования LipL 32 с различными вакцинными платформами в плане индукции иммунитета в исследованиях на животных моделях (рБЦЖ-вакцина, ДНК-вакцина и субъединичная вакцина). Белок был иммуногенен, и субъединичная вакцина давала высокие титры антител. В дальнейшем было показано, что анти-LipL32 ингибировали рост лептоспир in itro.

Лептоспирозные иммуноглобулиноподобные белки существуют в трех видах – Lig A, Lig B и Lig C. Lig A и B характеризуются иммуногенным потенциалом при применении у животных [80]. Lig B является универсальным белком, присутствующим во всех лептоспирах, и наиболее подходит в качестве иммуногенного компонента для рекомбинантной универсальной лептоспирозной вакцины. Cao с коллегами получили суспензию рекомбинантных белков двух иммуногенных белков (иммуноглобулиноподобный белок и LipL32) и показали, что комбинированный продукт (в различных комбинациях) обладал хорошим протективным эффектом на модели хомяков [81]. Авторы также отметили, что использование только LipL32 не было таким эффективным, как использование комбинированного препарата. В последующих сообщениях различные группы исследователей показали, что когда LipL32 комбинировали с B субъединицей термолабильного энтеротоксина E. coli, имел место значительный иммунопротективный эффект.

С расширением информации о геномах некоторых патогенных штаммов лептоспир открывается возможность выделения последовательностей, которые могут кодировать мембранные белки, способные являться потенциальными кандидатами для разработки вакцин. Такие области могут быть распознаны сканированием генома посредством компьютерного алгоритма; идентифицированные гены могут быть клонированы и их белки подвергаются очистке с целью повышения антигенных свойств [82–84]. Это представляет собой комплексный процесс, но имеется некоторый потенциал для

последующей разработки вакцины. Такие белковые продукты подвергают очистке и оценивают на животных моделях.

Таким образом, достижения в области биотехнологии позволяют использовать при разработке перспективных лептоспирозных вакцин. Изучение вакцин, основанных на рекомбинантных мембранных белках, находится в начальном периоде оценки на животных, и пока эта информация весьма ограничена.

Иммунобиологические лекарственные препараты против лихорадки Ку. Вакцина Ку-лихорадки М-44 живая сухая накожная представляет собой лиофилизированную взвесь живой культуры аттенуированного штамма М-44 коксиелл Бернета, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов; имеет вид аморфной массы желтовато-белого цвета. Выпускается в ампулах по 10 доз в комплекте с растворителем – натрия хлорида раствор 0,9%.

Однократное введение вакцины сопровождается развитием специфического иммунитета через 3–4 нед. после прививки продолжительностью не менее одного года. Общая реакция на прививку развивается на 2–3 сут у отдельных привитых и выражается в однодневном недомогании, ознобе, головной боли и повышении температуры до 37,5 °С. Местная реакция, которая должна развиться не менее чем у 90% привитых, характеризуется покраснением и узелковой припухлостью по ходу насечек. Продолжительность местной реакции составляет 3–4 сут.

Производитель – НПО «Микроген» (НПО «Биомед» г. Пермь), Россия.

Практическое применение упомянутого ИЛП показало его высокую иммуногенность и способность создавать надежную защиту в отношении Ку-лихорадки среди привитых.

Вместе с тем в ряде исследований по изучению эффективности этого ИЛП, равно как и аналогичных препаратов, используемых для превентивной профилактики Ку-лихорадки за рубежом, в основном носящих экспериментальный характер, было показано, что у иммунизированных животных имело место развитие в поствакцинальном периоде миокардитов, гепатитов и других патологических состояний. В связи с этим в исследовательских кругах сложилось мнение, что применение живой вакцины против лихорадки Ку опасно для людей. Изучение возможных причин развития перечисленных отрицатель-

ных эффектов иммунизации живыми вакцинами против Ку-лихорадки большинство исследователей связывали с наличием в препаратах C.burnetii II фазы, которая характеризуется большей патогенностью для организма, чем C.burnetii I фазы. Возникшая ситуация побудила исследователей в области превентивной профилактики Ку-лихорадки направить свои усилия на разработку более безопасных и в то же время высокоэффективных ИЛП в отношении данной инфекции.

Наиболее серьезные успехи были достигнуты специалистами США, Австралии и других стран при разработке корпускулярных инактивированных ИЛП и субъединичных вакцин против Ку-лихорадки. Следует, однако, отметить, что последние по критериям реактогенности, безвредности и иммунологической эффективности оказались более приемлемыми для практического применения, поскольку вызывали защиту против определенных антигенных детерминант возбудителя, содержали меньше балласта, что обеспечивало снижение побочных эффектов, и легче поддавались контролю и стандартизации. В настоящее время наиболее полно описаны свойства двух таких ИЛП. Один из них является растворимым антигеном C.burnetii I фазы, полученный путем обработки возбудителя Ку-лихорадки трихлоруксусной кислотой (АГ-ТХУ) и представляющий собой липополисахаридно-белковый комплекс. Другой ИЛП представляет собой осадок C.burnetii I фазы после их обработки хлороформом и метанолом с целью удаления из бактериальной клетки фосфолипида (АГ-ХМ). Использование упомянутых выше препаратов при иммунизации лабораторных животных характеризовалось значительно меньшим токсическим действием, чем ИЛП на основе корпускулярных антигенов из C.burnetii I фазы, примененных в аналогичных дозах. Между тем проведенные исследования выявили невысокую в сравнении с корпускулярными вакцинами протективную активность препаратов.

Поэтому для получения удовлетворительной защиты от вирулентных штаммов возбудителя Ку-лихорадки требовалось проведение нескольких прививок.

Применительно к нашей стране наиболее интенсивно подобные исследования проводились специалистами ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН». Итогом их исследований явилась разработка вакцины из C. burnetii I фазы штамма «Луга-1» инактивированной комбинированной сухой [85–87]. Результаты доклинического изучения

разработанного препарата показали его низкую реактогенность, безвредность и удовлетворительную иммунологическую эффективность, что в конечном итоге позволило рекомендовать его для клинических испытаний, первая фаза которых, включавшая оценку реактогенности, безопасности и специфической активности лабораторно-экспериментальных серий вакцины Ку-лихорадки инактивированной комбинированной сухой, была проведена на ограниченной группе людей. Полученные в ходе проведения этих исследований результаты показали, что препарат обладает низкой реактогенностью, иммунологически безопасен и способствует формированию у привитых людей напряженного иммунитета в отношении Ку-лихорадки. Помимо этого, в ходе исследований были определены оптимальная прививочная доза вакцины и схема ее применения. Признано целесообразным использование вакцины подкожно, однократно в дозе 0,5 мл.

В ходе расширенных клинических исследований, проведенных на 200 испытателях-добровольцах (99 мужчин и 101 женщина) в возрасте от 18 до 60 лет показано, что препарат характеризовался слабой общей реактогенностью. В то же время в результате иммунизации испытателей-добровольцев препаратом у части из них наблюдались симптомы местной поствакцинальной реакции, а именно: гиперемия кожи, боль, инфильтрат диаметром 2–5 см в месте введения вакцины. При этом у 2% испытателей-добровольцев, привитых вакциной, длительность выявления инфильтрата в месте введения вакцины составляла 180 сут после вакцинации. Вакцина Ку-лихорадки характеризовалась безопасностью для организма привитых, что проявлялось отсутствием у них ухудшения самочувствия в поствакцинальном периоде, а функциональное состояние органов и систем находилось в пределах физиологической нормы. Иммунологическая эффективность разработанной вакцины регистрировалась на уровне 40–50% положительных сероконверсий. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования данного препарата в плане специфической иммунопрофилактики лихорадки Ку в нашей стране. В то же время необходимо проведение дополнительных исследований по разработке более эффективных схем ее применения с целью повышения иммуногенности таких прививок.

Не менее перспективные исследования в плане разработки безопасных и эффективных вакцин против лихорадки Ку посвящены субъединичным вакцинам и вакцинам на основе биологически-ак-

тивных субстратов возбудителя. Однако применительно к России такие исследования практически не проводятся. В последнем случае к настоящему времени выделено достаточно большое количество протективных антигенов из различных штаммов C. burnetii. В частности, белок молекулярной массой 67 кДа выделен из штамма QiYi C. burnetii и очищен методом аффинной хроматографии. При введении инфицированным морским свинкам и мышам он обеспечивал их 100% защиту от коксиелл. В ходе аналогичных исследований был выделен белок P1 с молекулярным весом 29 кДа, являющийся основным белком наружной мембраны коксиелл, который в предварительных экспериментальных исследованиях обеспечивал высокий уровень защиты от заражения мышей возбудителем Ку-лихорадки.

Иммунобиологические лекарственные препараты против желтой лихорадки. Вирус желтой лихорадки является прототипом рода Flavivirus внутри семейства Flaviviridae, которое включает около 70 вирусов. В 1927 г. вирус желтой лихорадки был выделен из макак-резус (Macacamulatta), посредством заражения кровью, полученной от пациента, именуемого Asibi. После подкожного заражения обезьян спустя 4–7 сут летальность составляла 95% на фоне высокой виремии у этих животных. Посредством серийных пассажей штамма Asibi на различных типах тканей произошла идентификация штамма 17D strain в 176 пассаже, 17DD – в 195 пассаже и 17D-204 – в 204 пассаже. Штамм 17DD был культивирован впоследствии до 243 пассажа и подвергся 43 экстрактным пассажам на куриных эмбрионах (вакцинный штамм оказался в 287 пассаже). Вирусы 17D-204 и 17DD являются двумя подштаммами 17D вируса, в настоящее время адаптированного для производства вакцины желтой лихорадки во всем мире. Эти два штамма имеют генотипические и фенотипические различия, обусловленные независимыми серийными пассажами. Однако оба штамма являются равными по иммуногенности и безопасности для людей [88].

Аттенуированная вакцина желтой лихорадки 17D (ЖЛ17D) широко адаптирована для иммунизации людей в течение 70 лет. Однократная прививочная доза ЖЛ17D не только может повысить эффективную и безопасную сероконверсию у более чем 90% вакцинированных, но также продлить иммунитет в течение 40 лет. Хотя ЖЛ 17D представляется в качестве единственного эффективного

средства защиты человека от желтой лихорадки, клеточные и молекулярные механизмы, которыми она может активировать поливалентный и длительный иммунный ответ, остаются плохо изученными.

Основной иммунный ответ к ЖЛ 17D характеризуется стимуляцией многочисленных компонентов естественного иммунного ответа, что приводит к продукции высоких титров нейтрализующих антител и стимуляции ЖЛ-специфических человеческих эффекторных клеток и памяти клеток с фенотипом $CD8^+$ [89]. Кроме того, вакцинация ЖЛ 17D индуцирует лимфоциты, которые продуцируют T_H1 и T_H2 цитокины [90, 91]. Дендритные клетки (ДК) играют ключевую роль в инициации естественного иммунного ответа к ЖЛ 17D [92]. Под влиянием вируса ЖЛ 17D инфицируются и активируются многочисленные субпопуляции ДК через Толл-лайкрецепторы (ТЛР), включая ТЛР 7, 8 и 9 типов, вызывая тем самым продукцию провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-12p40, ИЛ-6 и интерферона (ИФН)-α. Кроме того, миелоидные ДК также экспрессируют рецепторы к нуклеиновым кислотам и ретиноидный кислотный индуцибельный ген (RIG)-I и меланомную дифференциацию, связанную с геном-5 (MDA5), который может активировать сигнальную трансдукцию, ответственную за продукцию типа 1 ИФН [93].

Роль других типов клеток, в том числе натуральных киллеров и моноцитов в естественном иммунном ответе на ЖЛ 17D, подтверждалась системными биологическими исследованиями. Было показано, что активность натуральных киллеров и моноцитов, регулируется при их нахождении в периферической крови вакцинированных. Эти клетки могут играть роль в клиренсе вируса. Активация клеток естественного иммунитета, например, естественных киллеров и гамма-дельта-Т-клеток, вызывает раннюю продукцию гамма-интерферона у человека, обезьян и мышей, который играет важную роль в адаптивном иммунном ответе [94–96].

Активация и созревание различных субпопуляций ДК приводит к выраженному адаптивному иммунному ответу после вакцинации ЖЛ 17D. Большинство анализируемых клеток периферической крови вакцинированных людей содержали активированный ген EIF2AK4 (GCN2) и имели отношение к образованию стресс-гранул [98].

$TCD8^+$-лимфоциты – важный компонент для контроля за вирусными инфекциями. ЖЛ17D-специфический эффекторный $CD8^+$ Т-клеточный ответ является комплексным. В 1998 г. B.Reinhardt et al.

впервые показали, что ЖЛ 17D-вакцинированные пациенты имели высокие уровни $TCD8^+$-лимфоцитов в периферической крови [99]. В последующие годы $CD8^+$ Т-клеточно-специфические эпитопы были идентифицированы у мышей, макак-резус, человека, подразумевающих Е и NS3 белки как наиболее важные мишени для цитотоксического ответа к вирусу.

После иммунизации людей ЖЛ 17D было проведено определение эффекторных $CD8^+$ Т-клеток в периферической крови. Количество эффекторных $CD8^+$ клеток существенно увеличивалось, достигая пика к 15 сут после вакцинации [99]. Нельзя также не признать, что быстрый $CD4^+$ Т-клеточный ответ может иметь отношение к длительной способности ДК презентировать ЖЛ 17D вирусные антигены. Наличие $CD4^+$ Т-клеток, секретирующих Th1 тип цитокинов, имеет отношение к высоким титрам нейтрализующих антител. Следует отметить, что, возможно, эффективный $CD4^+$ Т клеточный ответ является значимым в развитии высоко эффективного гуморального ответа к вакцине. Напротив, генерация нейтрализующих антител является значимым моментом в формировании протективного антивирусного иммунитета против ЖЛ 17D вируса [100]. Нейтрализующие антитела, направленные против структурного белка Е, являются наиболее важными в плане защиты. Эти нейтрализующие антитела могут персистировать в течение более 40 лет после вакцинации.

Одна прививочная доза живой аттенуированной вакцины ЖЛ 17D содержит приблизительно 105 БОЕ вируса, создает протективный иммунитет длительностью не менее 10 лет. ВОЗ рекомендует проводить ревакцинацию после этого срока. Приблизительно 90% вакцинированных имеют сероконверсию спустя 10 сут и 99% – спустя 30 сут после иммунизации.

Применительно к последующим исследованиям в плане разработки эффективных вакцин в отношении желтой лихорадки перспективными представляются исследования по созданию рекомбинантных, субъединичных вакцин и др. Вместе с тем вакцина ЖЛ 17D остается на сегодняшний день приоритетной в плане проведения иммунопрофилактики данной инфекции в мире.

Вакцина желтой лихорадки живая сухая (ВЖЛ) предназначена для профилактики желтой лихорадки у детей и взрослых.

ВЖЛ представляет собой лиофилизированную вируссодержащую суспензию ткани куриных SPF-эмбрионов, свободных от

специфической патогенной микрофлоры (specific pathogenfree), зараженных аттенуированным штаммом «17Д» вируса желтой лихорадки. Выпускается в виде пористой массы светло-розового цвета. Одна прививочная доза (0,5 мл) препарата содержит не менее 1600 БОЕ вируса желтой лихорадки, лактозу – 4%, сорбитол – 2%, L-гистидин – 0,01 М, L-аланин – 0,01 М. Вакцина не содержит консервантов и антибиотиков. Отечественный препарат соответствует требованиям ВОЗ.

Препарат выпускается в ампулах по 2 и 5 доз. Растворенная вакцина представляет собой однородную непрозрачную жидкость желтовато-розового цвета.

Вакцина предназначена для профилактики желтой лихорадки у лиц, постоянно или временно находящихся в районах, неблагополучных по заболеваемости желтой лихорадкой. Вакцинации подлежат взрослые и дети с 9-месячного возраста.

Вакцинацию проводят однократно подкожно, шприцом под наружный угол лопатки в дозе 0,5 мл для всех возрастных групп не позднее, чем за 10 сут до выезда в энзоотичный район. Ревакцинацию при необходимости проводят спустя 10 лет после вакцинации той же дозой. Однократная прививка через 10 сут вызывает развитие напряженного иммунитета продолжительностью 10–15 лет у 100% привитых.

Для лиц старше 15 лет допускается проводить вакцинацию против желтой лихорадки одновременно (в один день) с другими прививками Национального календаря профилактических прививок, при условии введения препаратов в разные части тела.

После введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные и общие реакции. Местная реакция проявляется в виде гиперемии и отека (диаметром не более 2,5 см) в месте введения через 12–24 ч после вакцинации и исчезает спустя 2–3 сут. В исключительно редких случаях развивается уплотнение подкожной клетчатки, сопровождающееся зудом, болевыми ощущениями, увеличением регионарных лимфоузлов. Общая реакция может развиться в интервале от 4 до 10 сут после прививки в виде повышения температуры до 38,5 ºС, недомогания, головокружения, головной боли, озноба. Продолжительность общей реакции не превышает 3 сут. В редких случаях могут возникать аллергические реакции, описаны единичные случаи энцефалита.

Противопоказаниями к применению вакцины являются: аллергические реакции на яичный белок в анамнезе; первичные (врожденные) иммунодефициты, вторичные (приобретенные) иммунодефициты; лечение иммунодепрессантами, антиметаболитами, рентгенотерапия (прививки проводят не ранее чем через 12 мес. после выздоровления или окончания лечения); острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (прививки проводят не ранее чем через 1 мес. после выздоровления или ремиссии); хронические заболевания в стадии декомпенсации; беременность (для выезжающих в эндемичные районы).

Производитель – ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов» Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.

Иммунобиологические лекарственные препараты против ветряной оспы. Известно, что взрослые болеют ветрянкой значительно тяжелее, чем дети. Зачастую взрослые, уже имея своих детей, имеют несчастье заразиться от них, и заболевание протекает в «полной красе» – с тяжелой лихорадкой, обильной сыпью, зудом, высокой температурой. При высоком риске заболевания ветряной оспой прививка может сыграть большую роль в формировании иммунитета против данной болезни. Вирус высоко восприимчив к человеческому организму – вероятность заражения при малейшем контакте достигает 95–99%, рекомендуется вакцинация лицам, работающим с детьми в детских садах, школах; также высок риск заболевания ветрянкой в закрытых коллективах (стационары, военные части, интернаты).

Женщинам, не переболевшим ветрянкой и планирующим беременность, показана вакцинация от данного заболевания во избежание возможного заражения и появления рисков для плода. Беременным женщинам опасно заражение ветряной оспой в сроки до 20 нед. беременности (высок риск выкидыша, замерзшей беременности и врожденных патологий плода). Если заражение возбудителем произошло после 20 нед., в стационаре под наблюдением врача проводится лечение специфическим иммуноглобулином, что помогает свести возможные риски для плода к минимуму.

Если женщина переболела ветрянкой незадолго до беременности, или во время ее, то ребенок вместе с молоком матери может

получить антитела от вируса ветряной оспы и соответственно крепкий иммунитет против ветряной оспы.

В нашей стране для профилактики ветряной оспы у детей и взрослых используются два иммунобиологических лекарственных препарата – Окавакс-Санофи (Франция) и Варилрикс («Глаксо Смит Кляйн», Англия, Бельгия). Их рекомендовано применять как для плановых, так и прививок по эпидемическим показаниям. В состав вакцины Варилрикс, помимо ослабленного вируса Varicella Zoster, включен неомицина сульфат (антибиотик), к которому встречается индивидуальная непереносимость, желатин, глутамат натрия, хлорид натрия, ЭДТА, сахароза и др. В этом случае используется вторая альтернативная вакцина Окавакс.

Варилрикс – этот препарат начали использовать в нашей стране для вакцинации с 2008 г. Он представлен порошком во флаконе, к которому прилагается наполненный жидкостью шприц.

Окавакс – начали применять с 2010 г. Она выпускается в виде двух флаконов – в одном находится высушенный вирус в ослабленном состоянии, а второй содержит жидкость для разведения порошка (растворитель).

Окавакс делается однократно, а Варилрикс – в два этапа. Вторую прививку Варилрикс вводят через 1,5–2,5 мес. после первой.

Прививку от ветрянки взрослым делают в верхнюю треть плеча под кожу. Если нет возможности ввести инъекцию подкожно, то можно сделать внутримышечно. Нельзя вводить препараты внутривенно. Ягодичная область не подходит для инъекции вакцины, так как подкожно-жировая клетчатка там значительно выражена и препарат будет очень долго всасываться.

Перерыв при двукратном вакцинировании между инъекциями должен составлять не менее 6 нед., но не более 10. Преимущества однократного введения препарата достаточно спорны. По данным ВОЗ, долгосрочный иммунитет после одной прививки вырабатывается только у 78% вакцинируемых. Иммунитет против ветрянки начинает формироваться сразу после прививки. Но максимальная эффективность достигается лишь через 1,5 мес.

Вакцины против ветрянки – взаимозаменяемы. Если вакцинация была начата с применением Варилрикса, то она может быть продолжена другой вакциной против ветряной оспы.

Окавакс формирует длительный иммунитет на многие годы. Исследования по препарату Варилрикс показали, что полноценный

иммунитет сохраняется не менее года. Любую вакцину от ветрянки взрослым нужно будет делать повторно, так как ни одна из них не создает пожизненный иммунитет.

Реакции на прививку, как у детей, так и у взрослых наблюдаются редко. В основном это местные проявления в виде болей в месте укола, покраснения и отека. Эти симптомы наблюдаются с первых суток, но быстро исчезают.

Иммунобиологические лекарственные препараты против натуральной оспы. *Вакцина оспенная живая сухая*, лиофилизат для приготовления раствора для накожного применения. Предназначена для проведения профилактических прививок против натуральной оспы.

Вакцину готовят из вируса вакцины (ВВ), штамм Л-ИВП, выращенного на коже телят, частично освобожденного от бактериальной микрофлоры обработкой фенолом и последующим центрифугированием в присутствии фреона 113. Препарат представляет собой высушенную со стабилизатором суспензию ВВ.

Вакцину выпускают в вакуумированных ампулах, содержащих по 0,1 или 0,2 мл препарата, что соответствует 10 или 20 прививочным дозам. Препарат имеет вид однородной пористой массы белого или же сероватого либо желтоватого цвета. Растворитель для накожного применения представляет собой стерильный, прозрачный, без окраски 50%-ный глицерин на 0,02 М буфере Мак-Ильвейна, по 0,2 мл для вакцины по 10 доз или по 0,3 мл для вакцины по 20 доз. Для внутрикожного и подкожного применения в качестве растворителя используется 0,9%-ный раствор хлорида натрия.

Вакцинацию проводят путем накожной аппликации, внутрикожного или подкожного введения с помощью безыгольного инъектора. Иммунологическая эффективность живой оспенной вакцины высокая.

Местные реакции при первичной вакцинации и ревакцинации (через 20–25 лет) накожно присутствуют практически у всех привитых и характеризуются образованием на месте прививки вакцинальных элементов. Развитие пустулы происходит к 8–10 сут, после чего происходит угасание реакции и формирование рубца. Одновременно с развитием кожных элементов наблюдается и общая реакция организма: недомогание, головная боль, повышение температуры, иногда до 38–39 ºС, локальный лимфаденит.

При 2-этапном методе вакцинации после применения живой оспенной вакцины накожно местные реакции присутствуют у всех привитых (развитие вакцинального элемента). Общие реакции (незначительный подъем температуры, лимфаденит, легкое недомогание) отмечаются у 2–30% лиц в зависимости от сроков ревакцинации.

Производитель – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва.

ОспаВир – вакцина оспенная инактивированная, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного применения. Предназначена для первичной вакцинации детей (с 2-летнего возраста) и взрослых при 2-этапном методе вакцинации против натуральной оспы.

Вакцина ОспаВир представляет собой ВВ, штамм Л-ИВП, культивированный на коже телят, инактивированный гамма-излучением Co^{60}, обработанный фреоном 113 и лиофилизированный в виде массы белого цвета.

Одна доза препарата содержит активный компонент – инактивированный антиген вируса – 50 мкг. В состав вакцины, помимо инактивированного компонента ВВ, входят вспомогательные компоненты: стабилизаторы (желатоза в конечной концентрации 1% и сахароза в конечной концентрации 5%), соли буферной системы (кислота лимонная, натрий фосфорнокислый двухзамещенный), а также примесные дермальные белки крупного рогатого скота. Готовая лекарственная форма не содержит технологических примесей – антибиотиков и консервантов.

Лиофилизированную вакцину ОспаВир выпускают в комплекте, состоящем из 2 ампул: вакцина (1 доза в 0,5 мл) и 0,5 мл растворителя.

Вакцину вводят подкожно в область левого плеча на 8–10 см ниже плечевого сустава.

Общие и местные реакции на введение ОспаВир отсутствуют у большинства привитых. Через 1–2 сут может наблюдаться небольшая гиперемия в месте введения препарата, которая в отдельных случаях сопровождается повышением температуры до 37, 5 ºС. Симптомы исчезают через 24–48 ч.

Производитель – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва.

ТЭОВак – вакцина оспенная эмбриональная живая, таблетки жевательные и таблетки, покрытые оболочкой, делимые. Рекомендуется для ревакцинации против натуральной оспы.

Действующее начало – живой ВВ, выращенный на хорион-аллантоисной оболочке и в плодике куриного эмбриона, высушенный со стабилизатором (лактоза, 15%), без консерванта, спрессованный с наполнителем (лактоза, сахароза, стеарат кальция и ванилин) в таблетки, покрытые оболочкой из ацетилфталилцеллюлозы и касторового масла или из шеллака и олеиновой кислоты, или без покрытия. В таблетке диаметром от 6 до14 мм содержится одна прививочная доза препарата (не менее 1 х 10 ООЕ). Существуют следующие формы выпуска: от 10 доз до 200 доз в упаковке.

Вакцина имеет низкую реактогенность (0–5,0% местных и 0,7–5,0% общих реакций). Местные реакции могут выражаться в виде безболезненной гиперемии зева, продолжительностью 1–2 сут, через 4–5 сут после введения препарата. Следует отметить, что при наличии повреждений на слизистых полости рта, на них могут возникнуть безболезненные папулы и эрозии, бесследно исчезающие через 2–3 сут. Общие реакции выражаются в кратковременном (до 48 ч) повышении температуры через 3–4 сут после приема таблетки и незначительном ухудшении самочувствия.

Производитель – Вирусологический центр НИИ микробиологии МО РФ, г. Сергиев Посад.

Иммунобиологические лекарственные препараты против сибирской язвы. Достижения в области вакцинопрофилактики сибирской язвы в последнее время свидетельствуют о том, что к настоящему времени данная область вакцинологии развивается по нескольким направлениям. Большинство из них основывается на достижениях молекулярной биологии и генной инженерии.

За рубежом имеются две лицензированные сибиреязвенные вакцины [101]. В США существует сибиреязвенная адсорбированная вакцина (AVA; Emergent Bio Defense Corporation; также известная как Bio Thrax®, Emergent Bio solutions Incorporated, Rockville, MD, USA) разработана на основе фильтрата клеточной культуры бескапсульного токсин-продуцирующего штамма Bacillu santhracis (V770-NP1R). В Великобритании вакцина (Health Protection Agency) разработана из близкого американскому штамма, именуемого 34 F2. Обе вакцины содержат протективный антиген (ПА), адсорбированный на гидрате окиси алюминия, небольшие количества летального фактора (ЛФ) и отечного фактора (ОФ). Вакцины эффективны против сибиреязвенной инфекции, когда применяются профилактически,

хотя протокольные данные вакцинации разнятся [102]. Американская вакцина применяется в виде шести прививочных доз, распределенных по времени: первая прививка, через 2 нед., 4 нед., 6 мес., 12 мес. и 18 мес. с ежегодной ревакцинацией, в то время как Английская вакцина whilethe UK требует 4 однократных инъекций: 3 инъекции в течение 3 нед. один раз в неделю, 4 – через 6 мес. с ежегодной ревакцинацией.

Для профилактики против ингаляционного заражения возбудителем сибирской язвы Центром по контролю и предупреждению заболеваний (CDC) рекомендуется применение вакцины AVA по схеме 0, через 2 и 4 нед. в комбинации с пероральным селективным антибиотиком. Комбинированное использование AVA и антибиотика предупреждает ингаляционную сибирскую язву, что также может укоротить период антибиотикотерапии [103, 104]. Однако этот режим не применяется и не одобрен United StatesFoodand Drug Administration (FDA). Основная причина этого связана с применением вакцины среди детей, поскольку ПА компонент препарата может способствовать продукции токсических компонентов в организме, вследствие чего увеличивается интоксикация [105].

Хотя современные сибиреязвенные вакцины для применения у человека являются эффективными в отношении данного патогена, они имеют ряд недостатков, к числу которых относят множественность прививаемых доз при первичной иммунизации, ежегодную ревакцинацию, повышенную реактогенность прививок [106]. Эти ограничения свидетельствуют в пользу разработки новых вакцин, которые окажутся менее реактогенными, но высоко эффективными при применении однократно. В связи с этим исследования в данном направлении сфокусированы на: разработке субъединичных вакцин на основе ПА (и в меньшей степени ОФ и ЛФ); оценке альтернативных средств доставки вакцины в организм (например, внутримышечно и аппликация на слизистую дыхательных путей, носоглотки, ротоглотки и др.) и идентификации новых вакцинных продуктов (например, споровые и капсульные антигены).

В современных обзорах опубликовано достаточно большое количество информации по данному вопросу [107].

В настоящее время разработана секреторная сибиреязвенная вакцина, основанная на нетоксичном секреторном адъюванте (NE) и рекомбинантном протективном антигене (рПА) [108]. Морские

свинки, иммунизированные интраназально упомянутой вакциной, были защищены от внутрикожного заражения 1000LD50 B. anthracis споровой формой штамма Ames. Другая секреторная вакцина включала в себя рПА, толл-лайк 4 рецепторного агониста и ChiSys (хитозановый секреторно адгезивный агент) [109]. Вакцина защищала кроликов от летального аэрозоля спор сибиреязвенного микроба в течение 9 нед. после однократной интраназальной иммунизации.

Была получена и оценена сибиреязвенная вакцина, основанная на живом аттенуированном вакцинном штамме Salmonella Ty21a [110]. Пероральное применение Ty21a, экспрессирующих полный аналог рПА, обеспечивало формирование значительного уровня защиты против летального аэрозольного заражения спорами B. anthracis мышей.

В Российской Федерации зарегистрированы 2 иммунобиологических лекарственных препарата. Живая сибиреязвенная вакцина (ЖСВ) для людей была разработана в СССР микробиологами под руководством Н.Н. Гинцбурга в 1940-х гг., когда бескапсульные варианты (pX01$^+$ и pX02$^-$) Bacillus anthracis были получены из слабо вирулентного штамма «Красная Нива». В начале ЖСВ содержала живые споры двух бескапсульных штаммов B. anthracis, именуемых СТИ-1 (из Технического института санитарии), и NO3, способный продуцировать токсинный комплекс сибиреязвенного микроба. В дальнейшем последний штамм был удален из вакцины, и СТИ-1 стала именоваться как единственный компонент ЖСВ.

Накожный (скарификационный) и подкожный методы применения ЖСВ являются рекомендуемыми для вакцинации людей и характеризуются умеренной реактогенностью. Аэрозольная иммунизация СТИ-1 оказалась эффективной и безопасной в дозовом диапазоне (15-640)×10^6 живых спор. В 1990-х гг. очищенный протективный антиген B. anthracis, адсорбированный на гидрате окиси алюминия, был применен совместно с ЖСВ, в результате была получена комбинированная сибиреязвенная вакцина СТИ-1$^+$ ПА. Обе вакцины показали высокую эффективность против трех основных клинических форм сибирской язвы: кожной, желудочно-кишечной и ингаляционной, а также была способна индуцировать выраженный антитоксический гуморальный иммунный ответ, равно как и клеточный иммунитет, при применении на различных экспериментальных моделях (аутбредные белые мыши, кролики, морские свинки, бабуины). Нельзя

не отметить, что иммунизация СТИ-1^{+} ПА позволяла выработать ускоренный иммунитет к сибирской язве, способствуя формированию защиты на 7–10 сут после однократной иммунизации, в то же время вакцинация СТИ-1 для получения близких результатов требовала 2-кратного применения препарата [111]. В настоящее время некапсулированный аттенуированный штамм B. Anthracis 55-ВНИИВВИМ определен как вакцинный штамм для производства ЖСВ против сибирской язвы скота [112].

Вакцина сибиреязвенная живая, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения и накожного скарификационного нанесения. Предназначена для проведения плановой и по эпидемическим показаниям иммунопрофилактики сибирской язвы. При этом первичная иммунизация проводится скарификационным способом 2-кратно с интервалом 20–30 сут, а ревакцинация – однократно подкожным способом.

Препарат представляет собой лиофилизированную взвесь живых спор вакцинного штамма Bacillus anthracis СТИ-1 со стабилизатором – 10%-ным раствором сахарозы. Вакцина имеет вид однородной пористой массы серовато-белого или сероватого цвета с коричневатым оттенком.

Накожная доза вакцины составляет 0,05 мл и содержит 500 млн спор, одна подкожная доза 0,5 мл – 50 млн спор.

Прививки сибиреязвенной вакциной могут сопровождаться местными и общими реакциями, интенсивность которых зависит от индивидуальных особенностей организма привитых. При накожном применении местная реакция появляется через 24–48 ч в виде гиперемии, небольшого инфильтрата с последующим образованием желтоватой корочки по ходу насечек. При подкожном способе введения через 24–48 ч на месте инъекции может быть небольшая болезненность, гиперемия, реже – инфильтрат диаметром до 50 мм. Общая реакция при накожном и подкожном применении вакцины наблюдается в первые сутки после прививки и может проявляться в виде недомогания, головной боли и незначительного повышения температуры тела.

Двукратное применение вакцины вызывает формирование напряженного специфического иммунитета продолжительностью до 1 года.

Производитель – НИИЦ 48 ЦНИИ МО РФ, г. Киров.

Вакцина сибиреязвенная комбинированная, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения. Предназначена для проведения плановой и по эпидемическим показаниям иммунопрофилактики сибирской язвы. При этом как первичная иммунизация, так и ревакцинация проводятся однократно подкожно шприцевым или безыгольным способами.

Препарат представляет собой смесь живых спор вакцинного штамма Bacillus anthracis СТИ-1 и очищенного концентрированного протективного сибиреязвенного антигена, адсорбированного на геле алюминия гидроксида. Стабилизатором является 10%-ный раствор сахарозы. Вакцина имеет вид пористой массы серовато-белого цвета.

Прививки сибиреязвенной комбинированной вакциной могут сопровождаться местными и общими реакциями, интенсивность которых зависит от индивидуальных особенностей организма привитых. Через 24–48 ч после вакцинации на месте инъекции могут возникать болезненность, гиперемия, реже – инфильтрат диаметром до 50 мм.

Общая реакция на введение вакцины наблюдается в первые сутки после прививки и проявляется недомоганием, головной болью, повышением температуры тела до 38,5 ºС.

Однократное применение вакцины обеспечивает формирование специфического иммунитета через 7 сут после инъекции продолжительностью до 1 года.

Производитель – НИИЦ 48 ЦНИИ МО РФ, г. Киров.

Иммунобиологические лекарственные препараты против сыпного тифа. *Вакцина сыпнотифозная комбинированная живая сухая* предназначена для профилактики сыпного тифа у подростков и взрослых. Вакцина представляет собой взвесь живых риккетсий Провачека вакцинного штамма «Мадрид Е», выращенных в ткани желточных мешков развивающихся куриных эмбрионов, в комбинации с растворимым антигеном из риккетсий Провачека вирулентного штамма Брилла, лиофилизированную в стерильном обезжиренном молоке.

Одна прививочная доза составляет от 1 тыс. до 10 тыс. минимальных инфицирующих доз риккетсий для куриных эмбрионов (МИДэ) и не менее 16 антигенных единиц растворимого антигена при титровании в реакции связывания комплемента.

Препарат имеет вид пористой массы в виде таблетки от светло-желтого до темно-коричневого цвета. Выпускается в ампулах

по 20 прививочных доз. Упаковка содержит 5 ампул вакцины и 5 ампул растворителя по 5 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Однократное введение вакцины сопровождается развитием специфического иммунитета не ранее 15–30 сут после вакцинации. Вакцину вводят подкожно в подлопаточную область в объеме 1 доза/0,25 мл. Для лиц, не имеющих в сыворотке крови специфических сыпнотифозных антител, после первичной вакцинации через 1 год проводят ревакцинацию.

Местная реакция может проявляться в виде незначительной припухлости и инфильтрата в месте введения у 10–20% привитых.

Ранние общие реакции (6–72 ч) выражаются в легком недомогании и повышении температуры до субфебрильных значений у 7–12% вакцинированных на протяжении 1–2 сут. Поздние общие реакции, которые являются проявлением вакцинальной инфекции, регистрируются спустя 9–18 (редко позже) сут после иммунизации у 2–3% вакцинированных и выражаются в повышении температуры на протяжении 1–4 сут, головной болью, недомоганием, часто болями в мышцах.

Производитель – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Москва

Иммунобиологические лекарственные препараты против туляремии. Аттенуированный вакцинный штамм Francisella tularensis 15 НИИЭГ использовался в СССР с 1942 г. в качестве живой туляремийной вакцины (ЖТВ), лицензированной для применения у человека. Он был выделен в 1941 г. Т.А. Гайским, являлся полностью аттенуированным для человека, была отработана эффективная иммунизирующая доза и при последующей вакцинации волонтеров прививка обеспечивала формирование быстрого иммунитета против респираторного заражения вирулентным штаммом F. tularensis.

Скарификационный метод иммунизации позволял обеспечить достаточно высокий уровень протективного иммунитета при отсутствии серьезных местных эффектов. В период 1947–1960 гг. было разработано достаточно большое число программ массовой вакцинации, в результате реализации которых более 60 млн человек, проживающих в эндемичных по туляремии регионах, были иммунизированы ЖТВ, что предупреждало высокую заболеваемость и смертность от данной инфекции. В 1956 г. культура вакцинного штамма F. tularensis 15 НИИЭГ была передана в США, что привело к созданию платформы для живого вакцинного штамма (LVS), на основе которого была

разработана соответствующая вакцина [113].

Эффективность ЖТВ по предупреждению случаев лабораторного аэрогенного заражения туляремией описана в литературе достаточно подробно. Однако в США вакцина на основе живого вакцинного штамма не лицензирована для полномасштабного применения, поскольку имеется потенциальная опасность реверсии штамма до вирулентного [114].

Штамм 15 НИИЭГ по биохимическим и серологическим характеристикам типичен F. tularensis штамма (тип В). В твердой среде бактерия этого вакцинного штамма диссоциирует на два типа колоний, голубые и серые варианты (80% и 20% соответственно). Только колонии ЖТВ голубого, но не серого цвета, индуцируют защиту у 80% морских свинок против экспериментальной туляремии в условиях заражающей дозы возбудителя 1×10^3 медианы летальных доз (МЛД) вирулентного штамма F. tularensis 503/840 (1 МЛД=1 КОЕ). ЖТВ является безвредной для морских свинок, хотя обладает остаточной вирулентностью для аутбредных белых мышей.

Основное достижение ЖТВ – способность к интенсивной продукции специфического длительно продолжающегося клеточного иммунитета к туляремии с умеренной реактогенностью для вакцинированных. В условиях ревакцинации имеет место определенное увеличение титров специфических антител (приблизительно в 4 раза) в сыворотке крови 20–30% вакцинированных, что определяется с использованием метода ИФА и РНГА спустя 28 сут, кроме того на этом же сроке достаточно хорошо выявляется способность периферических лимфоцитов крови отвечать на компоненты вакцинного штамма 15 НИИЭГ. У всех вакцинированных (100%) выявлены in vitro семикратное увеличение маркеров ранней Т-клеточной активации, $CD4^+CD69$ с помощью проточной цитометрии, а также пятикратная активация цитотоксических лимфоцитов в реакции лейкоцитолиза с тулярином. Следовательно, индуцированный под влиянием ЖТВ Т-клеточный ответ более выражен, чем гуморальный ответ в ранней стадии иммуногенеза.

Перед каждой иммунизацией ЖТВ необходимо тестировать наличие специфического иммунитета у каждого прививаемого с использованием либо серологических, либо кожных тестов. Только люди с отрицательной реакцией преимущественно подвергаются иммунизации.

Одновременная иммунизация ЖТВ и другими живыми и химическими вакцинами, такими как ЖЧВ, живая бруцеллезная вакцина является возможной среди молодых лиц, если каждая вакцина вводится в различные части тела. Аэрозольное применение ЖТВ в дозовом диапазоне 20–200 млн живых бактерий характеризуется безопасностью и слабой реактогенностью на фоне сильного иммунного ответа у людей.

Вакцина туляремийная живая сухая, лиофилизат для приготовления раствора для накожного и внутрикожного применения предназначена для проведения плановой и по эпидемическим показаниям иммунопрофилактики туляремии. Представляет собой культуру живых микробов туляремийного вакцинного штамма 15 НИИЭГ со стабилизаторами – сахарозой, натрием глутаминовокислым, тиомочевиной и желатином. Имеет вид пористой массы желтовато-белого цвета.

Вакцинации и ревакцинации подлежат лица с четкими отрицательными серологическими и кожно-аллергическими реакциями на туляремию.

Вакцинацию проводят однократно накожно или внутрикожно. Одна доза при накожном введении составляет 2 капли и содержит $(2\pm0,5)\cdot10^8$ живых микробных клеток, а при внутрикожном введении – 0,1 мл и содержит $(1\pm0,1)\cdot10^7$ живых микробных клеток. Ревакцинацию проводят по показаниям через 5 лет той же дозой.

Местная реакция при накожной прививке должна развиваться у всех привитых. На месте насечек с 4–5 дня развивается гиперемия и отек кожи диаметром до 15 мм. По ходу насечек могут появиться везикулы размером с просяное зерно. С 10–15 дня на месте прививки образуется корочка, местные явления стихают, после отделения корочки на коже остается рубчик. В отдельных случаях может наблюдаться незначительное кратковременное увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов.

При отрицательном результате вдоль насечек отмечается только небольшая краснота в течение 1–2 сут. При внутрикожном способе введения местная реакция продолжительностью до 9 сут характеризуется умеренно выраженной гиперемией и инфильтрацией кожи диаметром до 40 мм. Общая реакция возникает в единичных случаях с 3–4 дня и выражается недомоганием, головной болью и изредка повышением температуры тела до 38 ºС. У ранее болевших туляремией

или ревакцинированных лиц, общая и местная реакция на прививку развивается более бурно.

Вакцина через 20–30 сут после прививки обеспечивает развитие напряженного иммунитета продолжительностью до 5 лет.

Производитель – Предприятие по производству бактерийных препаратов, г. Омск.

Иммунобиологические лекарственные препараты против холеры. *Вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная* предназначена для профилактики холеры у детей и взрослых. Вакцина содержит основные протективные антигены холерного вибриона: анатоксин и соматические О-антигены Инаба и Огава, холерную вакцину получают из надосадочной жидкости бульонной культуры штаммов 569 (КМ-76) и 41 путем инактивации формалином, очистки сернокислым аммонием и концентрирования по белку.

Вакцину выпускают в форме таблеток. Препарат содержит в одной таблетке (100000+20000) ЕС анатоксина и не менее чем по 1000 единиц О-антигенов Инаба и Огава. Таблетки вакцины представляют собой серовато-желтую компактную массу, покрытую блестящей кислотоустойчивой оболочкой.

Таблетки холерной вакцины (3 шт.) принимают внутрь через рот за 1 ч до еды, глотая их целиком не разжевывая, запивая 1/4 стакана кипяченой воды. Вакцинация обеспечивает у привитых выработку гуморального противохолерного антибактериального, антитоксического и местного кишечного иммунитета длительностью не менее 6 мес.

Вакцина не вызывает общих реакций. У отдельных привитых через 1–2 ч после приема таблеток могут возникать слабые неприятные ощущения в эпигастральной области, явления урчания в животе и жалобы на кашицеобразный стул.

Производитель – РосНИПЧИ «Микроб», г. Саратов.

Вакцина холерная (холероген-анатоксин и О-антиген) жидкая и сухая предназначена для профилактики холеры у детей и взрослых. Вакцина представляет собой очищенный и концентрированный препарат, полученный из центрифугата бульонной культуры холерного вибриона штамма 569-В Инаба линии «Пакистан», обезвреженного формалином.

Выпускается в жидком и сухом виде в ампулах или флаконах. Количество иммунизирующих доз указывается на этикетке. Сухая

вакцина имеет вид серовато-желтой пористой массы, а жидкая – желтовато-коричневой жидкости с небольшой опалесценцией.

Невосприимчивость к холере формируется путем создания антитоксического и антибактериального иммунитета. Препарат одновременно стимулирует интенсивную продукцию вибриоцидных антител и специфических антитоксинов, формируя местный иммунитет в кишечнике. Показатель защищенности колеблется от 40% до 90%. Продолжительность иммунитета не превышает 6 мес., а высоконапряженный иммунитет сохраняется не более 3 мес.

После прививки могут возникнуть как общие, так и местные поствакцинальные реакции. Общие реакции проявляются в недомогании, слабости, головной боли и повышении температуры тела до 37,5–-38,0 °С. Иногда могут наблюдаться явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Местные реакции выражаются в припухлости в месте введения вакцины, гиперемии и болезненности кожи. Иногда ощущается болезненность в области регионарных лимфатических узлов. Обычно эти болезненные явления исчезают без терапевтического вмешательства через 24-48 ч.

Производитель – РосНИПЧИ «Микроб», г. Саратов.

Иммунобиологические лекарственные препараты против чумы. *Живая чумная вакцина (ЖЧВ)*, основанная на субштамме французского вакцинного штамма Yersinia pestis EV широко использовалась для профилактики чумы в России и других государствах бывшего СССР с середины 1930-х гг. Оригинальная субкультура была депонирована в Коллекции бактериальных культур Государственного научно-исследовательского института эпидемиологии и гигиены (НИИЭГ) в г. Киров и на его основе создана новая противочумная вакцина.

Разработанная ЖЧВ была обозначена как EV НИИЭГ с целью отличить его от штамма EV 76, представляемого как ЖЧВ в некоторых западных странах. Основной механизм аттенуации Y. pestis EV 76 заключался в отсутствии нестабильного пигментированного локуса (Pgm) приблизительного размера в 102 кб, содержавшего иерсиниабактимную транспортную систему, необходимую для проявления патогенности данного микроорганизма. Штамм EV НИИЭГ также обладал схожими изменениями в своей структуре, в нем также не было Pgm локуса, что предупреждало реверсию до вирулентного штамма [115]. Вакцинный штамм EV 76 обладал достаточной

вирулентностью, вызывающей некоторые нежелательные реакции, вплоть до летальной чумы у некоторых нечеловекообразных приматов, что препятствовало его лицензированию в виде ЖЧВ в западных странах.

Детальная разработка ЖЧВ EV НИИЭГ, равно как и детальное изучение ее эффективности, процесса производства, механизма аттенуирования и др., достаточно подробно описана в ряде работ [116]. Кратко, в исследованиях на животных показана высокая эффективность однократного применения ЖЧВ EV НИИЭГ против основных форм заболевания, бубонной и легочной чумы. Эпидемиологические исследования показывают, что вакцина эффективна против бубонной и в некоторой степени легочной чумы в человеческой популяции. В течение последних 8 десятилетий использования миллионы людей проиммунизированы ЖЧВ без регистрации поствакцинальных летальных исходов или серьезных поствакцинальных осложнений. Реакции в основном носили умеренный и кратковременный характер.

ЖЧВ является типичным производимым вакцинным препаратом в виде лиофилизированной субстанции для применения различными способами. Накожное применение скарификацией – наиболее общий способ вакцинации людей, однако подкожный и внутрикожный методы иммунизации также используются. Аэрозольная иммунизация ЖЧВ EV НИИЭГ в дозе $1{,}5–2{,}0\times10^8$ КОЕ/мл оказалась безопасной и эффективной в условиях массовой вакцинации людей. Тем не менее утвержденная доза для вакцинации людей аэрозольным методом составляет $2–8\times10^6$ колониеобразующих единиц (КОЕ). С 1992 г. в России производится ЖЧВ в форме рассасывающейся таблетки с различными ароматизаторами. В ходе наблюдений отмечается, что ЖЧВ обеспечивает защиту людей в течение приблизительно одного года. Поэтому люди с риском заразиться чумой подвергаются ежегодной ревакцинации. EV НИИЭГ остается единственной чумной вакциной, обязательной для использования у человека с доказанной эффективностью в течение вспышек чумы. Среди ограничений по применению этой вакцины является беспокойство о безопасности прививок и короткий период сохранения иммунитета. Кроме того, упомянутый препарат не обладает надлежащим защитным эффектом в отношении поражений, вызванных бескапсульными формами чумного микроба.

Вакцина чумная живая сухая предназначена для профилактики чумы у детей и взрослых.

Вакцина представляет собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма Yersinia pestis чумного микроба EV линии НИИЭГ со стабилизатором.

Вакцина выпускается в ампулах или во флаконах. Количество доз и объем растворителя указываются на этикетке. Препарат вводится в организм накожным, подкожным, внутрикожным и ингаляционным способами. При этом доза вакцины для взрослого прививаемого составляет: для внутрикожного способа – 300 млн живых микробных клеток в 1 мл; для подкожного – 300 млн живых микробных клеток в 0,5 мл и для накожного – 3 млрд живых микробных клеток в 0,15 мл (3 капли). Доза вакцины для иммунизации ингаляционным способом определяется расчетным путем в зависимости от объема помещения, количества прививаемых и т.д.

Прививки чумной живой сухой вакцины могут сопровождаться как общей, так и местной поствакцинальными реакциями, интенсивность которых зависит от метода иммунизации.

Накожная прививка может сопровождаться отечностью, гиперемией, мелкой везикулярной сыпью по ходу насечек и инфильтратами. Эти симптомы проявляются через 8–10 ч после прививки, достигают полного развития через 23–30 ч. Общие реакции, как правило, отсутствуют.

После подкожных и внутрикожных прививок может наблюдаться местная реакция в виде гиперемии, припухлости и болезненности, инфильтрата до 50 мм. Все реактивные явления возникают через 6–10 ч, достигают полного развития через 24–48 ч и исчезают через 4–5 сут. Общие реакции выражаются в недомогании, головной боли, повышении температуры тела до 37,5 °С (у 1% привитых до 39,0 °С) продолжительностью до 3 сут.

После ингаляционной иммунизации у отдельных привитых возможно возникновение недомогания, головной боли, болей в мышцах, сухого кашля, повышения температуры тела до 38,5 °С. Продолжительность реакции 1–3 сут. Общие реакции могут быть ранние (через 1–2 сут у повторно прививаемых) и поздние (через 5–7 сут у первично прививаемых).

Производитель – СтаврНИПЧИ, г. Ставрополь.

Вакцина чумная живая сухая для орального применения предназначена для профилактики чумы у подростков и взрослых. Вакцина содержит лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма

Yersinia pestis EV линии НИИЭГ со стабилизатором (лекстрин, кислота аскорбиновая, лактоза, тиомочевина) и наполнитель таблеток (ванилин, глюкоза медицинская, какао-порошок, кальция стеарат, крахмал картофельный, ментол, сахарин).

Таблетка светло-коричневого цвета правильной круглой формы с запахом какао, ванилина и ментола. Форма выпуска: таблетки по 40 или 90 штук в стеклянных банках светонепроницаемого стекла.

Вакцинацию проводят однократно путем приема одной таблетки, которую необходимо активно рассасывать в течение 5–7 мин. Срок формирования иммунитета – от 14 до 21 сут. Эффективность применения 70–80%. Продолжительность иммунитета при заражении любыми способами, кроме аэрогенного 12 мес., а при аэрогенном – 6 мес. Ревакцинация проводится через 1 год, в случае неблагоприятной эпидемической обстановки – через 6 мес.

Местные реакции проявляются на 1–2 сут после вакцинации в виде ограниченной слабовыраженной гиперемии слизистой ротовой полости и области миндалин, незначительной боли при глотании и длятся в течение 2–3 сут.

Общие реакции могут быть слабыми, средними, сильными и сопровождаются повышением температуры тела различной интенсивности, общим недомоганием, головной болью, слабостью, болями в мышцах.

Производитель – НИИЦ 48 ЦНИИ МО РФ, г. Киров

Иммунобиологические лекарственные препараты против энцефалита клещевого. Клещевой энцефалит (КЭ) – это острое вирусное заболевание центральной нервной системы, передающееся клещами. Инфекция является эндемичной в Европе, России и частично Китае и Японии, а также вызывается опасным патогеном, способным попасть на ранее неэндемичную территорию. Заболевание характеризуется более чем 10 тыс. госпитализациями ежегодно, из которых 1–2% случаев заканчиваются смертельными исходами в Европе и около 40% – в Сибири и на Дальнем Востоке России. В результате выздоровления от заболевания имеют место достаточно длительные нейропсихические расстройства примерно у 40% пациентов [117]. Поскольку в плане противовирусной терапии специфические средства отсутствуют, защита посредством вакцинации остается наиболее эффективным средством при данной инфекционной патологии. Хотя высоко эффективные

инактивированные вакцины (ВКЭ) производятся в Европе и России в течение нескольких десятилетий, в общем и целом охват и эффективность вакцинации остаются низкими в большинстве эндемичных стран (6–22%) с некоторыми исключениями (Австрия 88%, Латвия 38%). Среди вакцинированных примерно 1/3 людей не проходит полного курса вакцинации (три дозы в течение 1 года для первичной иммунизации с последующими ревакцинациями каждые 3–5 лет) и от этого могут быть неадекватные результаты по защите [118].

Вирус КЭ относится к роду Flavivirus, мало отличаясь от традиционных стандартных РНК-вирусов, который также включает значительное количество патогенов, передающихся москитами, а именно вирусы желтой лихорадки (ЖЛ), японского энцефалита (ЯЭ), Западного Нила (ЗН) и Денге типов 1–4 (DEN1–4). Флавивирусная геномная РНК~11000 нт, одноцепочечная, которая кодирует три структурных белка вирион, капсид С, prM/M, а также покрывающий белок Е, включающий семь неструктурных белков, вовлекаемых в репликацию вирусов. Е белок является основным иммуногеном, вызывая образование нейтрализующих антител, которые в значительной степени должны коррелировать с протективным иммунитетом. К настоящему времени достаточно подробно описаны инактивированные вакцины, живые аттенуированные флавивирусные вакцины, а также новые вакцинные кандидаты [119, 120]. Среди них высоко эффективные при однократном применении являются ЖЛ 17D живая аттенуированная вакцина и в настоящее время разработанная Chimeri Vax-JE живая аттенуированная вакцина японского энцефалита, полученная химеризацией ЖЛ 17D вируса (лицензированная как IMOJEV), а также ChimeriVax-DENи – WN кандидаты, которые проходят в настоящее время стадию клинического изучения.

Безопасность и эффективность живой аттенуированной вакцины против КЭ способна индуцировать иммунитет после однократного применения. В начале 1970-х гг. природный аттенуированный вирус Langat (LGT), серологически относящийся к КЭ был использован для вакцинации >600 тыс. человек в СССР. Эта экспериментальная вакцина была прекращена для использования, поскольку индуцировала случаи энцефалитов в соотношении 1:18570. Более современные исследования по разработке живой аттенуированной вакцины

против КЭ подразумевали различные молекулярные модификации вирусного генома или химеризацию ВКЭ или вируса Лангат с вирусом DEN4, получая тем самым несколько кандидатов по результатам доклинических исследований. Однако наиболее нерешенными оставались вопросы, касающиеся баланса между аттенуацией и иммуногенностью. DEN4/LGT химера проходит испытания в 1 фазе клинических исследований, в результате чего была выявлена чрезмерная аттенуация.

В ходе исследований была использована флавивирусная вакцина RepliVax, разработанная для однократной иммунизации против КЭ. Разработка осуществлялась на основании мутаций, затрагивающих процессы репликации, а полученные штаммы воздействовали на хелперные клетки. RepliVax сконструирована с использованием генно-инженерной методологии, путем удаления большей части гена ответственного за образование капсидного белка С. В нормальных клетках in vitro и in vivo они обладали единичными репликациями, а также не могли взаимодействовать с окружающими клетками. Инфицированные клетки эффективно секретируют вирусоподобные частицы (ВПЧ, продукт prM-E генов), лишенные нуклеокапсида, которые являются активным иммуногеном [121]. Криоэлектронная микроскопия вирусоподобных частиц вируса КЭ показала, что они меньше, чем полноценные вирионы, но близки по своей архитектонике собственно вирусам и, следовательно, могут обладать выраженными иммуногенными свойствами.

Одновременно непосредственно композиции нескольких прототипов RepliVax (RV-WN, -JE, and -YF) были подготовлены к лицензированию в качестве живых аттенуированных вакцин и инактивированных вакцин на предмет их безопасности, иммуногенности и эффективности у мышей и хомяков, что показало, что эти препараты были высоко аттенуированными и имели потенциальную способность к иммуногенности и эффективности, не уступающей обычной живой аттенуированной вакцине после однократного применения [122]. В ряде исследований была изучена конструкция нескольких RepliVax-ВКЭ и химерных живых аттенуированных вакцинных кандидатов и дана их характеристика у мышей и приматов. Данные, полученные при оценке RepliVax-ВКЭ кандидата, показывают его потенциал аналогичный однократному применению ВКЭ у людей и более высокий, чем у инактивированных вакцин.

Совокупность вышеприведенных данных свидетельствует о том, что в настоящее время в мире вакцинация против КЭ занимает весьма существенное место, поскольку специфических медикаментозных средств защиты не разработано. Вакцины КЭ, используемые и представленные на Европейском рынке производятся двумя предприятиями: FSME-IMMUN (BaxterAG, Vienna, Austria) и Энцепур (NovartisVaccines, Marburg, Germany). Обе вакцины содержат очищенный вирус КЭ, выращенный на клетках куриных эмбрионов, инактивированный формалином, а также в качестве адъюванта содержат гидрат окиси алюминия. В Австрии рекомендована базисная вакцинация, содержащая две прививки в течение 4 нед., далее третью прививку рекомендуется проводить спустя 5–12 мес., а четвертую – спустя 3 года. Для лиц до 60 лет дополнительную ревакцинацию рекомендуется проводить каждые 5 лет; этот интервал в плане ревакцинаций уменьшается до трех лет, если прививаемый находится в возрасте более 60 лет. Оба производителя также производят вакцины для детей; эти вакцины содержат половинную дозу антигена, содержащуюся в вакцинах для взрослых [123, 124]. Помимо этого, идет активная разработка вакцинных препаратов на основе достижений молекулярной биологии и генной инженерии. Доклинические исследования в данной области показывают, что препарат RepliVax-TBE может быть рассмотрен в качестве перспективной генно-инженерной вакцины против КЭ.

Энцевир – вакцина клещевого энцефалита. Предназначена для профилактики клещевого энцефалита у детей и взрослых. Вакцина представляет собой инактивированный формалином вирус клещевого энцефалита, получаемый путем репродукции на клетках куриного эмбриона. Содержит сорбент – алюминия гидроксид, стабилизатор – альбумин человека. В одной дозе содержится 0,15 мг канамицина. Препарат выпускается в ампулах по 1 и 2 мл.

Курс вакцинации состоит из трех прививок: первые две проводят осенью с интервалом от 2 до 4 нед., третью – через 3 мес. после второй (весной). Ежегодные однократные ревакцинации проводят на протяжении 3 лет в марте-апреле, последующие отдаленные ревакцинации 1 раз в 4 года. Вакцина вводится подкожно в подлопаточную область в дозе 1 мл. Препарат слабо реактогеннен. Частота местных реакций (гиперемия, инфильтрат более 2,5 см) обычно не превышают 2%, а повышение температуры тела выше 37,5 °С – 7%.

Производитель – ФГУП «НПО Микроген» МЗ РФ, г. Москва.

Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая. Предназначена для профилактики клещевого энцефалита у детей и взрослых.

Отличительной особенностью этой вакцины является ее эффективность при защите от всех известных в настоящее время субтипов клещевого энцефалита, а также от вируса омской геморрагической лихорадки.

Вакцина КЭ представляет собой лиофилизированную очищенную концентрированную суспензию инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита. Вирусную суспензию получают путем репродукции вируса клещевого энцефалита в первично-трипсинизированной культуре клеток куриного эмбриона. Действующим началом вакцины клещевого энцефалита является специфический антиген вируса (штамм «Софьин» или «205»). ВКЭ – пористая масса белого цвета, гигроскопична. Одна прививочная доза (0,5 мл) препарата содержит: специфический антиген вируса КЭ (активный компонент); альбумин человека донорский – 250 + 50 мкг (стабилизатор); сахарозу – 37,5 + 0,5 мг (стабилизатор); желатин – 5 + 0,5 мг (формообразователь); бычий сывороточный альбумин – не более 0,5 мкг; протамин-сульфат – не более 5 мкг. Вакцина не содержит формальдегида, антибиотиков и консервантов. Растворитель – гель алюминия гидроксида.

Вакцина стимулирует выработку клеточного и гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита. После 2 инъекций препарата (курс вакцинации) вируснейтрализующие антитела обнаруживаются не менее чем у 90% привитых.

Курс вакцинации состоит из 2 прививок: первую проводят осенью, вторую – весной; ревакцинацию проводят однократно через 1–2 года весной, последующие – каждые 3 года. Вакцина вводится подкожно в подлопаточную область в дозе 0,5 мл. Препарат выпускается в ампулах по 1, 2 и 3 дозы.

По показателям реактогенности существенно не отличается от вакцины клещевого энцефалита Энцевир.

Производитель – ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов» ИП и ВЭ им. М.П. Чумакова, Московская обл.

Энцепур – взрослый – вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная. Вакцина содержит инактивированный вирус клещевого энцефалита (штамм К-23, размноженный

в культуре клеток куриного эмбриона) – 1,5 мкг, алюминия гидроксид (адъювант) 1,0 мг, формальдегид – не менее 0,005 мг, следовые количества антибиотиков (неомицина, хлортетрациклина, гентамицина). Вакцина не содержит стабилизатор.

Применяется по схеме: первичная иммунизация двукратно с интервалом в 28–30 сут, первая ревакцинация через 12–18 мес., повторная ревакцинация – через 3–5 лет. Защитный уровень антител достигается через 2 нед. после второй вакцинации (на 42 сут после законченной вакцинации). Реактогенность вакцины невысокая и практически не отличается от показателей Энцевир. В организм вводится внутримышечно.

Выпускается в стерильных шприцах одноразового использования по 0,5 мл. Производитель – Кайрон Беринг ГмбХ и Ко, Германия.

Несмотря на высокую эффективность существующих ИЛП в отношении клещевого энцефалита, исследования по совершенствованию иммунопрофилактики данной инфекции продолжаются. В частности, одним из перспективных направлений в данной области является создание живой вакцины против клещевого энцефалита на основе вируса Лангат-ТР-21 (Соколова Е.Д., 1997). Во многом это обусловлено тем обстоятельством, что, несмотря на очевидные преимущества, инактивированные вакцины клещевого энцефалита не лишены недостатков, к числу которых следует отнести ограниченную эпидемиологическую эффективность, 2-3-кратное применение при вакцинации и необходимость ежегодной ревакцинации. Поэтому в условиях постоянно возрастающей заболеваемости КЭ, обусловленной повышением контактов населения с природными и антропургическими очагами циркуляции вируса и отменой их обработок акрицидами, нужда в более эффективной и менее дорогой вакцине очевидна. В ходе проведенных исследований показана перспективность разработки подобного препарата, однако исследования в данном направлении не завершены и окончательные суждения можно будет сделать только по их завершении.

Помимо этого, продолжаются исследования по поиску эффективных вакцин против клещевого энцефалита, способных формировать напряженный специфический иммунитет после однократного применения. При этом приоритет отдается генноинженерным подходам, причем в качестве основы предлагается использовать дефектные по репликации флавивирусные платформы. В качестве послед-

них предполагается использование вирусов лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, лангат Е5 и др. Исследования находятся на различных стадиях доклинической оценки, но в определенной степени подтверждают возможность создания вакцинного препарата против клещевого энцефалита, способного при введении в организм создавать напряженный специфический иммунитет после однократного применения.

4.3. Организация и проведение иммунопрофилактики антропонозов и зоонозов в плановом порядке и по эпидемическим показаниям. Средства и методы массового применения иммунобиологических лекарственных препаратов

4.3.1. Нормативно-правововая и методическая документация по организации и проведению иммунопрофилактики и экстренной профилактики ОИЗ

Основными нормативно-правовыми документами, регламентирующими деятельность по профилактике и борьбе с инфекционными болезнями, являются законы Российской Федерации «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней человека», позволяющие соблюдать интересы как общества в целом, так и отдельной личности [125, 126]. При этом организация и проведение вакцинопрофилактики актуальных инфекционных болезней регулируются федеральной нормативно-правовой базой и методической документацией. Эти документы определяют права и обязанности граждан и медицинских работников при осуществлении вакцинопрофилактики, меры социальной защиты лиц, вред здоровью которых нанесен вследствие вакцинации, а также размер и порядок назначения компенсации. Наряду с этим декларируется право граждан на отказ от вакцинации и ограничение их прав в случае отказа от прививок, ответственность врача за применение вакцин, в том числе зарубежных, не зарегистрированных в Российской Федерации.

В статье 24 закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» определены обязательные для всего населения профилактические прививки против туберкулеза, полиомиелита, дифтерии, коклюша, кори и столбняка.

В то же время Национальный календарь профилактических прививок, утвержденный приказом Министра здравоохранения РФ от 21.03.2014 г. № 125н, дополняет этот список прививками против гепатита В, гемофильной инфекции, краснухи, эпидемического паротита и гриппа, которые осуществляются в плановом порядке согласно приложения № 1 [127]. Календарь предусматривает соблюдение определенных сроков и схем применения ИЛП, в основном детей и подростков. Построение его зависит не столько от частоты и тяжести управляемых инфекций, сколько от наличия эффективных, безопасных ИЛП и их доступности [128].

При угрозе возникновения опасных и особо опасных инфекционных заболеваний профилактические прививки проводятся по эпидемическим показаниям. Иммунопрофилактика по эпидемическим показаниям в соответствии с приложением № 2 Национального календаря осуществляется населению, проживающему на эндемичных и энзоотичных территориях с высоким риском заражения той или иной инфекционной болезнью (природно-очаговые инфекции), а также лицам с высоким риском инфицирования, в том числе контактным из очагов заболевания.

Эндемичной или энзоотичной территорией считают регионы с постоянно регистрирующимися инфекционными болезнями, обусловленными специфическими, локальными, природно-географическими условиями, необходимыми для постоянной циркуляции возбудителя [129].

В приложение № 2 включены ИЛП против бешенства, бруцеллеза, брюшного тифа, ветряной оспы, вирусного гепатита А и В, вирусного клещевого энцефалита, дифтерии, желтой лихорадки, лептоспироза, лихорадки Ку, менингококковой инфекции, пневмококковой инфекции, полиомиелита, сибирской язвы, туляремии, чумы, шигеллеза и эпидемического паротита [127]. Иммунизацию в рамках Национального календаря профилактических прививок проводят только зарегистрированными и разрешенными к применению в Российской Федерации вакцинами отечественного и зарубежного производства в строгом соответствии с инструкциями по их применению. При этом инактивированные ИЛП разрешается вводить одновременно разны-

ми шприцами в разные участки тела или с интервалом в 1 мес. При нарушении срока начала прививок их проводят по схемам, предусмотренным Национальным календарем профилактических прививок, и в соответствии с инструкциями по применению ИЛП.

Личный состав Вооруженных сил Минобороны, внутренних войск МВД и других силовых структур вакцинируется в соответствии с ведомственными календарями профилактических прививок на мирное время [130, 131].

В соответствии с СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации», составленными с учетом рекомендаций международных медико-санитарных правил (ММСП-2005), в перечень инфекционных болезней, требующих проведения профилактических противоэпидемических мероприятий, входит 16 нозологических форм [132]. В этом случае вакцинопрофилактика особо опасных инфекционных заболеваний, проводится в рамках противоэпидемических мероприятий по эпидемическим показаниям.

Профилактические прививки проводят в медицинских учреждениях или прививочных кабинетах при строгом соблюдении требований, установленных нормативами и методическими документами (МУ 3.31889-04 «Порядок проведения профилактических прививок») [133].

Основные противопоказания к проведению вакцинации определены в МУ 3.3.1.1095-02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами Национального календаря прививок», а также в инструкциях по применению каждого ИЛП [134].

Порядок регистрации профилактических прививок и оформления отказа от их проведения является единым и обязательным для всех организаций здравоохранения независимо от организационно-правовых форм и форм собственности [129].

Медицинский работник, проводящий прививку, обязан в случае отказа от иммунизации предупредить пациента о возможных для него административных последствиях:

– в отказе приема на работу или отстранении от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями;

– о запрете на выезд в страны, пребывание в которых в соответствии с международными медико-санитарными правилами или договорами требует проведения конкретных профилактических прививок.

Отказ от проведения прививок оформляется письменно. С этой целью делается соответствующая запись (с обязательной отметкой предупреждения о последствиях) в соответствующих медицинских документах [129].

Между тем вопрос об отказах от профилактических прививок продолжает оставаться актуальным, прежде всего из-за негативных последствий массированной антипрививочной кампании, проводимой многими средствами массовой информации во второй половине 1980-х годов и вновь оживившейся в последнее время.

Пропаганда необходимости профилактических прививок должна осуществляться на всех уровнях, начиная с врачебного. Ее следует проводить не эпизодически, а постоянно и не только силами медицинских работников. К ней следует привлечь внимание общественных, прежде всего женских и детских организаций, служителей культа, представителей органов муниципальной власти.

Особое внимание следует уделять работе с родителями. Каждая мать должна понимать, что, отказывая ребенку в прививке, она нарушает его право быть защищенным от данной инфекционной болезни. Что касается врача, необоснованно отводящего ребенка от вакцинации, то его действия могут быть приравнены к неоказанию им медицинской помощи.

Эффективность хорошо организованной пропаганды вакцинации наглядно продемонстрировали, например, результаты прививок против полиомиелита, проведенных в 1996–1997 гг. в рамках Национальных Дней иммунизаций. Готовность к ним населения явилась одной из основных причин, позволивших достичь небывало высокого охвата детей и продвинувших Россию на пути к полной ликвидации этой инфекции [135].

Учет сведений о вакцинации по эпидемическим показаниям проводится в соответствии с установленными нормативными и методическими документами [133].

В поствакцинальном периоде после введения ИЛП через определенное время могут развиться специфические общие и местные реакции. В литературе и противоэпидемической практике они получили название поствакцинальных реакций (ПВР). Понятие ПВР включает те проявления вакцинального процесса, которые сопутствуют почти любой иммунизации, отмечены стереотипным и постоянным для данной вакцины течением, а также быстрым и полным обратным развитием [136].

Серьезную угрозу здоровью вакцинируемым представляют поствакцинальные осложнения. В соответствии с ФЗ РФ от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья, развивающиеся вследствие профилактических прививок. Поствакцинальные осложнения, вызванные прививками, включенными в Национальный календарь (приложения № 1 и 2) определяются постановлением Правительства РФ от 02.08.1999 г. № 885 [137].

На основании ФЗ РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» разработаны методические указания «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика» (МУ 3.3.1.1123 – 02) [126, 137, 138, 139].

Целью мониторинга является получение материалов, свидетельствующих о безопасности ИЛП и совершенствованию системы мероприятий по предупреждению осложнений.

В соответствии с приказом Минздрава РФ от 29.07.1998 г. № 230 «О повышении готовности органов и учреждений Госсанэпидслужбы России к работе в чрезвычайных ситуациях» при выявлении необычной реакции (осложнение, шок, смерть) после применения ИЛП проводится расследование в соответствии с методическими указаниями «Расследование поствакцинальных осложнений» [140, 141].

Федеральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» закреплено право граждан на социальную защиту при возникновении поствакцинальных осложнений, которое реализуется в виде государственных единовременных пособий, ежемесячных временных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности. Порядок выплат государственных единовременных пособий и денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений определен постановлением Правительства Российской Федерации от 27.12.2000 г. № 1013 [142].

Основные положения безопасности проведения иммунизации, направленные на профилактику вакциноассоциированных состояний, изложены в санитарно-эпидемиологических правилах «Обеспечение безопасности иммунизации» (СП 3.3.2342-08) [143].

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»,

а также положениями комплекта нормативно-правовых документов на этапах конструирования новых ИЛП до внедрения в противоэпидемическую практику должно быть проведено доклиническое и клинико-иммунологическое изучение разрабатываемой вакцины [144, 145, 146, 147, 148, 149].

Законодательство и нормативно-правовые акты по единому подходу при разработке и исследованиям новых ИЛП были разработаны в соответствии с рекомендациями Всемирной Медицинской Ассоциации (WMA) [150–157].

Плановые профилактические прививки проводятся в стационарных условиях на базе медицинских учреждений в специально оборудованных помещениях (прививочных кабинетах). Не допускается проведение профилактических прививок в перевязочных и процедурных кабинетах.

Иммунопрофилактика силами прививочных бригад допускается в условиях проведения массовых профилактических прививок по эпидемическим показаниям в предусмотренных для проведения профилактических прививок или приспособленных помещениях по согласованию с Главным Государственным санитарным врачом района ответственности.

Профилактические прививки проводятся медицинскими работниками, обученными технике проведения профилактических прививок, а также приемам оказания неотложной медицинской помощи в случаях развития поствакцинальных осложнений.

Все лица, подлежащие вакцинации, должны быть предварительно осмотрены врачом в целях выявления противопоказаний к вакцинации с отметкой в медицинских документах о допуске к вакцинации конкретным препаратом.

Перечень противопоказаний для каждой вакцины определяется инструкцией по ее применению. При необходимости подлежащим вакцинации перед прививкой проводят медицинское обследование.

С медицинским персоналом, участвующим в проведении вакцинации, организуются практические занятия.

Перед вакцинацией доводятся основные сведения об опасности инфекционного заболевания, против которого будут проводиться прививки, и о правилах поведения в поствакцинальный период.

Отметки о профилактических прививках вносятся в сертификаты о профилактических прививках. В них указываются: дата про-

ведения вакцинации; наименование, номер серии, номер контроля (если имеется), доза вакцины; реакция на прививку и подпись медицинского работника. В сертификаты о профилактических прививках сведения вносятся в соответствии с требованиями форм указанных документов.

4.3.2. Хранение и транспортировка вакцин

Правила хранения и транспортировки вакцин определяются соответствующими инструкциями по применению, их соблюдение является непременным условием успеха и безопасности вакцинации, т.к. только в этом случае может быть обеспечено сохранение препаратами показателей качества и реактогенности, заложенных в фармакопейные статьи.

Температурный режим в процессе транспортировки, складирования и хранения имеет особое значение. Хранение живых вакцин при повышенной температуре приводит к уменьшению количества жизнеспособных клеток вплоть до их исчезновения, а также к десорбции анатоксинов в сорбированных препаратах. Именно потере вакцинами своих свойств объясняется, что во многих районах (особенно с жарким климатом) эффективность программ вакцинации оказывается значительно ниже ожидаемой.

Замораживание сорбированных препаратов также недопустимо – оно приводит к десорбции антигенов, что сопровождается значительным снижением иммуногенности и увеличением числа ПВР.

Государственной программой «Вакцинопрофилактика» (1993–2000 гг.) в России была принята концепция развития «холодовой цепи». Подробное описание требований холодовой цепи на всех этапах хранения и транспортировки вакцин содержится в Санитарных правилах СП 3.3.2.016-94 «Производство и контроль МИБП для обеспечения их качества». В соответствии с Программой в повседневную практику внедряются термоконтейнеры и термоиндикаторы, меняющие цвет при пребывании в тепле в течение времени, достаточного для инактивации вакцины. Это при огромных расстояниях в нашей стране должно существенно повысить эффективность вакцинации.

Для транспортировки вакцин со склада в поликлинику и из нее в иные места проведения прививок следует использовать

сумки-холодильники и максимально бережно относиться к препаратам, избегая всего, что может привести к нарушению целостности ампул.

Хранение ИЛП в поликлинике или другом месте их применения необходимо осуществлять в бытовом холодильнике, ежедневно регистрируя температуру, при этом каждую вакцину следует помещать в отдельную маркированную коробку. Особое внимание следует уделять условиям хранения и транспортировки зарубежных вакцин, которые покупают в аптечной сети.

При хранении растворенного препарата, выпускаемого в сухом виде, необходимо соблюдать как температурный режим, так и допустимую продолжительность хранения, определенную инструкцией по применению.

Хотя предпочтительны однодозовые упаковки вакцин, многодозовая расфасовка экономически более выгодна. В соответствии с правилами ВОЗ (1995 г.) многодозовые флаконы, из которых брали вакцину (без удаления пробки – проколом шприца), с ОПВ, АКДС, АДС и другими анатоксинами и вакциной гепатита В могут использоваться при проведении последующих прививок, если будут соблюдены следующие условия:

– срок годности не истек;

– вакцины хранят в надлежащих условиях при температуре 0–8 ºС;

– соблюдены правила стерильности.

Уничтожение непригодных к использованию ИЛП, а также остатков неиспользованных в ходе иммунизации ИЛП, проводят в соответствии с методическими указаниями МУ 3.3.2.1761-03 «О порядке уничтожения непригодных к использованию вакцин и анатоксинов».

Ампулы, содержащие неиспользованные остатки инактивированных, а также живой коревой, паратитной и краснушной вакцин, не подлежат какой-либо обработке. Ампулы, содержащие неиспользованные остатки стальных живых бактериальных и вирусных вакцин, кипятят в течение 60 мин (сибиреязвенной – 2 часа) или заливают одним из имеющихся в наличии дезинфицирующих растворов, или автоклавируют. Остаток неиспользованных ампул с препаратами, не подлежащих применению (истечение срока годности, неправильное хранение и т.п.), следует направить на уничтожение в территориальный центр санэпиднадзора.

4.3.3. Средства и методы массовой вакцинации

Опыт борьбы с инфекционными заболеваниями показывает, что одним из весьма эффективных средств противоэпидемической защиты населения является вакцинация. Особое значение приобретает вакцинация в условиях чрезвычайных ситуаций, когда использование других мер противоэпидемической защиты становится затруднительным, а подчас и невозможным. Длительное время при разработке проблемы вакцинации основное внимание исследователи обращали на создание новых и совершенствование существующих препаратов. Вопросы, связанные со способами их введения, оставались на втором плане. Между тем эффективность вакцинации в борьбе с инфекциями зависит не только от качества препарата, но и от метода вакцинации. Невозможность осуществления иммунизации в короткие сроки с высоким процентом охвата контингентов, которым угрожает опасность заражения, может сделать нерезультативной вакцинацию, осуществляемую весьма эффективным препаратом [158].

Эффективность прививочной кампании в значительной степени определяется тем, насколько быстро при осложненных эпидемических ситуациях проводится иммунизация больших контингентов людей. Возможность возникновения чрезвычайных эпидемических ситуаций можно хорошо проиллюстрировать на случае завозной вспышки оспы в Москве в 1960 г. Известно, что успех в ликвидации этой вспышки оспы в огромной степени обусловлен тем, что органам здравоохранения удалось привить практически все население Москвы и Московской области в рекордно короткое время. Всего за 5 дней накожным методом было вакцинировано 6,5 млн человек. Казалось бы, вряд ли имеется необходимость искать какой-либо иной способ, когда уже с помощью существующего накожного метода удалось решить поставленную задачу. Однако следует обратить внимание на то, что для проведения прививок было привлечено 267 тыс. медицинских работников! И это было обусловлено крайне низкой производительностью использованного способа иммунизации [159]. Такое привлечение медицинского персонала на осуществление прививочной кампании было возможно при строгой административно-командной советской системе, существовавшей в то время и вряд ли осуществимо сейчас. Поэтому медицинская служба должна располагать высокопроизводительными способами введения вакцинных препа-

ратов, которые могут рассматриваться как массовые и экспрессные. Весьма желательным является отсутствие необходимости в привлечении к проведению прививок в чрезвычайных эпидемических условиях специалистов – врачей высокой квалификации. Массовая вакцинация исключает возможность проведения прививок в стенах специализированных медицинских учреждений не только в связи с их ограниченной пропускной способностью, но и потому, что необходимость их посещения нарушит ритм работы учреждения, а в некоторых ситуациях может оказаться попросту нереальной. В связи с этим способы введения вакцинных препаратов, избираемые для массовой иммунизации, должны допускать возможность проводить прививки в приспособленных помещениях либо (что еще лучше) вообще не предъявлять к месту их осуществления особых требований.

Высокая реактогенность избранного метода иммунизации может существенно осложнить ситуацию в связи с одномоментным появлением значительного числа лиц с выраженными поствакцинальными реакциями, а тем более с осложнениями, так как это может привести к нарушению деятельности коллектива и к большим затруднениям в работе органов здравоохранения. Поскольку уровень реактогенности зависит не только от вакцинного препарата, но и от способа его введения, постольку правильный выбор последнего может в значительной степени способствовать решению этой проблемы. Весьма важно в этом аспекте и минимальное число противопоказаний, так как в условиях проведения массовой экспрессной иммунизации вряд ли можно рассчитывать на возможность серьезного обследования состояния здоровья лиц, подлежащих вакцинации.

Немаловажна также экономическая сторона вопроса. Предпочтительными, несомненно, следует признать способы введения вакцинных препаратов, которые позволяют провести прививочную кампанию с наименьшими затратами, складывающимися из стоимости расходных материалов, используемой аппаратуры и препаратов, а также времени, затрачиваемого привлекаемым персоналом, его численности и уровня квалификации. Значимым является и время, на которое отвлекаются от основной работы прививаемые контингенты.

Перечисленные критерии, сформулированные в работе А.А. Воробьева и В.А. Лебединского, должны являться основой при оценке способов введения вакцинных препаратов, предназначенных для проведения массовой экспрессной иммунизации, конечно, при усло-

вии достаточной иммунологической, а вернее, эпидемиологической эффективности рассматриваемых методов [159].

В современных условиях глобальной транспортной сети угроза возникновения эпидемий и пандемий значительно возрастает. Поэтому разработка и внедрение в практику высокопроизводительных методов массовой иммунизации продолжает оставаться актуальной задачей.

Известно, что специфическая профилактика инфекционных заболеваний осуществляется путем введения вакцинных препаратов в организм людей с помощью различных методов. Методы иммунизации подразделяются на парентеральные и «физиологические» (непарентеральные).

К парентеральным методам прививок относятся накожный, внутрикожный, подкожный и внутримышечный способы введения препаратов. Накожные прививки осуществляются скарификационным методом. Внутрикожное, подкожное и внутримышечное введение препаратов проводится с помощью безыгольного инъектора или шприца.

К «физиологическим» (непарентеральным) методам иммунизации относятся аэрозольный (ингаляционный) и пероральный [159, 160].

Сформулированным требованиям меньше всего отвечает подкожный способ введения вакцинных препаратов с помощью шприца, в первую очередь вследствие его весьма низкой производительности. Скарификационный, шприцевой и индивидуальный ингаляционный (с помощью индивидуальных распылителей-пульверизаторов) способы иммунизации характеризуются низкой производительностью (порядка 30–60 человек в час) и не обеспечивают быстрого проведения вакцинации среди больших по численности контингентов. Массовые прививки в короткие сроки возможны только с помощью современных высокопроизводительных (до 1 тыс. человек в час и более) методов вакцинации.

К категории массовых методов иммунизации могут быть отнесены пероральный, безыгольный (струйный) и ингаляционный (аэрозольный) способы введения вакцинных препаратов. Использование данных способов в связи с их высокой производительностью позволяет осуществлять прививки значительно быстрее, чем при применении традиционных методов вакцинации и успешно решать задачу формирования коллективного иммунитета в максимально сжатые сроки.

Нельзя не согласиться с мнением В.А. Лебединского, что ни пероральный, ни ингаляционный, ни струйный методы не являются универсальными, т.е. пригодными для проведения вакцинации против всех инфекций. Поэтому, отказавшись от разработки и внедрения одного из них в пользу другого, можно потерять возможность осуществления экспрессной массовой вакцинации против инфекций, актуальных для противоэпидемической практики. Кроме того, каждый из рассмотренных методов имеет свои преимущества и недостатки, которые должны учитываться при определении организационно-тактических принципов проведения планируемой прививочной кампании. Так, в случаях необходимости обеспечить защиту от инфекционных заболеваний, возбудители которых распространяются воздушным путем, выбор может пасть на ингаляционный способ вакцинации, поскольку он способен стимулировать местные механизмы резистентности органов дыхания и тем самым обеспечить большую устойчивость к аэрогенному заражению. Наоборот, если эти механизмы не играют существенной роли в защите от заражения возбудителем того инфекционного заболевания, против которого проводятся противоэпидемические мероприятия, то для осуществления прививок будут избраны пероральный или струйный методы, как более простые в использовании на практике [161].

Сказанное позволяет заключить, что для дальнейшего развития массовой вакцинации необходимы разработка и внедрение в противоэпидемическую практику всех трех названных способов вакцинации. Это не означает, что в итоге будет обеспечена возможность проводить прививки против каждой инфекции и пероральным, и ингаляционным, и струйным методами. По-видимому, в некоторых случаях интересы противоэпидемической практики будут удовлетворены с помощью какого-либо одного способа, в других случаях понадобятся два и даже все три метода, из которых один будет ведущим, другие – вспомогательными. Это будет зависеть как от вида возбудителя, так и от особенностей эпидемической ситуации [159, 160, 161].

При обсуждении перспектив массовой иммунизации необходимо иметь в виду, что основное преимущество массовых методов иммунизации – высокая производительность, что исключительно важно для вакцинации организованных (например, производственных или воинских) коллективов, – реализуется в полном объеме только

при хорошем планировании и организации проведения прививок, а также надлежащей подготовленности персонала прививочных бригад [162].

Способы массовой иммунизации

Как уже отмечалось, эпидемическая ситуация, особенно в тех случаях, когда имеется угроза быстрого распространения инфекции, может потребовать проведения срочных противоэпидемических мероприятий и, в частности, осуществления в короткие сроки иммунизации большого контингента людей. Из существующих методов введения вакцинных препаратов не все могут быть с достаточной эффективностью использованы для решения такой задачи. Это было ясно уже на заре развития практической иммунологии, ввиду чего поиски способов введения вакцинных препаратов для осуществления прививок больших контингентов начались еще в начале текущего века.

Для того чтобы метод мог бы быть оценен как пригодный для проведения массовой экспрессной иммунизации, он должен удовлетворять ряду требований, вытекающих из тех условий, которые неизбежно возникают при одномоментной вакцинации большего числа людей. К этим условиям относится, в первую очередь, необходимость завершить вакцинацию в короткий срок, поскольку иммунизация, растянувшаяся во времени при быстром распространении инфекции, может свести на нет эффективность такой меры противоэпидемической защиты. Осуществление вакцинации больших контингентов в сжатые сроки неизбежно вызовет дефицит в медицинских специалистах, особенно в том случае, если силы медицинской службы будут одновременно отвлечены на решение других задач, связанных с возникшей чрезвычайной ситуацией. Естественно также, что вакцинацию в таких условиях приходится проводить вне стен медицинских учреждений в приспособленных помещениях. Наконец, вакцинация больших контингентов исключает возможность использования средств и методов иммунизации, отличающихся выраженной реактогенностью, поскольку в противном случае одномоментно появится большое число лиц, не только лишившихся трудоспособности, но и требующих медицинской помощи.

На основании обобщения собственных, отечественных и зарубежных данных А.А. Воробьев и В.А. Лебединский в своей работе «Массовые способы иммунизации» впервые сформулировали требования, предъявляемые к массовым экспрессным способам вакцинации. Они дали теоретические представления, объясняющие механизм иммуногенеза при введении антигенов в дыхательный и пищеварительный тракт, рассмотрели механизмы регионального иммунитета, изложили возможные сферы применения каждого из массовых способов применительно к профилактике инфекционных болезней [159].

Основываясь на сказанном, мы оценим современное состояние методов вакцинации, которые могут быть рекомендованы для осуществления массовой экспрессной иммунизации, под углом зрения перечисленных требований, а также приведем некоторые результаты собственных исследований реактогенности и производительности этих методов при проведении комплексной и ассоциированной иммунизации.

Пероральный метод иммунизации. Пероральный метод иммунизации основан на введении вакцин через пищеварительный тракт, который проницаем для всех видов вакцинных препаратов практически на всем протяжении (полость рта, глотка, пищевод, тонкий и толстый кишечник). При пероральном введении антиген, поступающий из пищеварительного тракта в организм, проходит тот же путь и те же стадии преобразования, как и при других способах вакцинации, в результате чего формируется специфический общий и местный (в области входных ворот антигена) иммунитет [159, 160, 163].

Пероральная иммунизация является наиболее физиологичным путем введения вакцин в организм не нарушающим целостность кожных покровов и обладает рядом преимуществ по сравнению с другими способами вакцинации. Этот метод лучше воспринимается вакцинируемыми, безболезнен, характеризуется хорошей переносимостью и невозможностью передачи «шприцевых инфекций». Прививки не требуют специальных условий, оборудования и аппаратуры. Пероральная иммунизация может быть осуществлена практически в любой обстановке (на дому, в транспорте, в полевых условиях и т.п.) с минимальным привлечением квалифицированного медицинского персонала. Отличительной особенностью перорального

способа является возможность его использования для вакцинации, как организованных коллективов, так и отдельных небольших групп населения, объединить которые невозможно или нецелесообразно. На медицинский персонал возлагаются общая организация прививочной кампании, разъяснительная работа и наблюдение за проведением прививок. Следует, однако, обратить внимание на одно весьма существенное обстоятельство. Суть его в том, что в отличие от других способов вакцинации при пероральном введении препарата вопрос о его судьбе целиком зависит от воли прививаемого, а не прививающего. Нам хорошо известны из практики массовой вакцинации довольно частые случаи выбрасывания (выплевывания и т.п.) прививаемыми лицами таблетированных ИЛП [161, 162].

Большими преимуществами метода являются безвредность, как правило, менее выраженная реактогенность, меньшая вероятность осложнений и аллергизации. Местные реакции развиваются у незначительного числа привитых и могут проявляться кратковременными слабовыраженными диспепсическими расстройствами (тошнота, жидкий стул) и регионарными (подчелюстными) лимфаденитами.

Пероральная иммунизация подразумевает оральное, энтеральное и орально-энтеральное введение вакцин. При оральном введении препарата иммунизаторный эффект достигается при проникновении вакцинного штамма в организм из полости рта и глотки; при энтеральном – из тонкого кишечника; при орально-энтеральном – из полости рта, глотки и из тонкого кишечника. Примером оральной вакцины может служить, выпускаемая ранее, гриппозная вакцина, орально-энтеральной – вакцина против полиомиелита. К энтеральным вакцинам, которые применяются в кислоустойчивых кишечнорастворимых оболочках, относилась вакцина против брюшного тифа, выпускаемая ранее за рубежом.

По форме выпуска пероральные вакцины могут быть жидкими, в виде таблеток, конфет-драже, капсул и т. п. Жидкая форма пероральных вакцин не обеспечивает высокой производительности прививок при массовой иммунизации. Наиболее удобными для массового применения являются таблетированные оральные вакцины для сосания и разжевывания, которые не требуют последующего приема жидкости. При использовании вакцин в форме таблеток (драже, капсул) производительность прививок при надлежащей организации достигает 1000–1200 человек в час и более.

Анализ развития проблемы пероральной иммунизации показывает, что большинство исследований было направлено на разработку энтеральной иммунизации против кишечных инфекций (дизентерия, брюшной тиф, холера) и в основном убитыми вакцинами. В 60–70-х гг. прошлого века пероральная иммунизация стала разрабатываться с новых позиций на основе современных достижений иммунологии, что обусловило прогресс в развитии проблемы и первые практические результаты. Так, эффективность пероральной иммунизации против полиомиелита основана на создании у прививаемого организма иммунологической резистентности клеток тканей прежде всего в области входных ворот для патогенного вируса. Именно пероральная вакцина позволила решить важную проблему по охвату широких слоев населения прививками и практически ликвидировать это тяжелое заболевание во всем мире. В эти годы была внедрена в медицинскую практику живая гриппозная пероральная вакцина, экспериментально изучены и испытаны в эксперименте и на людях чумная, оспенная, паротитная, энцефалитная, аденовирусная, против Ку-лихорадки, ВЭЛ и другие вакцины [163–167].

Установлено, что для пероральной иммунизации наиболее приемлемы живые вакцины, однако нельзя исключить возможность использования убитых, химических вакцин и анатоксинов. Для первичной иммунизации анатоксины малопригодны, так как для иммунологической перестройки организма необходимы большие количества антигена. Их применение возможно для ревакцинации. Были получены убедительные данные по эффективности пероральной иммунизации убитой коклюшной вакциной. На ограниченной группе добровольцев показана безвредность и слабая реактогенность вакцины в дозах, в 100 раз превышающих подкожные. Местные реакции были слабо выраженными и характерными для данного способа иммунизации. После иммунизации у всех привитых в сыворотке крови обнаруживали специфические антитела в достаточных титрах. Главным преимуществом перорального метода введения корпускулярной коклюшной вакцины было отсутствие сенсибилизирующего действия.

Убитые и химические вакцины против кишечных инфекций, полученные в 60-х гг. XX в.на принципиально новой основе и введенные энтерально, обеспечивали у экспериментальных животных выраженный иммунитет. В отличие от подкожного метода введения

температурные реакции были менее выраженными (в основном, слабые). Местные реакции в виде диспепсических явлений отмечались у незначительного числа привитых. Однако более высокую защиту в опытах на обезьянах обеспечивали живые вакцины, сконструированные на основе зависимых мутантов. Доказана безвредность этих вакцин. Разработка их является наиболее перспективным направлением для профилактики кишечных инфекций [159, 160].

Пероральный способ введения оказался оптимальным и для паротитной вакцины. Однократная иммунизация сопровождалась выработкой антител у всех привитых, как и при подкожном способе введения (при интраназальном – у 11,7%). Вакцины, введенные подкожно и перорально, обладали высокой и равной эпидемиологической эффективностью.

В эксперименте на животных А.А. Воробьев и соавт. показали безвредность, слабую реактогенность и достаточную иммунологическую эффективность перорального метода иммунизации против Ку-лихорадки. Однако метод не получил развития, и препарат, пригодный для перорального применения, не был внедрен в практику [160, 164].

Изучалась возможность пероральной иммунизации живой вакциной против туляремии. Полученные американскими авторами данные немногочисленны, но они свидетельствуют об эффективности метода в формировании более полноценного иммунитета, чем при подкожной иммунизации. Однако поствакцинальные реакции после перорального введения были значительными: лихорадка, токсические симптомы, увеличение подчелюстных лимфатических узлов. Выраженными были также поствакцинальные реакции на введение живой таблетированной вакцины против ВЭЛ [160].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных (кролики, морские свинки, обезьяны) пероральной вакцинации живой чумной вакциной ЕВ создали предпосылки для разработки таблетированного препарата. Изучение вакцинального процесса показало, что внедрение вакцинного штамма происходит через слизистую оболочку полости рта с последующим размножением в организме. В течение 9 сут после иммунизации у 80% животных из подчелюстных и шейных лимфатических узлов выделяется вакцинный штамм. Местные реакции (гиперемия слизистой полости рта и зева, регионарный лимфаденит подчелюстных и шейных лимфатических

узлов) свидетельствовали о течении специфического вакцинального процесса.

Иммунологическая перестройка у привитых изучалась через 1, 3, 6 и 10 мес. после однократной прививки, а также через 2 нед. и 3 мес. после ревакцинации. Процент положительных реакций через 1 мес. после прививок составил 65 (РПГА) и 85 (РТНГА). Через 3 и 6 мес. отмечалось снижение числа положительных реакций и средних титров антител. Наблюдения показали, что после ревакцинации уровень иммунологической перестройки значительно возрастает. Оценка пероральной противочумной вакцинации показала слабую реактогенность, высокую производительность и иммунологическую эффективность. При использовании разных серий препарата (различающихся по биологической активности и времени приготовления) и проведении прививок на контингентах, находившихся в различных климатических и профессиональных условиях, были получены сопоставимые результаты. Все это позволило сделать вывод о несомненной перспективности дальнейшего изучения и практического использования перорального способа иммунизации против чумы [167, 168].

Безвредность, слабая реактогенность, высокая иммунологическая эффективность оспенной таблетированной вакцины доказана в экспериментах на животных и в широком эпидемиологическом опыте. Поствакцинальный иммунитет по напряженности не уступал иммунитету при внутрикожном введении вакцины. Общие реакции наблюдались лишь в 1% случаев, при этом температурные реакции не превышали 37,5 °С. Местные реакции были минимальными. У 80 % привитых отмечали 4-кратное нарастание титра вируснейтрализующих антител. Хотя при пероральном методе иммунизации титры антител были ниже, чем при скарификационном и безыгольном методах, они сохранялись более длительное время. Продолжительность иммунитета после введения вакцины пероральным способом не уступала продолжительности иммунитета при внутрикожном введении. Перорально иммунизированные животные были надежно защищены от подкожного и аэрозольного заражения смертельными дозами патогенного вируса оспы кроликов [169].

Т.А. Бектимиров и соавт. провели сравнительные исследования таблетированной и накожной живых оспенных вакцин. Сравнительный анализ вакцинального процесса при оральном и накожном

оспопрививании, проведенный на наиболее чувствительной экспериментальной модели – кроликах, показал, что пероральная иммунизация протекала доброкачественнее, чем накожная иммунизация. При этом обратимые минимальные деструктивные («функциональные») изменения ограничивались покровным эпителием полости рта, который быстро регенерировал в организме животных и приходил в исходное состояние. Полученные данные подтверждают безопасность перорального способа иммунизации, который не сопровождается диссеминацией вируса гематогенным и контактным путем из области входных ворот вакцины. Проведенные исследования показали также высокую иммунологическую эффективность перорального оспопрививания, что обусловливает физиологичность и безопасность вакцинального процесса при пероральной иммунизации в отличие от традиционной накожной [170].

Авторы полагают, что пероральная иммунизация является наиболее безопасным способом оспопрививания в современных условиях и соответственно перспективным способом применения рекомбинантных вакцин на основе вируса вакцины при отсутствии популяционного противооспенного иммунитета.

Таким образом, было показано, что пероральная иммунизация не уступает по эффективности другим способам введения вакцины. Она безвредна, легко переносится привитыми, ее реактогенность менее выражена и аллергические реакции, как правило, отсутствуют. Установлено, что при пероральном способе иммунизации уровень гуморального иммунитета ниже и не всегда коррелирует с показателем устойчивости животных к заражению. По-видимому, в этих случаях большую роль играют секреторные и клеточные факторы защиты [159, 160, 165]. Испытанный на людях пероральный метод вакцинопрофилактики оспы в такой же степени малореактогенен, как и классический скарификационный метод, по производительности он значительно превосходил его, а по иммунологической эффективности лишь незначительно уступал скарификационному и безыгольному [169].

В ходе исследований было отмечено, что успешное практическое применение пероральных вакцин, особенно рассчитанных на разжевывание или рассасывание, возможно лишь при условии хороших вкусовых качеств препарата. Для придания препарату приятных вкусовых качеств в состав наполнителя включают глюкозу,

какао, ванилин, ментол, сахарин и т.п. и проводят специальную органолептическую оценку.

Ведущие вакцинологи признают, что пероральный способ представляется самым перспективным. При введении вакцин через рот потенциально можно индуцировать иммунитет к любой инфекции. Энтеральные вакцины обладают низкой реактогенностью и слабой аллергенностью. Они хорошо переносимы, их иммунологическая и эпидемиологическая эффективность не уступает аналогичным вакцинам, вводимым другим способом. Пероральный метод безопасен и прост, не требует специальных условий, оборудования и аппаратуры. Вакцинацию можно проводить в любых условиях, она лишена недостатков шприцевого, безыгольного и аэрозольного методов, при ней отсутствует опасность передачи инфекций, она не вызывает отрицательных эмоций у прививаемых. Все вышесказанное говорит о том, что иммунизация человека через пищеварительный тракт является физиологическим способом приобретения специфической устойчивости к инфекционным заболеваниям.

К сожалению, широкое применение указанного способа вакцинации сдерживается из-за отсутствия ИЛП для перорального применения. По состоянию на январь 2014 г. зарегистрированы и получили разрешение для применения в РФ всего 4 препарата: вакцина оспенная эмбриональная живая таблетированная (ТЭОвак), вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов, вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная и вакцина чумная живая сухая для орального применения.

Методика проведения пероральной вакцинации. Проведение прививок пероральным способом не требует асептических условий, специального оснащения и аппаратуры. Техника иммунизации крайне проста, затраты времени и расходных медицинских материалов незначительны. Вакцинацию можно проводить в любых условиях, в том числе и при отсутствии медицинских работников.

Вместе с тем для обеспечения эффективности необходим обязательный контроль за правильным приемом таблетированных препаратов.

Методика вакцинации предусматривает первоначальное разъяснение прививаемым правил вакцинации. Обращается особое внимание на необходимость разжевывания и рассасывания таблетки только в ротовой полости, не допуская проглатывания. Вакцина должна разжевываться или рассасываться в течение 5 мин. Кроме

того, после приема таблетки запрещается в течение 30 мин пить, курить и принимать пищу. Правильно организованная вакцинация обеспечивает формирование поствакцинального иммунитета у подавляющего большинства привитых и позволяет за короткие сроки привить значительные контингенты. Практический опыт массовой иммунизации показывает, что пероральный способ характеризуется высокой производительностью. Так, одна прививочная бригада из 3 человек может провести вакцинацию до 1200 человек в час. Помимо высокой производительности, простоты и удобства пероральный способ более привлекателен для прививаемых, которые охотнее идут на эти прививки, чем на вакцинацию, проводимую шприцевым или безыгольным методами.

Организация прививок включает подготовку списков прививаемых, построение прививаемых в одну-две шеренги, инструктаж прививаемых о порядке приема таблеток, раздачу таблетированных вакцинных препаратов, контроль над правильностью приема препаратов, подготовку следующей группы.

Безыгольный (струйный) метод иммунизации. Безыгольная иммунизация основана на способности тонкой струи жидкости, находящейся под большим давлением, проникать в кожу и через кожу – в подлежащие ткани. В зависимости от диаметра формируемой струи, ее направленности по отношению к поверхности введения, давления, при котором она формируется, физико-химических свойств жидкости возможно введение вакцинных препаратов внутрикожно, подкожно и внутримышечно.

А.А. Воробьев и соавт. (1972), А.А. Воробьев и В.А. Лебединский (1977) дали подробное описание особенностей безыгольной иммунизации и истории ее развития.

Схематично работу безыгольного инъектора можно представить следующим образом: при зарядке инъектора сжимаются силовые пружины и в рабочий цилиндр из флакона засасывается одна доза препарата; при нажатии на рычаг спуска взведенные при зарядке силовые пружины освобождаются и давят на поршень – препарат через отверстие диаметром 0,1–0,2 мм в сопле прибора истекает в виде тонкой струи под давлением 150–300 кг/см^2. Время истечения вакцины зависит от объема вводимой дозы и при дозе 1,0 мл не превышает 0,5 с. Глубина введения препарата регулируется установкой соответствующих сменных сопел и специальных насадок.

Безыгольное (струйное) введение вакцинных препаратов имеет существенные преимущества перед классическим – шприцевым, способом вакцинации:

– высокую производительность, достигающую при хорошей организации массовых прививок 1000 инъекций в час, а также сокращение времени (в 30–50 раз) и значительную экономию прививочных материалов;

– хорошую иммунологическую эффективность препаратов, не уступающую, а иногда превосходящую их активность при введении шприцевым способом;

– универсальность безыгольных инъекторов, позволяющих вводить вакцины на любую глубину (внутрикожно, подкожно, внутримышечно) и в широком диапазоне доз (от 0,1 до 1 мл);

– возможность проведения вакцинации в полевых условиях, так как безыгольный инъектор сохраняет стерильность в течение всего периода работы;

– исключение возможности передачи «шприцевых инфекций»;

– отсутствие у большинства привитых болезненных ощущений в момент введения препарата.

Более сложное конструктивное исполнение безыгольных инъекторов по сравнению со шприцами, на наш взгляд, не может быть отнесено к недостаткам, поскольку элементарная техническая подготовка медицинского персонала, как показал 20-летний опыт применения приборов, позволяет освоить приемы эксплуатации прибора за очень короткое время.

Изучению реактогенности и эффективности безыгольного метода вакцинации в эксперименте на животных и при иммунизации людей посвящена обширная литература. Наиболее полные данные, характеризующим специфику метода, представлены в монографиях А.А. Воробьева и В.А. Лебединского [159, 160].

Многочисленные исследования показали, что как при струйном, так и при шприцевом методах в коже и подкожной клетчатке образуется канал, и хотя при струйном способе дефект в тканях выражен несколько больше, он практически в те же сроки и в такой же мере исчезает, как и при игольном. Следовательно, особых качественных различий в характере местных морфологических изменений ткани при струйном способе по сравнению с игольным не отмечено [126].

При характеристике местных реакций принято учитывать наличие, размер, степень выраженности и динамику развития гиперемии, инфильтратов, а также таких морфологических образований, как папула, везикула, пустула, узелок-депо и т. д. Детальные исследования на животных, а также наблюдения над привитыми людьми выявили ряд характерных проявлений местных реакций при струйном способе введения препаратов. Одни из них оказались стереотипными и не зависели от природы вводимого препарата, а были связаны с особенностями струйного введения; другие проявления определялись в основном природой активного начала или другими свойствами препарата; третьи – анатомо-топографическими особенностями места инъекции, глубиной проникновения препарата, его объемной и антигенной дозировкой.

К общим для всех препаратов стереотипным реакциям следует отнести возникновение на ограниченном участке кожи вокруг точечного канала, образованного струей жидкости, внутрикожной папулы, напоминающей по внешнему виду лимонную корочку, размер которой зависит от объема вводимого препарата и составляет 0,6×0,6 и 1,0×1,0 см при дозах 0,5 и 1 мл соответственно. Папула типа лимонной корочки возникает сразу же после инъекции в результате инфильтрирования кожи жидким препаратом независимо от глубины, на которую он вводится, затем она исчезает полностью, не оставляя видимого следа уже через 15–30 мин после введения препаратов. На месте инъекции остается точечный след от прохождения струи жидкости. Остальные местные проявления практически однотипны. Но все же следует отметить, что при безыгольном способе местные реакции в виде гиперемии, отека бывают чаще и выражены ярче, чем при игольном способе, вероятно, вследствие внутрикожного попадания части препарата и более обширной деструкции тканей в области введения.

Установлено, что на интенсивность местной реакции влияет наличие в препаратах адъювантов, особенно минеральных сорбентов. При введении таких препаратов помимо характерных для адъювантных вакцин узелков-депо на месте инъекции на 2–3 сут и позже образуются поверхностные некрозы кожи, которые оканчиваются заживлением на 10–12 сут [159].

Результаты изучения показали, что при струйном способе общие реакции организма принципиально не отличаются от реакций на введение препаратов шприцевым способом; они стереотипны

и определяются характером вакцинных препаратов. Однако при струйном способе ответная реакция организма возникает раньше и обычно выражена несколько сильнее, чем при шприцевом, вероятно, вследствие более быстрой резорбции препарата с места аппликации, воздействия его на более обширную рецепторную зону.

В настоящее время доказано, что иммунологическая равнозначность обоих способов проявляется как при первичной иммунизации, так и при ревакцинации. Наблюдаемая иногда несколько более высокая эффективность при безыгольном методе может быть связана с лучшей резорбцией препарата с места аппликации и с внутрикожной задержкой части препарата. В случае применения живых вакцин эти механизмы могут обусловить лучшую приживляемость вакцинного штамма в организме.

При внедрении в практику струйного метода особое внимание было уделено вопросу его безопасности в отношении возможного переноса инфекции от прививаемого к прививаемому или от пациента к пациенту. В литературных источниках приведены достаточно убедительные данные, исключающие вероятность такого переноса [126, 131].

Многолетний и обширный опыт применения безыгольных инъекторов иммунопрофилактики инфекционных заболеваний позволил признать несомненное преимущество метода струйных инъекций при условии разработки и внедрения в практику совершенных моделей аппаратуры. Эпидемиологически весьма существенным представляется признаваемое большинством авторов отсутствие условий передачи так называемых «шприцевых» инфекций (вирусный гепатит В, малярия, сифилис и др.), что связывается, прежде всего, с конструктивными особенностями инъекторов, так как никакая часть прибора не приникает в подлежащие ткани (Воробьев А.А. с соавт.,1972 и др.). Более того, конструкция инъекторов исключает обратное движение (подсос) жидкости.

Убедительных экспериментальных свидетельств или доказательств возможности передачи возбудителей инфекционных заболеваний при безыгольных инъекциях в научной литературе нами не найдено, хотя этот вопрос имеет исключительное практическое значение. В то же время П.Н. Бургасов и Н.С. Гарин (1964) подвергали сомнию безопасность струйного метода иммунизации с точки зрения передачи возбудителей вирусного гепатита В и заноса патоген-

ной микрофлоры вообще [171]. Однако, по мнению А.А. Воробьева с соавт. (1972), означенный риск эпидемиологических последствий присущ, главным образом, старым моделям безыгольных инъекторов; он устраняется или будет устранен по мере совершенствования конструктивных особенностей приборов и улучшения качества биопрепаратов.

В связи с тем, что тема безвредности метода струйной инъекции в отношении вероятности передачи возбудителей «шприцевых» инфекций нередко становится предметом дискуссии, авторы провели экспериментальное исследование с моделированием инфекций в опытах на лабораторных животных (морских свинках и кроликах) при введении им препаратов безыгольным инъектором (без обработки сопла) и шприцем с иглой, последовательно чередуя инъекции по схеме: больной (зараженный вирусом венесуэльского энцефаломиелита лошадей) кролик – здоровая морская свинка. Последовательное попеременное введение безыгольным инъектором физиологического раствора больным и здоровым животным не сопровождалось передачей вирусной инфекции, отличающейся высокой инфекционностью. Все морские свинки, получившие инъекции после больных кроликов, остались клинически здоровыми на протяжении достаточно длительного срока наблюдения, причем специфических серосдвигов в крови у них выявлено не было. В контрольной серии опытов, где для инъекций использовали шприц без смены иглы наблюдался перенос вируса – все морские свинки заболели и погибли на 3–8 сут при характерной клинической картине. Возможность переноса вируса именно с инъекционной иглой полностью было подтверждено результатом другого контрольного опыта: при смене игл в случае введения препарата по схеме «больное животное – здоровое животное» ни в одном случае не было зарегистрировано переноса инфекции. Таким образом, проведенные авторами эксперименты свидетельствовали о невозможности воспроизведения «шприцевой» инфекции посредством прививок безыгольным инъектором (или при использовании шприца со сменой игл), в то время как инъекции шприцем с постоянной иглой закономерно сопровождались переносом вируса от больного животного здоровому [172].

Документированная безопасность струйного метода введения препаратов обусловлена, по мнению авторов, специально предусмотренной конструкцией сопла прибора и особенностями самих

инъекций. Это, прежде всего: 1) отсутствие проникновения каких-либо частей инъектора в ткани организма; 2) отверстие сопла, из которого выбрасывается струя жидкого препарата, находится в некотором углублении и не имеет непосредственного соприкосновения с поверхностью кожи прививаемого; 3) наблюдаемое при инъекции истечение тканевой жидкости (кровь, лимфа) в виде точечной капли на поверхности кожи происходит, как правило, через 30–40 секунд после введения, когда прививаемый отходит, или уже отошел от вакцинатора и вытекающая жидкость не успевает войти в контакт с соплом инъектора и загрязнить его в случае наличия в крови инфекционного начала; 4) наличие на концевом участке инъектора фиксирующего резинового кольца создает дополнительное удаление отверстия сопла от поверхности кожи прививаемого при внутрикожных инъекциях [172].

Вместе с тем в середине 70-х начале 80-х гг. прошлого столетия вопрос о передаче возбудителей инфекционных болезней при использовании безыгольных инъекторов вновь привлек внимание исследователей. Было высказано предположение о возможности контаминации наконечника (сопла) инъектора вирусом гепатита В при возникновении точечного или струйного кровотечения в месте инъекции [173]. С другой стороны, Abb et al. (1981) по результатам специальных исследований сделали вывод о минимальности риска загрязнения поверхности инъектора при использовании его среди инфицированных вирусом гепатита В лиц и соответственно передачи вируса другим вакцинируемым [174].

Опыт эксплуатации отечественных безыгольных инъекторов модели БИ-3, характеризующихся минимальной травматичностью, сотрудниками кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии и НИИ военной медицины МО РФ в течение двух десятилетий для проведения массовой иммунизации в различных районах страны более 350 тыс. военнослужащих, свидетельствовал об эпидемической безопасности их применения. Ни одного случая заболевания вирусным гепатитом В среди лиц, подвергшихся прививкам, отмечено не было, хотя предположение об отсутствии среди них носителей возбудителя вирусного гепатита является маловероятным.

Вопросам эпидемической безопасности посвящена работа Евстигнеева В.И. и Лукина Е.П., в которой рассмотрены «моменты риска», возникающие при введении препаратов безыгольными инъекто-

рами, и проведен анализ имеющихся данных [130]. Отмечено, что с внедрением в медицинскую практику инъекторов было обращено внимание на то, что при неправильной технике применения прибора в 8–15% инъекций наблюдается истечение кровянистой жидкости. Чтобы это исключить, не следует задерживать инъектор прижатым к коже. Это предотвращает возможный механический перенос микроскопических капелек жидкости с кожи на головку инъектора, так как сама инъекция – «выстрел» длится десятые доли секунды, а кровотечение, если оно происходит, наступает, как правило, спустя 10–30 и более секунд после введения препарата [172, 175, 176].

В.И. Евстигнеев и Е.П. Лукин полагают, что дополнительные исследования особенностей струйного метода введения препаратов отечественными инъекторами подтвердят вышеизложенную точку зрения.

Полностью разделяя точку зрения В.И. Евстигнеева и Е.П. Лукина мы также провели исследование по изучению возможности передачи возбудителей инфекционных заболеваний от человека человеку при применении безыгольных инъекторов. Единственным фактором передачи инфекции от человека человеку в процессе безыгольных (струйных) инъекций может служить кровь прививаемых, которые являются носителями возбудителя заболевания, при ее попадании на рабочую поверхность сопла безыгольного инъектора. Попадание крови на сопло может произойти при повреждении кожных капилляров струей вводимого препарата, как без видимой травматизации мягких тканей, так и особенно при случайном травмировании кожи в момент инъекции.

Нами были проведены исследования характера, частоты, сроков появления «кровотечений», возникающих в процессе выполнения массовых инъекций безыгольным методом и определения следов крови на соплах безыгольных инъекторов.

Нами установлено, что некоторые различия в частоте «кровотечений» капельного и прожилочного типов в двух сериях исследований объясняются тем, что при относительно ограниченном объеме исследований результаты зависят от целого ряда причин, таких как

– правильность настройки инъекторов на определенный режим инъекций;

– плотность кожи и индивидуальные особенности кожных капилляров прививаемых, их физическое развитие и т.д.

Кроме того, частота «кровотечений» повышается при сильном растирании кожи в момент ее обеззараживания, недостаточно плотном или неровном прижатии головки инъектора к поверхности тела прививаемых, использовании подкожных сопел для выполнения внутрикожных инъекций, а также при обнажении плеча прививаемыми путем закатывания вверх рукавов курток (рубах) и сдавлении при этом кожных капилляров.

Следовательно, частота «кровотечений» при безыгольных инъекциях в определенной степени зависит от правильной подготовки инъекторов и техники выполнения инъекций.

При выполнении внутрикожных инъекций возможность контаминации сопел кровью полностью исключена в связи с тем, что при этом на фланец прибора надевают удлинитель, отдаляющий поверхность сопла на расстояние 8 мм.

Проведенные исследования полностью подтвердили высказанную выше точку зрения В.И. Евстигнеева и Е.П. Лукина о том, что введение препаратов струйным методом может в отдельных случаях приводить к появлению капель крови из инъекционного отверстия, а в чрезвычайно редких случаях к контаминации кровью рабочей поверхности сопла. Но даже в этом случае передача вирусов-возбудителей от одного прививаемого другому чрезвычайно проблематична в связи с конструктивными особенностями отечественных безыгольных инъекторов, которые применялись в то время.

Несмотря на ничтожную вероятность попадания крови на поверхность сопла инъектора при массовой вакцинации, мы сочли необходимым найти способ экспрессной и надежной деконтаминации сопла при появлении риска попадания на него крови.

Как было установлено ранее, вероятность загрязнения кровью возрастает в случаях ранних «кровотечений» (менее секунды с момента срабатывания инъектора и отъема его от поверхности тела прививаемых). Именно для таких ситуаций были проведены поиски способов очистки поверхности сопла в ходе проведения прививок. Кроме сопел, обработке подвергали фланцы и резиновые насадки, входящие в комплект инъекторов.

Разработанные в процессе этих исследований рекомендации по повышению эпидемической безопасности при проведении массовой вакцинации безыгольным (струйным) методом были включе-

ны в «Наставление по иммунопрофилактике инфекционных болезней…» [177]. Основные рекомендации сводятся к следующему.

Для снижения частоты «кровотечений» при выполнении инъекций с помощью безыгольных инъекторов необходимо соблюдать следующие правила: тщательно настраивать безыгольные инъекторы на соответствующий режим работы; не пользоваться соплами для подкожных инъекций при внутрикожном введении препарата; обеззараживание кожи на участке инъекции производить легкими движениями, не допуская ее раздражения; не производить инъекции в область верхней трети плеча, если кожа плеча сдавлена отвернутым вверх рукавом куртки или рубахи; осуществлять инъекции умеренно, но достаточно плотно прижимая головку инъектора к поверхности тела вакцинируемых в перпендикулярном направлении.

При появлении крови из инъекционного канала (в виде капли или прожилки) непосредственно после снятия инъектора с поверхности тела прививаемых необходимо провести обработку сопла ватным тампоном, обильно смоченным 5%-ным содовым раствором и 70-градусного этанола. При появлении кровотечения сразу после снятия инъектора немедленно заменить сопло на стерильное из комплекта инъектора. Для обеспечения в процессе массовых прививок возможности немедленной замены сопел в случае возникновения риска их загрязнения кровью, целесообразно комплектовать каждый безыгольный инъектор не менее чем 20 стерильными соплами каждого типа. Перед проведением массовой прививочной кампании следует проводить с задействованным персоналом инструктивно-методические занятия по правильному использованию и обслуживанию инъекционной техники.

При условии правильной эксплуатации гидравлических безыгольных инъекторов специально обученным персоналом с соблюдением вышеперечисленных рекомендаций использование их для массовой иммунизации является эпидемически безопасным.

Используемый продолжительное время в практике медицинской службы и здравоохранения отечественный безыгольный инъектор БИ-3 по оценке специалистов обладал тактико-техническими и эксплуатационными характеристиками, соответствующими лучшим зарубежным аналогам и даже превосходил их.

Однако, несмотря на дискуссионность вопроса о возможности передачи вирусных инфекций (в том числе вирусных гепатитов,

ВИЧ и др.) при применении безыгольных инъекторов, решением Минздрава СССР № 724-у от 08.08.1988 г. использование безыгольных инъекторов в противоэпидемической практике было запрещено. На наш взгляд, эта мера была преждевременной и недостаточно обоснованной, т.к. достоверно подтвержденных случаев перекрестного заражения при проведении массовых прививок с помощью безыгольных инъекторов не зарегистрировано. Кроме того, производство в стране необходимого количества одноразового медицинского инструментария, в том числе шприцев, в то время налажено не было. Все это привело к резкому снижению охвата населения профилактическими прививками, что наряду с ухудшившимся в те годы социально-экономическим положением и неустойчивым санитарно-эпидемиологическим благополучием стало причиной повышения уровня инфекционной заболеваемости, особенно в организованных коллективах.

Очевидно, что альтернативы применению безыгольных инъекторов для решения вопросов массовой иммунизации в настоящее время нет. Это положение подтверждается отсутствием специальной аппаратуры для проведения иммунизаций аэрозольным методом и наличием лишь единичных вакцин, предназначенных для перорального применения.

В 1995–97 гг. конструкторским бюро химавтоматики (г. Воронеж) при участии НИИ военной медицины МО РФ была выполнена ОКР по разработке на базе безыгольного инъектора БИ-3 инъектора нового поколения. Преимущественным отличием инъектора универсального безыгольного БИ-30 от базовой модели является применение стерильных автоматически сбрасываемых сменных протекторов, гарантированно обеспечивающих предотвращение возможности переноса возбудителей инфекций при массовых прививках.

При проведении в 1998 г. государственных испытаний опытных образцов инъектора безыгольного универсального БИ-30 было установлено:

– инъектор полностью соответствует требованиям ТТЗ на ОКР и пригоден к использованию по назначению;

– протекторы противоинфекционные, входящие в комплект инъектора, надежно защищают рабочие поверхности изделия (сопло и его канал) от контаминации кровью и предотвращают возможность

переноса возбудителей «шприцевых» инфекций в ходе проведения массовых прививок;

– количество противоинфекционных протекторов, входящих в комплект поставки инъектора (600 шт.), достаточно для его эксплуатации в условиях проведения массовой вакцинации организованных коллективов.

Полученные результаты явились основанием для того, чтобы рекомендовать безыгольный инъектор БИ-30 в противоэпидемическую практику.

Организация массовой иммунизации безыгольным (струйным) методом. Безыгольный способ введения вакцинных препаратов (живых и убитых вакцин, анатоксинов, иммуноглобулинов) широко апробирован и применялся в нашей стране, во многих зарубежных странах в настоящее время он применяется в противоэпидемической практике. В перечень иммунобиологических лекарственных препаратов, введение которых разрешено струйным способом с помощью безыгольных инъекторов входят: бруцеллезная вакцина, химическая брюшнотифозная вакцина, вакцина желтой лихорадки, иммуноглобулины, гриппозная вакцина инактивированная, коревая живая вакцина, оспенная вакцина, тетра-(три)-анатоксин, сибиреязвенная живая сухая вакцина, туляремийная вакцина, холерная вакцина, чумная живая вакцина, столбнячный анатоксин, вакцина против клещевого энцефалита, сыпнотифозная и брюшнотифозная вакцины. Кроме того, безыгольным методом можно вводить разрешенные ассоциации перечисленных ИЛП.

К работе с безыгольными инъекторами допускаются медицинские работники, прошедшие специальное обучение по техническому обслуживанию и методике работы с этими приборами.

Особенности обращения с различными моделями инъекторов и их техническое описание подробно излагаются в инструкциях по их эксплуатации. Независимо от модели инъектора при работе с ними необходимо строго соблюдать основные правила их эксплуатации. Перед проведением прививок необходимо тщательно проверить техническое состояние прибора и в соответствии с инструкцией настроить прибор на необходимый режим введения препаратов (внутрикожный, подкожный или внутримышечный).

Перед работой все части инъектора, соприкасающиеся с препаратом (головка в сборе, флаконы с пробками, плунжерная пара),

запасные сопла и пенал для запасных сопел с пробкой стерилизуются. Однократная стерилизация обеспечивает стерильность прибора в течение 24 ч.

Вакцина с соблюдением правил асептики заливается с помощью стерильного шприца с иглой в стерильный флакон инъектора. Флакон с вакциной закрывается стерильной резиновой пробкой. Если вакцина расфасована в стандартных флаконах, они после растворения препарата сразу заправляются в инъектор.

Кроме флакона с препаратом для работы с инъектором заготавливаются флаконы со стерильной дистиллированной водой и флакон с этиловым спиртом, необходимые для промывки инъектора в процессе и по окончании работы.

В зависимости от глубины введения вакцины на инъектор устанавливается соответствующее сопло. Объем вводимой дозы устанавливается с помощью двух шкал прибора. При внутрикожном введении ввиду неизбежных потерь препарата величина вводимой дозы завышается на 20%.

Перед заправкой инъектора вакциной из его полостей удаляется воздух путем проведения не менее 10 срабатываний прибора, заправленного стерильной дистиллированной водой на дозе 0,5 мл. Первые 5–6 срабатываний (прокачка) производятся при постоянно нажатом спуске, затем 4–5 пробных срабатываний на режиме предстоящих прививок. После этого инъектор заправляется вакциной и проводится 3–5 «холостых выстрелов» в марлевый тампон.

При проведении инъекции сопло прибора прижимается вплотную перпендикулярно к участку кожи в месте выполнения инъекции. Инъектор удерживается прижатым к телу в течение времени, необходимого для полного истечения вводимой дозы препарата. Смещение прибора в момент введения приводит к «порезам» кожи.

Если при проведении подкожных инъекций появляются симптомы частичного попадания препарата внутрикожно (лимонная корочка), рекомендуется подкожное сопло сменить на внутрикожное.

Перед зарядкой инъектора другим препаратом и по окончании работы удаляются остатки вакцины путем 5–10 срабатываний прибора, заправленного дистиллированной водой на дозе 1,0 мл, а затем вода удаляется этиловым спиртом (4–5 срабатываний прибора).

При возникновении во время инъекций резких болевых ощущений у прививаемых (или значительных кровотечений) при-

вивки прекращаются, и тщательно проверяется техническое состояние прибора с обращением особого внимания на пробойную силу струи.

Безыгольное введение вакцинных препаратов можно осуществлять в подлопаточную область, в верхнюю наружную треть плеча, бедро и в ягодицу. Детям, а также взрослым астеникам подкожные инъекции проводят только в плечо, бедро или в верхний наружный квадрант ягодицы, а внутримышечные только в ягодицу. Перед безыгольным введением кожу вакцинируемого в месте инъекции тщательно протирают тампоном, смоченным 70-градусным спиртом или эфиром, а после инъекции смазывают 5%-ным спиртовым раствором йода.

Безыгольную вакцинацию осуществляют специально формируемые прививочные бригады, в состав которых включаются врач, фельдшер (санитарный инструктор), два человека для обработки кожи в месте инъекции и регистратор.

Примерная схема организации работы прививочного пункта:

Рабочее место врача-организатора.

Рабочее место (стол) вакцинатора (врача, фельдшера).

Оснащение: безыгольные инъекторы, полностью готовые к работе; флаконы (50–100 мл) со стерильной дистиллированной водой для промывки инъектора; стерилизатор со стерильными соплами, флаконами с пробками, иглами, шприцами, пинцетами; бикс для хранения готовых препаратов.

Рабочее место (стол) регистратора.

Рабочее место (стол) сотрудника, обрабатывающего кожу прививаемого в месте инъекции.

Оснащение: стерильные ватные шарики в биксе; кювета для смачивания шариков 70-градусным спиртом; емкость для сбрасывания использованных ватных шариков.

5. Рабочее место (стол) сотрудника, обрабатывающего кожу привитого после инъекции 5%-ным раствором йода.

Оснащение: стерильные ватные шарики в биксе; корнцанг (пинцет) для захвата шариков; 5%-ный раствор йода; емкость для использованных шариков.

При проведении иммунизации безыгольным способом оборудуется помещение для подготовки (растворения) вакцин, обеспечивающее полное соблюдение правил асептики.

При проведении массовых прививок должно быть организовано наблюдение за привитыми людьми медицинским персоналом в течение 30–60 мин.

Ингаляционный (аэрозольный) метод иммунизации. Сущность аэрозольного метода иммунизации заключается в том, что вакцинные препараты, искусственно переведенные в аэродисперсное состояние, аспирируются и осаждаются на поверхность дыхательного тракта и легких, а затем достигают иммунокомпетентных органов и систем.

Аэрозольный метод характеризуется, по крайней мере, тремя главными особенностями: он безболезнен, высокопроизводителен (до 1000 чел/ч), а также обладает более высокой, по сравнению с подкожным и накожным методами, иммуногенностью в отношении легочных форм инфекций (чума, туляремия и др.).

Несмотря на все еще недостаточное внедрение в противоэпидемическую практику аэрозольный метод имеет многолетнюю историю, подробно описанную в работах Н.И. Александрова, Н.Е. Гефен (1962), В.А. Лебединского (1971), А.А. Воробьева и В.А. Лебединского (1977), В.И. Агафонова и соавт. (1983), О.П. Мисникова и соавт. (2011) и др.[159, 160, 161, 178, 179, 180].

Ингаляционный способ иммунизации существует в двух разновидностях – индивидуальный и групповой.

Индивидуальная ингаляционная иммунизация осуществляется путем вдыхания аэрозоля препарата, образованного в относительно небольшом замкнутом пространстве, к которому подсоединяется маска, надетая на лицо вакцинируемого. Таким образом, например, проводили ингаляционную иммунизацию против туляремии американские авторы – Criffith (1964). К индивидуальной разновидности ингаляционного метода иммунизации следует отнести и тот способ вакцинации, который используется при применении живой гриппозной вакцины, но обозначается как интраназальный. Как известно, в этом случае препарат вводят в носовую полость с помощью специального распылителя или пульверизатора (в зависимости от его агрегатного состояния). То обстоятельство, что при введении в организм вакцина переводится, хотя и на весьма короткое время, в состояние аэрозоля, позволяет рассматривать данный метод в разделе ингаляционной иммунизации и не объединять его под одним названием со способом, предполагающим простое закапывание в нос [161].

Метод индивидуальной ингаляционной вакцинации в обоих названных вариантах имеет ряд преимуществ перед подкожным и накожным способами введения иммунизирующего материала с точки зрения возможности использования для проведения массовых прививок. При его использовании исключается возможность возникновения осложнений, связанных с нарушением асептики. Введение вакцин таким способом не вызывает у иммунизируемых отрицательных эмоций, что также имеет значение при обеспечении максимального охвата угрожаемых контингентов прививками. Нельзя, однако, не признать, что производительность индивидуальной разновидности метода ингаляционной иммунизации весьма ограничена. Таким образом, с точки зрения массовой экспрессной иммунизации метод индивидуальной ингаляционной вакцинации не может быть признан перспективным. Это, однако, ни в коей мере не ставит под сомнение его ценности и необходимости дальнейшего совершенствования соответствующей аппаратуры, поскольку применение группового ингаляционного метода иммунизации ограничивается большими организованными коллективами.

По сравнению с индивидуальной разновидностью метода ингаляционной вакцинации в аспекте экспрессности и массовости групповая разновидность метода представляет, несомненно, больший интерес, поскольку в данном случае открывается возможность одномоментно иммунизировать группы, состоящие из десятков и сотен людей. При использовании группового метода исчезает необходимость встречи вакцинатора с каждым прививаемым. Это – наиболее существенная особенность метода групповой ингаляционной иммунизации, открывающая перспективы дальнейшего повышения его экспрессности. Оценивая производительность и эффективность рассматриваемого метода, следует иметь в виду, что вопросы организации проведения прививок, так же как методики и аппаратура для осуществления самой вакцинации, еще находятся в стадии разработки и пока не раскрывают полностью его потенциальные возможности.

Необходимо, однако, еще раз подчеркнуть, что тезис о высокой производительности группового метода ингаляционной иммунизации справедлив только для того случая, когда вакцинации подлежат большие организованные коллективы. При иммунизации небольших групп, прибывающих на прививочные пункты, растянуто по времени, метод теряет это преимущество.

Весьма ценным качеством ингаляционной вакцинации является возможность проведения ее практически в любых помещениях, включая и нестационарные (палатки, автобусы и т.п.). Использование метода не требует соблюдения правил асептики на всех стадиях работы, включая и зарядку приборов вакциной. Отпадает и необходимость в стерилизации аппаратуры. Последние две особенности выгодно отличают методы от безыгольного способа введения вакцинных препаратов. Сама методика ингаляционной иммунизации относительно проста и сводится к расчету количества препарата, которое необходимо распылить в данном помещении, зарядке прибора вакциной и включению его. Это позволяет доверить проведение вакцинации среднему медицинскому персоналу.

При сравнительной оценке различных способов вакцинации с точки зрения возможности использования их для экспрессной иммунизации больших коллективов ингаляционный метод привлекает к себе внимание также тем, что использование его исключает опасность таких осложнений, как инъекционный гепатит, нагноительные процессы. Отсутствие каких-либо неприятных ощущений в момент вакцинации уменьшает число лиц, уклоняющихся от прививок. Немаловажно и то обстоятельство, что при применении некоторых препаратов (например, брюшнотифозной, живой чумной вакцин) количество возникающих поствакцинальных реакций меньше, чем при их подкожном введении.

Применительно к ингаляционному методу вакцинации показано, что иммунизирующий эффект достигается при использовании различных препаратов (живые вакцины, убитые корпускулярные вакцины, анатоксины, полные антигены). Дальнейшее усовершенствование методики вакцинации может привести к существенному повышению этого показателя, чего, по-видимому, нельзя сказать о методе введения вакцин с помощью струйных инъекторов. Все это позволяет определить его как один из весьма перспективных способов осуществления массовой экспрессной вакцинопрофилактики [159, 161, 181].

Мы сочли возможным в данной работе не излагать теоретические вопросы состояния и поведения микробных (вакцинных) аэрозолей, т. к. они подробно и полно изложены в монографиях: К. Спурный и соавт.,1964; В.А. Лебединский, 1971; Х. Грин, В. Лейн, 1972; В.И. Огарков, К.Г. Гапочко, 1975; А.А. Воробьев, В.А. Лебединский,

1977; К.Г. Гапочко и соавт.1985; О.П. Мисников и соавт., 2011 и др. [159, 161, 179, 180, 182, 183, 184].

Вакцинные аэрозоли являются искусственными аэродисперсными системами, дисперсной средой которым служит воздух, а дисперсной фазой – вакцинный препарат. Эти аэрозоли с помощью специальных приборов – распылителей могут быть получены либо из жидких (регидратированных), либо из сухих препаратов (порошков).

Размеры частиц вакцинных аэрозолей колеблются в пределах от 1,0 до 100 мкм. Минимальные размеры частиц жидких аэрозолей определяются величиной микроорганизмов и их конгломератов, окружающей их коллоидной оболочки, а также режимом аэрозолирования (распыления). Частицы вакцинного аэрозоля, размеры которых находятся в пределах от 1,0 до 10 мкм, составляют так называемую респирабельную или «рабочую» фракцию. Верхняя граница диаметра частиц определяется физической устойчивостью аэрозоля.

Микробные аэрозоли являются частным случаем аэрозолей. Не имея принципиальных отличий от остальных аэродисперсных систем по своим физическим свойствам, микробные аэрозоли в полной мере подчиняются всем законам аэродинамики. Главной отличительной особенностью микробных аэрозолей является микроорганизм (живой или убитый), входящий в состав отдельной аэрозольной частицы и системы в целом.

Микробные аэрозоли обладают отчетливо выраженной биологической активностью и служат причиной многочисленных воздушно-капельных, воздушно-пылевых инфекционных заболеваний (грипп, корь, коклюш, легочные формы чумы, туляремии, сибирской язвы и др.) и раневых инфекций (синегнойная и кокковая инфекция раны). Вместе с тем живые микроорганизмы вакцинных штаммов в виде аэрозолей успешно используются для иммунопрофилактики.

Весьма существенной особенностью микробных аэрозолей этого класса является обязательная жизнеспособность микроорганизма, переведенного в аэрозоль, ибо только в живом состоянии он в полной мере проявляет свои биологические (патогенные и иммуногенные) свойства. Следовательно, основным биологическим параметром подавляющего большинства изучаемых микробных аэрозолей служит жизнеспособность микробного компонента при сохранении всех присущих ему свойств.

К категории искусственных капельных аэрозолей относятся «жидкие» (регидратированные) аэрозольные вакцинные препараты, с успехом разрабатываемые в нашей стране и за рубежом – живые аэрозольные чумная, туляремийная, сибиреязвенная и другие вакцины. Эти вакцины состоят из живых микроорганизмов вакцинных штаммов, защищенных жидкой или коллоидной оболочкой.

Вторую группу микробных аэрозолей составляют так называемые пылевые (сухие) аэродисперсные системы, образующиеся как естественным путем, так и создаваемые искусственно. Наиболее типичный пример микробного аэрозоля такого рода представляет собой обычная пыль, загрязненная микроорганизмами, выделенными в окружающую среду больным человеком или животным. Естественные пылевые микробные аэрозоли возникают не только в окружении больных в быту и в лечебных учреждениях, но и в производственных условиях, в частности при переработке сырья, инфицированного возбудителями туляремии, сибирской язвы, Ку-риккетсиоза и других зоонозных инфекций, при обработке почвы, инфицированной возбудителями микозов и в других случаях.

В 1955–1960 гг. в СССР, а затем за рубежом (Франция) были созданы сухие пылевые аэрозольные вакцины, технология приготовления которых заключалась в импрегнации твердых (пылевых) частиц заданного размера (носителей) суспензий иммуногенного материала – взвесей живых микробов (чумная, туляремийная, сибиреязвенная и др.) или анатоксинов.

Говоря о свойствах микробных аэрозолей, необходимо указать на их такую отличительную особенность, как существование нижнего размерного предела. Понятно, что размер корпускулярных микробных аэрозолей не может быть меньше размеров единичного микроорганизма. Длина абсолютного большинства бактерий находится в пределах от 0,4 до 10,0 мкм, величина риккетсий и вирусов колеблется в диапазоне от 0,001 до 0,5 мкм, а толщина окружающей их водно-коллоидной оболочки или размеры агрегированного твердого «носителя» могут не превышать 1 мкм поэтому следует полагать, что нижняя граница размеров микробных аэрозолей лежит в пределах от 0,5 до 1,0 мкм.

Верхняя граница размеров аэрозольных частиц определяется, как известно, устойчивостью аэродисперсной системы.

Патогенные микробы и живые вакцинные штаммы, на основе которых в основном конструируются аэрозольные вакцины, погибают

во внешней среде под влиянием многочисленных неблагоприятных факторов: прежде всего температуры и влажности, а также кислорода воздуха, солнечного света, химических ингредиентов, антибиотиков, конкуренции со стороны других микроорганизмов, недостатка питательных веществ и пр. Резистентность различных живых вакцин, естественно, не одинакова, однако все они, в конце концов, утрачивают биологические свойства и жизнеспособность.

Инактивация живых микробов начинается в момент их аэрозолирования и продолжается определенный период. Основными механизмами гибели в процессе генерирования являются механическое воздействие в момент диспергирования и последующее обезвоживание аэрозольных частиц (клеток), степень которого зависит от дефицита насыщения воздуха парами воды. При прочих равных условиях на этот процесс влияют размер частиц, особенности отбора проб аэрозоля и динамика испарения влаги или насыщения ею частиц.

Неблагоприятное воздействие процесса диспергирования клеток и факторов внешней среды при витании в атмосфере существенно зависит от суспендирующей жидкости, остаточной влажности и физиологического состояния микроорганизмов. Следовательно, повышение жизнеспособности микроорганизмов, аэрозолированных из жидкого состояния, надо связывать с защитой их от потери клеточной воды.

В качестве протективных агентов такого рода было предложено использовать полисахариды, т.к. они производят эффект, образуя вокруг бактерии пересыщенные вязкие пленки, и тем самым ограничивают потерю воды. Исходя из этой предпосылки, в качестве одного из компонентов стабилизирующей среды был избран дисахарид сахароза, который не метаболизируется и не проникает внутрь бактериальной клетки. В качестве основного компонента всех защитных рецептур часто используется глицерин, который не только участвует в образовании защитного слоя вокруг клетки, но и, проникая внутрь, выполняет функции, сходные с функциями связанной воды.

Определенный защитный эффект могут оказывать неполярные аминокислоты, полипептиды, многоатомные спирты и сахара, тиомочевина. Их эффект, вероятно, обусловлен взаимодействием с компонентами клеточной стенки, подавлением окислительных процессов и предотвращением процесса инактивации [61]. Однако другие исследователи отмечают, что среды для суспендирования

(регидратации) не могут быть универсальными для всех вакцинных препаратов и должны подбираться для каждого вида отдельно.

Процесс задержки частиц аэрозоля в организме определяется в основном его дисперсностью и характером дыхания, а также анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта данного вида животного или человека. Многочисленными исследованиями доказано, что в органах дыхания человека аспирированные частицы диаметром более 10 мкм в большинстве своем задерживаются в верхних дыхательных путях и трахее. Лишь частицы размером от 1 до 3 мкм проникают в респираторные бронхи и альвеолы. Установлено, что наиболее чувствительной и ранимой для инфицирования областью органов дыхания, а также зоной, откуда наиболее легко проникает во внутреннюю среду организма большинство живых вакцинных штаммов и микробных антигенов, являются именно респираторные бронхиолы и альвеолы. Следовательно, высокодисперсный аэрозоль, как правило, обладает более выраженной заражающей и иммунизирующей способностью. Это заключение относится к таким инфекциям, как грипп, легочная форма чумы, туляремии, сибирской язвы, бруцеллез, Ку-риккетсиоз, сыпной тиф, туберкулез и др. Наряду с этим установлено, что некоторые возбудители – вирусы Коксаки, аденовирусы и риновирусы – фиксируются в верхних дыхательных путях, где и возникает болезненный процесс.

Следовало полагать, что для перечисленных патологических форм аналогичные закономерности должны сохраниться и при аэрозольной иммунизации. Эти данные были убедительно подтверждены нами в эксперименте с высокодисперсной туляремийной вакциной, для которой величина $ЕД_{50}$ возрастала в несколько раз по мере увеличения частиц аэрозоля с 1–2 до 10–12 мкм (опыты на морских свинках) [62]. Аналогичные сведения о большей чувствительности глубоких отделов легких к инфицированию были получены за рубежом в отношении чумы, туляремии и бруцеллеза. Таким образом, фракционно-дисперсный состав аэрозоля и зависимые от него особенности задержки и распределения аэрозольных частиц в органах дыхания являются важным фактором в патогенезе респираторных инфекций и иммуногенезе аэрозольной иммунизации.

Наряду с характером дисперсности аэрозоля существенное значение для его задержки в организме имеют частота и объем дыхания, которые, в свою очередь, определяются размерами животного,

уровнем его обмена веществ, а также анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания. Анатомо-физиологические особенности дыхательного тракта животного или человека, подвергнутых аэрозольной вакцинации или инфицированию, также являются важным фактором, определяющим задержку и первичное распределение частиц аэрозоля.

Применительно к целям аэрозольной иммунизации есть смысл дифференцировать частицы лишь на две категории. Диаметр частицы одной категории более 5 мкм – они задерживаются в верхних дыхательных путях, трахее и крупных бронхах; иммунологическая эффективность таких вакцинных частиц для большинства препаратов незначительная. Диаметр частиц второй группы менее 5 мкм – они проникают в бронхи и альвеолы и обладают для большинства вакцин наибольшей иммунологической эффективностью. Аэрозольные частицы, имеющие размер от 1,0 до 10 мкм, среди специалистов по аэробиологии принято называть «рабочей» или «респирабельной» фракцией. Вопросы задержки, первичного распределения вакцинных аэрозолей в дыхательном тракте человека и экспериментальных животных, а также анализ и разработка моделей осаждения аэрозольных частиц в органах дыхания экспериментальных животных и человека подробно рассмотрены нами в монографии «Микробные аэрозоли и ингаляционные технологии в медицине» [179].

Основной иммунологической особенностью аэрозольной вакцинации является многочисленность анатомо-физиологических ворот введения препарата в организм. Антиген проникает во внутреннюю среду через конъюнктиву, слизистые оболочки ротовой полости и верхних дыхательных путей, бронхов, через респираторные отделы легких, а также через кишечник. Именно этим обстоятельством объясняется, что наряду с созданием регионального иммунитета в месте введения вакцины аэрозольная иммунизация характеризуется вовлечением в иммунизаторный процесс практически всех иммунокомпетентных органов и систем. В этом же заключается одно из достоинств аэрозольной иммунизации: развитие на фоне обычного общего иммунитета повышенной регионарной невосприимчивости, которая позволяет создать более надежную защиту от ряда воздушно-капельных инфекций.

Наряду с эффективностью иммунизации критерием оценки любого вакцинного препарата, в том числе и предназначенного для

аэрозольного введения, является его реактогенность. Учитывая, что число и интенсивность поствакцинальных реакций в значительной мере зависят от количества и быстроты поступления в организм токсических субстанций, являющихся продуктом метаболизма разрушенных в организме микробов (антигенов), аэрозольная вакцинация высокодисперсными препаратами, особенно из живых вакцин, более реактогенна, чем вакцинация сухими полидисперсными вакцинами [161].

Большое значение в разработке методов аэрозольной иммунизации имеют исследования Н.И. Александрова и Н.Е. Гефен, начатые в 1953–1954 гг., которые ставили своей основной задачей внедрение ингаляционного метода вакцинации в противоэпидемическую практику. Затем к разработке ингаляционного метода приступил ряд коллективов отечественных исследователей (Муромцев С.Н. и др., 1962; Терских И.И., 1963 и др.). Большое значение имеет цикл работ Б.А. Бояриновой и соавт. (1967) по вакцинации против дифтерии, коклюша и кишечной инфекции. Данные советских исследователей явились основой для работ зарубежных ученых (Eigelsbach et al., 1961, 1962).

Особое место в развитии теории ингаляционной иммунизации и внедрении в практику этого перспективного метода имели работы В.А. Лебединского с соавт. В монографии В.А. Лебединского (1971) подробно проанализированы и обобщены накопленные данные по ингаляционной иммунизации, рассмотрены этапы изучения этого способа вакцинации. Автор освещает основные закономерности, определяющие поведение аэрозолей вакцинных препаратов, и их взаимодействие с иммунизируемым организмом, обосновывает подход к выявлению рационального фракционно-дисперсного состава вакцинных аэрозолей и доказывает преимущество мелкодисперсного аэрозоля, получаемого из регидратированных препаратов [161].

Аэрозольный метод иммунизации достаточно хорошо изучен в эксперименте на животных и широко апробирован в эпидемиологическом опыте. Доказана принципиальная возможность использования этого метода для профилактики различных инфекционных заболеваний: гриппа, дифтерии, коклюша, краснухи, туберкулеза, брюшного тифа и паратифа В, дизентерии, столбняка, чумы, туляремии, сибирской язвы, бруцеллеза, орнитоза и др. Для некоторых из них (чума, сибирская язва, туляремия, бруцеллез) он был успешно

испытан как в виде монопрепаратов, так и в составе ассоциированных вакцин. Ингаляционная иммунизация больших групп людей обеспечивала формирование иммунитета, напряженность которого не уступала таковой при других способах введения вакцин. В ряде случаев уровень защиты после ингаляционной иммунизации был более высоким. Иммунизация через дыхательные пути эффективнее стимулирует механизмы регионарной резистентности и формирует в достаточной степени общий иммунитет. Характерным для этого метода является более быстрое появление антител в регионарных к органам дыхания лимфоузлах – через 5–7 сут, тогда как после подкожного введения вакцин – через 2 нед. Поствакцинальных осложнений на ингаляционную аппликацию вакцин не наблюдали.

Таким образом, аэрозольный метод иммунизации с его высокой эффективностью, слабой реактогенностью может быть использован для профилактики инфекционных заболеваний. Он создает наибольшую устойчивость к аэрогенному инфицированию и обеспечивает высокую резистентность местных механизмов защиты организма, поэтому его значение особенно велико в тех случаях, когда ведущим является аэрогенный путь заражения.

Аэрозольный метод, обеспечивая высокую производительность при проведении прививок, выгодно отличается от других методов не только возможностью создания напряженного иммунитета против аэрогенных инфекций, но также безболезненностью, менее выраженной реактогенностью, а также уменьшенной по сравнению с парентеральными способами иммунизации дозой вводимой в организм вакцины. Последнее обстоятельство имеет исключительно важное значение при проведении комплексной и ассоциированной иммунизации, так как позволяет снижать антигенную нагрузку на организм привитых [159, 160, 161, 179, 180].

Вместе с тем широкого внедрения ингаляционного способа иммунизации в противоэпидемическую практику пока не произошло. Более того, начиная с 1985–1986 гг. имеет место тенденция значительного снижения интереса к данной проблеме. Помимо трудностей экономического характера, одной из причин этого является, по мнению А.А. Воробьева, переоценка универсальности метода, допускаемая некоторыми его сторонниками, рекомендующими использовать его для введения практически всех существующих вакцин, начиная

от препаратов для иммунизации против респираторных инфекций, и кончая анатоксинами возбудителей газовой гангрены. Такой подход, сочетающийся иногда с переоценкой возможностей ингаляционной иммунизации и противопоставлением ее другим способам экспрессной массовой вакцинации, не способствует популяризации метода среди эпидемиологов, ответственных за разработку и внедрение системы вакцинопрофилактики [159]. Поэтому одной из актуальных задач современного этапа, который может возродить интерес к аэрозольной иммунизации, является всесторонняя объективная оценка сильных и слабых сторон метода, его недостатков и преимуществ для определения тех конкретных эпидемических ситуаций, при разрешении которых данный метод является предпочтительным перед другим и заслуживает внедрения в практику.

Организация массовой аэрозольной иммунизации. При разработке организационно-тактических основ применения метода групповой ингаляционной вакцинации в первую очередь следует учитывать то обстоятельство, что одно из его основных преимуществ – высокая производительность – может быть реализовано только тогда, когда прививкам подлежат большие организованные контингенты. Вакцинация малочисленных групп, прибывающих к месту проведения прививок неритмично, скажется отрицательным образом на этом показателе и резко увеличит расход препарата. Уже поэтому ингаляционный способ вакцинации не может явиться единственным при проведении массовой прививочной кампании, так как совершенно неизбежно среди контингентов, подлежащих вакцинации, всегда будут иметься группы лиц, не поддающиеся объединению. Поэтому, планируя проведение прививок с преимущественным использованием ингаляционного метода в его групповом варианте, необходимо предусматривать возможность параллельного применения и других способов введения препарата. В частности, при проведении прививок против инфекционных заболеваний, в защите от которых существенную роль играют механизмы регионарной резистентности респираторного тракта, может быть использован индивидуальный вариант ингаляционного метода.

Несомненный интерес для отработки тактики применения ингаляционного способа иммунизации представляет вопрос о показаниях к его использованию при проведении экспрессной массовой вакцинации. Сопоставление характеристик ингаляционного

метода с характеристиками других способов массовой вакцинации показывает, что по технике исполнения он является наиболее сложным и на данном этапе развития не превосходит их по производительности. Поэтому, ингаляционный метод следует рекомендовать к применению только в тех случаях, когда он обеспечивает формирование иммунитета большей напряженности, особенно для аэрогенных инфекций, чем при использовании иных экспрессных массовых способов введения вакцины (перорального и струйного). Однако необходимо подчеркнуть, что возможности, потенциально присущие ингаляционному способу иммунизации, на сегодняшний день далеко не исчерпаны и его производительность может быть существенно повышена за счет увеличения мощности распыливающей аппаратуры и отработки после этого методик вакцинации в действительно больших помещениях, где одномоментно будут размещаться тысячи прививаемых.

Проведение аэрозольной иммунизации складывается из следующих основных этапов:

– организация прививочной бригады;
– выбор помещения для вакцинации и его оборудование;
– подготовка вакцинных препаратов;
– организация регистрации привитых;
– размещение вакцинируемых в помещении;
– проведение сеанса вакцинации;
– вывод вакцинируемых из ингалятория и проветривание помещения;
– подготовка к следующему сеансу.

Опыт проведения массовой аэрозольной иммунизации показывает, что прививочная бригада должна состоять из 2–3 человек: медсестры (лаборанта), оператора (вакцинатора) – специалистов со средним медицинским образованием. Врач руководит работой 2–3 прививочных бригад.

Групповая аэрозольная иммунизация может проводиться практически в любых помещения как стационарного, так и временного типа. Для обеспечения равномерного распределения вакцинного аэрозоля в объеме помещения его желательно выбирать с приблизительно равной длиной и шириной. На практике достичь этого весьма сложно, тем не менее, соотношение не должно превышать 2:1, а высота помещения – находиться в пределах от 2,2 до 3,5 м. Двери и окна помещения

должны плотно закрываться и в то же время обеспечивать возможность эффективного проветривания. С целью экономии вакцинных препаратов и повышения производительности метода помещение желательно освободить от мебели.

Вакцинные препараты готовятся непосредственно перед сеансом вакцинации. Медсестра (лаборант) растворяет лиофильный препарат специальной ресуспендирующей жидкостью. Если вакцинация производится без применения технических средств, обеспечивающих автоматическое поддержание заданной концентрации, то количество вакцинной суспензии и ее биологическая концентрация определяются врачом с помощью номограмм или расчетов. При использовании систем для автоматического поддержания уровня заданной концентрации аэрозоля в помещении вакцина заливается в резервуар распылителя в количестве, превышающем расчетную норму на 20–30%.

Условия хранения приготовленной вакцинной суспензии имеют первостепенное значение и пренебрежение этими требованиями может резко снизить эффект вакцинации. Практика показывает, что опытный лаборант успевает во время очередного сеанса приготовить суспензию к проведению следующего. При подготовке вакцинных препаратов необходимо соблюдать элементарные правила асептики.

Количество людей, которое можно провакцинировать за один сеанс, определяется исходя из того, что на одном квадратном метре пола помещения для вакцинации может разместиться пять человек [160, 161].

Как уже отмечалось, производительность вакцинации зависит от организованности. В связи с этим вакцинатор при поступлении очередной группы людей должен объяснить им порядок входа в ингаляторий, поведения во время вакцинации и выхода из помещения. Люди должны распределяться в помещении равномерно на расстоянии не ближе 1 м от распылителя. Необходимо, чтобы вакцинируемые во время сеанса дышали спокойно, не задерживали дыхания. Приходится объяснять вакцинируемым, что вакцинатор использует средства индивидуальной защиты органов дыхания во избежание сенсибилизации препаратом.

Выход из помещения должен быть организованным, без суеты. Проветривание ингалятория после сеанса продолжается приблизи-

тельно 5 мин. Тщательное проветривание и влажная уборка помещения необходимы после завершения всей работы по вакцинации.

Представленные в главе материалы показывают, что в настоящее время в практике здравоохранения с целью профилактики инфекционных заболеваний применяют живые (против полиомиелита, кори, эпидемического паротита, гриппа, туберкулеза, чумы, туляремии, бруцеллеза, сибирской язвы, желтой лихорадки), убитые (против брюшного тифа, холеры, бешенства, гриппа, клещевого энцефалита, лептоспироза, коклюша), химические (против брюшного тифа, чумы, туляремии, холеры) и анатоксины (против ботулизма и столбняка).

В настоящее время во многих странах мира ведутся интенсивные научные исследования по созданию вакцин 3 поколения.

К вакцинам 3 поколения относятся:

– синтетические вакцины;

– генно-инженерные;

– антиидиотипические вакцины.

Искусственные (синтетические) вакцины представляют собой комплекс макромолекул, несущих несколько антигенных детерминант различных микроорганизмов и способных иммунизировать против нескольких инфекций, и полимерный носитель – иммуностимулятор. Применение синтетических полиэлектролитов в качестве иммуностимулятора позволяет существенно повысить иммуногенный эффект вакцины, в том числе и у лиц, несущих Ir-гены низкого ответа и Is-гены сильной супрессии, т.е. в случаях, когда традиционные вакцины неэффективны.

Генно-инженерные вакцины разрабатываются на основе антигенов, синтезированных в рекомбинантных бактериальных системах (E. coli), дрожжах (Candida) или вирусах (вирус осповакцины). Такого типа вакцины могут оказаться эффективными при иммунопрофилактике вирусного гепатита В, гриппа, герпетической инфекции, малярии, холеры.

Принципиально новым направлением в иммунопрофилактике является разработка антиидиотипических вакцин. Имитируя протективные антигены микроорганизмов, антиидиотипические антитела могут быть использованы в качестве вакцины против некоторых вирусных, бактериальных и паразитарных агентов, в частности против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

РЕСПУБЛИКА БАШКОРТОСТАН БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЧЕСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Среди инфекций, для борьбы с которыми уже существуют вакцины или планируется применение вакцин нового поколения, прежде всего следует отметить гепатит В (вакцинация введена в соответствии с приказом МЗ РФ № 226 от 08.06.96 г. в Календарь прививок).

К перспективным вакцинам следует отнести вакцины против пневмококковой инфекции, малярии, ВИЧ-инфекции, геморрагических лихорадок, острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция), кишечных инфекций (ротавирусная, хеликобактериоз) и др.

Литература

1. *Константинов, М.П.* Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М.П. Константинов, Э.Б. Гурвич. – М.: Медицина для всех, 2002. – 152 с.

2. *Roome, A.J.* Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel / A.J. Roome, S.J. Walsh, M.L. Cartter // JAMA. – 1993. – 270 (24). – P. 2931–2934.

3. *Rosman, A.S.* Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial / A.S. Rosman, P. Basu, K. Galvin // Am. J. Med. – 1997. – 103 (3). – P. 217–222.

4. *Pasricha, N.* YImmune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine / N. Pasricha, U. Datta, Y. Chawla // BMC Infect. Dis. 2006. – 65. – P. 1186–1171.

5. *Krugman, S.* Hepatitis B vaccine: prospects for duration of immunity / S. Krugman, V. Davidson // Yale J. Biol. Med. – 1997. – 60 (4) – P. 333–339.

6. *Gabbuti, A.* Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents / A. Gabbuti, L. Romanò, P. Blanc et al. // Vaccine. – 2007. – 25 (16). – P. 3129–3132.

7. *Van Damme, P.* A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination / P.Van Damme, K. Van Herck // Travel Med. Infect. Dis. – 2007. – 5(2). – P. 79–84.

8. *King, J.W.* Comparison of the immunogenicity of hepatitis B vaccine administered intradermally and intramuscularly / J.W. King, E.M. Taylor, S.D. Crow et al. // Rev. Infect. Dis. – 1990. – 12 (6). – P. 1035–1043.

9. *Chang, M.H.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma

Study Group MY / M.H. Chang, C.J. Chen, M.S. Lai // N. Engl. J. Med. – 1997. – 336 (26). – P. 1855–1859.

10. *Mikaeloff, Y.* Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis / Y. Mikaeloff, G Caridade, M. Rossier // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2007. – 161 (12). – P. 1176–1182.

11. *Hernán, M.A.* Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study / M.A. Hernán, S.S. Jick, M.J. Olek // Neurology. – 2004. – 63 (5) – P. 838–842.

12. *Manzoli, L.* Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses / L. Manzoli, J.P. Ioannidis, M.E. Flacco // Human vaccines & immunotherapeutics. – 2012. – Vol. 8. № 7. – P. 851–862.

13. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней: в 2 т. Т. 2. Грипп. – М., 1993. – С. 182.

14. *Nichol, K.L.* Effectiveness of Influenza Vaccine in the community-dwelling elderly / K.L. Nichol, J.D. Nordin, D.B. Nelson // The New England Journal of Medicine. – 2007. – 357(14). – P. 1373–1381.

15. *Vu, T.* A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community / T. Vu, S. Farish, M. Jenkins. – M.: Vaccine, 2002. – 20. – P. 1831–1836.

16. *Nordin, J.* Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: Data from 3 health plans / J. Nordin, J. Mullooly, S. Poblete et al // The Journal of Infectious Diseases. – 2001. – 184(6). – P. 665–670.

17. *Simonsen, L.* Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy / L. Simonsen, R.J. Taylor, C. Viboud // The Lancet Infectious Diseases. – 2007. – 7. – P. 658–666.

18. *Fedson, D.* Measuring protection: efficacy versus effectiveness // Dev Biol Stand. – 2009. – 95. – P. 195–201.

19. *Stephenson, I.* Phase I evaluation of intranasal trivalent inactivated influenza vaccine with nontoxigenic Escherichia coli enterotoxin and novel biovector as mucosal adjuvants, using adult volunteers / I. Stephenson, M. Zambon, A. Rudin // J. Virol. – 2006. – 80 (10). – P. 4962–4970.

20. *Treanor, J.* Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses / J. Treanor, K. Kotloff, R. Betts // Vaccine. – 1999. – 18 (9–10). – P. 899–906.

21. *Jefferson, T.* Influenza vaccination: policy versus evidence // BMJ. – 2006. – 333 (7574). – P. 912–915.

22. *Jefferson, T.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review / N. Jefferson, D. Rivetti, A. Rivetti // Lancet. – 2005. – 366 (9492). – P 1165–1174.

23. *Thomas, R.E.* Influenza vaccination for health-care workers who work with elderly people in institutions: a systematic review / R.E. Thomas, T.O. Jefferson, V. Demicheli // Lancet Infect. Dis. – 2006. – 6 (5). – P. 273–279.

24. *Thompson, WW.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States / W.W. Thompson, D.K. Shay, E. Weintraub // The Journal Of The American Medical Association. – 2003. – 289 (2). – P. 179–186.

25. *Hak, E.* Clinical effectiveness of vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study / E. Hak, E. Buskens E, G.A. van Essen // Archives Of Internal Medicine. – 2005. – 165 (3). – P. 274–280.

26. *Nichol, K.L.* Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly / K.L. Nichol, J. Nordin, J. Mullooly // The New England Journal Of Medicine. – 2003. – 348 (14). – P. 1322–1332.

27. *Karaca, K.* Evaluation of the ability of canarypox-vectored equine influenza virus vaccines to induce humoral immune responses against canine influenza viruses in dogs / K. Karaca, E. Dubovi, L. Siger // Am. J. Vet. Res. – 2007. – 68 (2). – P. 208–212.

28. *Демина, А.А.* Эпидемиология инвазивных форм заболеваний, обусловленных H.influenzae типа b // Межд.мед. журн. – 1998. – 4. – С. 313–322.

29. *Феклисова, Л.В.* Пневмонии у детей, вызванные H.influenzae типа b и пневмококком / Л.В. Феклисова, В.М. Шебекова, А.А. Демина и др. // Врач. – 1998. – 5. – С. 34–35.

30. *Жебрун, А.Б.* Проблемы контроля инфекционных заболеваний / А.Б. Жебрун, Л.В. Лялина, Л.И. Шляхтенко и др. – СПб.: Изд-во «Русь», 2003. – 208 с.

31. Новый справочник по иммунопрофилактике / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, А.Ф. Соколова и соавт. – М.: Остоженка инвест, 1998. – С. 155.

32. *Маринич, И.Г.* Летальность от гриппа, других острых респираторных заболеваний и острой 1 пневмонии в Санкт-Петербурге / И.Г. Маринич, О.Ф. Тимошенко, Г.С. Игнатьева и др. // Вакцинология. – 1999. – 5. – С. 4–5.

33. *Чистович А.Н.* Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. – М.: Медицина, 1973. – С. 18–20.

34. *Оттен, Т.Ф.* Микобактериоз / Т.Ф. Оттен, А.В. Васильев – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – С. 134.

35. *Packe, G.E.* Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study / G.E. Packe, J.A. Innes // Arch. Dis. Child. – 1988. – 63. – P. 277–281.

36. *Setia, M.S.* The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis / M.S. Setia, C. Steinmaus, C.S. Ho // Lancet Infect. Dis. – 2006. – P. 162–170.

37. *Tanghe, A.* Protective efficacy of a DNA vaccine encoding antigen 85A from Mycobacterium bovis BCG against Buruli ulcer / A.Tanghe, J. Content, J.P. Van Vooren // Infect Immun. – 2001. – 69. – P. 5403–5411.

38. *Mosolits, S.* Towards therapeutic vaccines for colorectal carcinoma: a review of clinical trials / S. Mosolits, B. Nilsson, H. Mellstedt // Expert Rev Vaccines. – 2005. – 4. – P. 329–350.

39. Приказ Минздравмедпрома России от 22 ноября 1995 г. № 324 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации».

40. *Wu, X.* From brain passage to cell adaptation: The road of human rabies vaccine development / X. Wu, T.G. Smith, C.E. Rupprecht // Expert Rev. Vaccines. – 2011. – 10. – P. 1597–1608.

41. *Bonito, R.F.* Adverse reactions associated with a fuenzalida-palacios rabies vaccine: A quasi-experimental study // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2004. – 37. – S.7–9.

42. *Griffin, D.E.* Clearance of virus infection from the cns / D.E. Griffin, T. Metcalf // Curr. Opin. Virol. – 2011. – V.1. – P. 216–221.

43. *Dudek, T.* Replication-defective viruses as vaccines and vaccine vectors / T. Dudek, D.M. Knipe // Virology. – 2006. – 344. – P. 230–239.

44. *Guo, C.* The adaptation of actn-1 rabies virus strain to high-titered growth in chick embryo cells for vaccine development / C. Guo, C. Wang, S. Luo et al // Virol. J. – 2014. – 1. – P. 85.

45. *Yamada, K.* Serial passage of a street rabies virus in mouse neuroblastoma cells resulted in attenuation: Potential role of the additional n-glycosylation of a viral glycoprotein in the reduced pathogenicity of street rabies virus / K. Yamada, C.H. Park, K. Noguchi et al // Virus Res. – 2012. – 165. – P. 34–45.

46. *Wu, X.* Live attenuated rabies virus co-infected with street rabies virus protects animals against rabies / X. Wu, R. Franka, H. Henderson // Vaccine. – 2011. – 29. – P. 4195–4201.

47. *Chai, Q.* Expression of neuronal cxcl 10 induced by rabies virus infection initiates infiltration of inflammatory cells, production of chemokines and cytokines, and enhancement of blood-brain barrier permeability / Q. Chai, R. She, Y. Huang // J. Virol. – 2015. – 89. – P. 870–876.

48. *Chai, Q.* Enhancement of blood-brain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines / cytokines induced by rabies virus infection / Q. Chai, W.Q. He, M. Zhou // J. Virol. – 2014. – 88. – P. 4698–4710.

49. *Faber, M.* Effective pre exposure and post exposure prophylaxis of rabies with a highly attenuated recombinant rabies virus / M. Faber, J. Li, R.B. Kean // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – 106. – P. 11300–11305.

50. *Barber, G.N.* Vesicular stomatitis virus and rna viruses as gene therapy vectors // Gene Ther. Cancer. – 2007. – 7. – P. 1–20.

51. *Chen, Z.* A novel rabies vaccine based on a recombinant para influenza virus 5 expressing rabies virus glycoprotein / Z. Chen, M. Zhou, X. Gao // J. Virol. – 2013. – 87. – P. 2986–2993.

52. *Amann, R.* A new rabies vaccine based on a recombinant orf virus (parapoxvirus) expressing the rabies virus glycoprotein / R. Amann, J. Rohde, U. Wulle // J. Virol. – 2013. – 87. – P. 1618–1630.

53. *Weyer, J.* Poxvirus-vectored vaccines for rabies – A review / J. Weyer, C.E. Rupprecht, L.H. Nel // Vaccine. – 2009. – 27. – P. 7198–7201.

54. *Barefoot, B.* Comparison of multiple vaccine vectors in a single heterologous prime-boost trial / B. Barefoot, N.J. Thornburg, D.H. Barouch // Vaccine. – 2008. – 26. – P. 6108–6118.

55. *Rosatte, R.C.* Aerial distribution of onrab baits as a tactic to control rabies in raccoons and striped skunks in ontario, Canada / R.C. Rosatte, D. Donovan, J.C. Davies et al // J. Wildl. Dis. – 2009. – 45. – P. 363–374.

56. *Liu, M.A.* DNA vaccines: An historical perspective and vie wto the future // Immunol. Rev. – 2011. – 239. – P. 62–84.

57. *Ferraro, B.* Clinical applications of DNA vaccines: Current progress / B. Ferraro, M.P. Morrow, N.A. Hutnick // Clin. Infect. Dis. – 2011. – 53. – P. 296–302.

58. *Li, L.* The future of human DNA vaccines / L. Li, F. Saade, N. Petrovsky // J. Biotechnol. – 2012. – 162. – P. 171–182.

59. *Ulmer, J.B.* Rna-based vaccines / J.B. Ulmer, Mason P.W., A. Geall // Vaccine. – 2012. – 30. – P. 4414–4418.

60. *Niederhauser, S.* A synthetic peptide en compassing the g5 antigenic region of the rabies virus induces high avidity but poorly neutralizing antibody

in immunized animals / S. Niederhauser, D. Bruegger, M.L. Zahno // Vaccine. – 2008. – 26. – P. 6749–6753.

61. *Saxena, S.* A sindbis virus replicon-based DNA vaccine encoding the rabies virus glycoprotein elicits immune responses and complete protection in mice from lethal challenge / S. Saxena, S.S. Dahiya, A.A. Sonwane // Vaccine. – 2008. – 26. – P. 6592–6601.

62. *Deering, R.P.* Nucleic acid vaccines: Prospects for non-viral delivery of mrna vaccines / R.P. Deering, S. Kommareddy, J.B. Ulmer // Expert Opin. Drug Deliv. – 2014. – 11. – P. 885–899.

63. *Schnee, M.* An mrna vaccine encoding rabies virus glycoprotein induces protection against lethal infection in mice and correlates of protection in adult and newborn pigs / M. Schnee, A.B. Vogel, D. Voss // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2016. – 10. – 46–47.

64. *Astray, R.M.* Rabies virus glycoprotein and immune response pattern using recombinant protein or recombinant ran viral vectors / R.M. Astray, D.C. Ventini, V.L. Boldorini // Vaccine. – 2014. – 32. – P. 2829–2832.

65. *Dembek, Z.F.* Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities / Z.F. Dembek, L.A. Smith, J.M. Rusnak // Disaster Med. Public. Health. Prep. – 2007. – 1. – P. 122–134.

66. *Smith, L.A.* Botulinum neurotoxin vaccines: past, present, and future / L.A. Smith, J.M. Rusnak // Crit Rev Immunol. – 2007. – 27. – P. 303–318.

67. *Bossi, P.* Bichat guidelines for the clinical management of botulism and bioterrorism-related botulism / P. Bossi, A. Tegnell, A. Baka et al // Euro Surveill. – 2004. – 9. – P.13–14.

68. *Jones, R.G.* An improved method for development of toxoid vaccines and antitoxins / R.G. Jones, Y. Liu, P. Rigsby // J. Immunol. Methods. – 2008. – 337. – P. 42–48.

69. *Webb, R.P.* Protection with recombinant Clostridium botulinum C1 and D binding domain subunit (Hc) vaccines against C and D neurotoxins / R.P. Webb, T.J. Smith, P.M. Wright // Vaccine. – 2007. – 25. – P. 4273–4282.

70. *Yu, Y.Z.* High-level expression of the Hcc domain of Clostridium botulinum neurotoxin serotype A in Escherichia coli and its immunogenicity as an antigen / Y.Z. Yu, Z.W. Sun, S. Wang // Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. – 2007. – 23. – P. 812–817.

71. *Yu, Y.Z.* The recombinant Hc subunit of Clostridium botulinum neurotoxin serotype A is an effective botulism vaccine candidate / Y.Z. Yu, N. Li, H.Q. Zhu et al // Vaccine. – 2009. – 27. – P. 2816–2822.

72. *Willis, B.* The strange case of the botulinum neurotoxin: using chemistry and biology to modulate the most deadly poison / B. Willis, L.M. Eubanks, T.J. Dickerson // Angew Chem. Int. Ed. Engl. – 2008. – 47. – P. 8360–8379.

73. *Pier, C.L.* Recombinantholo toxoid vaccine gainst botulism / C.L. Pier, W.H. Tepp, M. Bradshaw // Infect.Immun. – 2008. – 76. – P. 437–442.

74. *Zeng, M.* Protective immunity against botulism provided by a single dose vaccination with an adenovirus-vectored vaccine / M. Zeng, Q. Xu, M. Elias // Vaccine. – 2007. – 25. – P. 7540–7548.

75. *Магазов, Р.Ш.* Вакцинопрофилактика клостридиальных инфекций / Р.Ш. Магазов, А.П. Савельев, О.П. Мисников и др. – Уфа: Гилем, Башк. энцикл., 2016. – 288 с.

76. *Corbel, M.J.* Vaccines against human brucellosis / M.J. Corbel, V.A. Feodorova. – Research Signpost, 2011. – P. 59–92.

77. *Kulakov,Y.K.* Variable-number tandem repeat markers for identification of Brucella abortus 82 and 75/79-AV vaccine strains / Y.K. Kulakov, M.M. Zheludkov, O.D. Sclyarov // Vaccine. – 2010. – Vol. 28. – S. 41–45.

78. *Koizumi, N.* Leptospirosis vaccines: past, present, and future / N. Koizumi, H.Watanabe // J. Postgrad. Med. – 2005. – 51(3). – P. 210–214.

79. *Forster, K.M.* A conserved region of leptospiral immunoglobulin-like (Lig) A and B proteins as a DNA vaccine elicits a prophylactic immune response against leptospirosis / K.M. Forster, D.D.Hartwig, F.K.Seixas et al. // Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – 20(5). – P. 725–731.

80. *Dellagostin, O.A.* Recombinant vaccines against leptospirosis / O.A. Dellagostin, A.A. Grassmann // Hum Vaccin. – 2011. – 7(11). – P. 1215–1224.

81. *Cao, Y.* Evaluation of novel fusion proteins derived from extracellular matrix binding domains of LigB as vaccine candidates against leptospirosis in a hamster model / Y. Cao, S.M. Faisal, W. Yan et al. // Vaccine. – 2011. – 29(43). – P. 7379–7386.

82. *Gamberini, M.* Whole-genome analysis of Leptospira interrogans to identify potential vaccine candidates against leptospirosis / M.Gamberini, R.M. Gomez, M.V. Atzingen et al. // FEMS Microbiol. Lett. – 2005. – 244(2). – P. 305–13.

83. *Yan, W.* Identification and characterization of OmpA-like proteins as novel vaccine candidates for Leptospirosis / W. Yan, S.M. Faisal, S.P. McDonough et al. // Vaccine. – 2010. – 28(11). – P. 2277–2283.

84. *Atzingen, M.V.* Evaluation of immunoprotective activity of six leptospiral proteins in the hamster model of leptospirosis / M.V. Atzingen, M.L. Vieira, R. Oliveira et al. // Open Microbiol. J. – 2012. – 6. – P. 79–87.

85. *Яблонская, В.А.* Результаты изучения комбинированной вакцины из C.burnetii 1-й фазы против лихорадки Ку. Сообщение 1 / В.А. Яблонская, И.В. Тарасевич, С.Ф. Фаталиева и др. // Вопр. риккетсиол. – 1994. – № 1. – С. 114–118.

86. *Тарасевич, И.В.* Комбинированная инактивированная вакцина из коксиелл Бернета первой фазы для профилактики лихорадки Ку И.В. Тарасевич, В.А. Яблонская, С.Ф. Фаталиева и др. // Актуальные проблемы разработки медицинских средств и методов сохранения и восстановления боеспособности личного состава вооруженных сил: сб. тез. докл. – М., 1994. – С. 196–197.

87. *Krutitskaya, L.* Autoimmune component in individuals during immune response to inactivated combined vaccine against Q fever / L. Krutitskaya, N. Tokarevich, A. Zebrun et al. // Acta virol. – 1996. – Vol. 40. – P. 173–177.

88. *Camacho, L.A.* Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial / L.A. Camacho, S.G. de Aguiar, M.S. Freire // Rev. Saude. Publica. – 2005. – 39. – P. 413–420.

89. *Miller, J.D.* Human effector and memory CD8+ T cell responses to smallpox and yellow fever vaccines / J.D. Miller, R.G. van der Most, R.S. Akondy et al. // Immunity. – 2008. – 28. – P. 710–722.

90. *Franco, D.* Evaluation of yellow fever virus 17D strain as a new vector for HIV-1 vaccine development / D. Franco, W. Li, F. Qing //Vaccine. – 2010. – 28. – P. 5676–5685.

91. *Querec, T.* Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity / T. Querec, S. Bennouna, S. Alkan // J. Exp. Med. – 2006. – 203. – P. 413–424.

92. *Pulendran, B.* Immunity to viruses: learning from successful human vaccines / B.Pulendran, J.Z. Oh, H.I. Nakaya // Immunol. Rev. – 2013. – 255. – P. 243–255.

93. *Childs, K.S.* LGP2 plays a critical role in sensitizing mda-5 to activation by double-stranded RNA / K.S. Childs, R.E. Randall, S. Goodbourn // PloS. One. – 2013. – 8. – P. 642–654.

94. *Neves, P.C.* CD8+ gamma-delta TCR+ and CD4+ T cells produce IFN-γ at 5-7 days after yellow fever vaccination in Indian rhesus macaques, before the induction of classical antigen-specific T cell responses / P.C. Neves, R.A. Rudersdorf, R. Galler // Vaccine. – 2010. – 28. – P. 8183–8188.

95. *Silva, M.L.* Characterization of main cytokine sources from the innate and adaptive immune responses following primary 17DD yellow fever

vaccination in adults / M.L. Silva, M.A. Martins, L.R. Espírito-Santo et al. // Vaccine. – 2011. – 29. – P. 583–592.

96. *Neves, P.CC.* Early IFN-gamma production after YF 17D vaccine virus immunization in mice and its association with adaptive immune responses / P.CC. Neves, J.R. Santos, L.N. Tubarão // PloS. – 2013. – 8. – P. 819–853.

97. *Richter, J.D.* Regulation of cap-dependent translation by eIF4E inhibitory proteins // Nature. – 2005. – 433. – P. 477–480.

98. *Reinhardt, B.* Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: a model of human flavivirus infection /B. Reinhardt, R. Jaspert, M. Niedrig // J. Med. Virol. – 1998. – 56. – P. 159–167.

99. *Kohler, S.* The early cellular signatures of protective immunity induced by live viral vaccination / S. Kohler, N. Bethke, M.Böthe // Eur. J. Immunol. – 2012. – 42. – P. 2363–2373.

100. *Julander, J.G.* Immune correlates of protection against yellow fever determined by passive immunization and challenge in the hamster model / J.G. Julander, D.W. Trent, T.P. Monath // Vaccine. – 2011. – 29. – P. 6008–6016.

101. *Little, S.F.* Anthrax vaccines: a development update // BioDrugs. – 2005. – 19. – P. 233–245.

102. *Schneemann, A.* Anti-toxin antibodies in prophylaxis and treatment of inhalation anthrax // Future Microbiol. – 2009. – 4. – P. 35–43.

103. *Scorpio, A.* Anthrax vaccines: Pasteur to the present / A. Scorpio, T.E. Blank, W.A. Day // Cell. Mol. Life Sci. – 2006. – 63. – P. 2237–2248.

104. *Bossi, P.* Bichat guidelines for the clinical management of anthrax and bioterrorism-related anthrax / P. Bossi, A. Tegnell, A. Baka et al. // Euro Surveill. – 2004. – 9. – P. 3–4.

105. *Aulinger, B.A.* Combining anthrax vaccine and therapy: a dominant-negative inhibitor of anthrax toxin is also a potent and safe immunogen for vaccines / B.A. Aulinger, M.H. Roehrl, J.J. Mekalanos // Infect. Immun. – 2005. – 73. – P. 3408–3414.

106. *Pittman, P.R.* Jr Long-term health effects of repeated exposure to multiple vaccines / P.R. Pittman, K.M. Coonan, P.H. Gibbs // Vaccine. – 2004. – 23. – P. 525–536.

107. *Brey, R.N.* Molecular basis for improved anthrax vaccines // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2005. – 57. – P. 1266–1292.

108. *Bielinska, A.U.* Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against Bacillus anthracis spore challenge / A.U. Bielinska, K.W. Janczak, J.J. Landers et al. // Infect. Immun. – 2007. – 75. – P. 4020–4029.

109. *Klas, S.D.* A single immunization with a dry powder anthrax vaccine protects rabbits against lethal aerosol challenge / S.D. Klas, C.R. Petrie, S.J. Warwoo et al. // Vaccine. – 2008. – 26. – P. 5494–5502.

110. *Stokes, M.G.* Oral administration of a Salmonella enterica-based vaccine expressing Bacillus anthracis protective antigen confers protection against aerosolized B. anthracis / M.G. Stokes, R.W. Titball, B.N. Neeson et al. // Infect. Immun. – 2007. – 75. – P. 1827–1834.

111. *Садовой Н.В., Кравец И.Д., Селиваненко Г.М.* Вакцина сибиреязвенная комбинированная. Патент Российской Федерации № 2115433 (08.28.1992). Россия.

112. The All-Russian State Center for Quality and Standardization of Veterinary Drugs and Feed (VGNKI) Catalog cultures of the Russian State Collection of Microorganisms Moscow; VGNKI; 2010. Available athttp://www.vgnki.ru / structure/ subdivisions/ otdelenie_biologicheskih_lekarstvennyh_sredstv_i_biotehnologii/ collection_of_microorganisms/ katalog/shtammy_bakterij_1_chast/ (accessed 30 August 2010).

113. *Feodorova, V.A.* Vaccines against bacterial biothreat pathogens Kerala/ V.A. Feodorova, V.L. Motin. – Research Signpost, 2011. – P. 235–258.

114. *Sangari, F.J.* Identification of Brucella abortus B19 vaccine strain by the detection of DNA polymorphism at the ery locus / F.J. Sangari, J. Agüero // Vaccine. – 1994. – 12(5). – P. 435–438.

115. *Кутырев, В.В.* Сравнительная генетическая характеристика вакцинного штамма Yersinia pestis EV и его вирулентных дериватов / В.В. Кутырев, Г.А. Ерошенко, Л.М. Куклева и др. // ЖМЭИ. – 2009. – Вып.3. – С. 50–56.

116. *Федорова, В.А.* Противочумные вакцины: современные достижения и дальнейшие перспективы / В.А. Федорова, В.Л. Мотин // Emerg. Microbes Infect. – 2012. – Vol. 1. – P. 36.

117. World Health Organization Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper // Wkly Epidemiol. Rec. – 2011. – 86(24). – P. 241–256.

118. *Kunze, U.* International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis Tick-borne encephalitis: New paradigms in a changing vaccination environment // Wien. Med. Wochenschr. – 2011. – 161(13–14). – P. 361–364.

119. *Pugachev, K.V.* In: New generation vaccines. 4th Ed. Levine MM, et al., editors. – New York: Informa Healthcare, 2010. – P. 557–569.

120. *Guy, B.* Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses // Vaccine. – 2010. – 28(3). – P. 632–649.

121. *Mason, P.W.* Production and characterization of vaccines based on flaviviruses defective in replication / P.W. Mason, A.V. Shustov, I. Frolov // Virology. – 2006. – 351(2). – P. 432–443.

122. *Rumyantsev, A.A.* Characterization of the RepliVax platform for replication-defective flavivirus vaccines // Vaccine. – 2011. – 29(32). – P. 5184–5194.

123. *Loew-Baselli, A.* Prevention of tick-borne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme / A. Loew-Baselli, E.M. Poellabauer, B.G. Pavlova et al. // Vaccine. – 2011. – 29. – P. 7307–7319.

124. *Wittermann, C.* Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur® Children / C. Wittermann, E. Petri, O. Zent // Vaccine. – 2009. – 27. – P. 1585–1588.

125. Федеральный Закон Российской Федерации от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

126. Федеральный Закон Российской Федерации от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

127. Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

128. Новый справочник по иммунопрофилактике / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, П.М. Федоров и др. – М.: Остоженка инвест, 1998. – 155 с.

129. Руководство по вакцинопрофилактике особо опасных инфекций / под ред. И.В. Борисевича, И.В. Дармова. – Киров: ООО «Кировская областная типография», 2011. – 152 с.

130. Календарь профилактических прививок военнослужащим Вооруженных Сил Российской Федерации на мирное время (приложение № 1) и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям военнослужащим Вооруженных Сил Российской Федерации на мирное время (приложение № 2), утвержден начальником Главного военно-медицинского управления МО РФ 13.06.2007 г. № 161/1/450.

131. Календарь профилактических прививок личному составу внутренних войск МВД России на мирное время (приложение № 1) и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям личному составу внутренних войск МВД России на мирное время (приложение № 2), утвержден начальником главного штаба внутренних войск МВД России 08.11.2007 г. № 4/25 – 10487.

132. СП 3.4.2318-08. «Санитарная охрана территории РФ (СП 3.4.2366-08 – с изменениями и дополнениями № 1 к СП 3.4.2318-08).

133. МУ 3.31889-04 Порядок проведения профилактических прививок: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004 г.

134. МУ 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами Национального календаря прививок: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002 г.

135. Новый справочник по иммунопрофилактике / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский, П.М. Федоров и др. – М.: Остоженка инвест, 1998. – 155 с.

136. *Гапочко, К.Г.* Вакцины, поствакцинальные реакции и функциональное состояние организма привитых / К.Г. Гапочко, Р.Ш. Магазов, А.П. Савельев (и др.). – Уфа: Башк. кн. изд-во, 1986. – 200 с.

137. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 августа 1999 г. №885 «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающим право гражданам на получение государственных единовременных пособий».

138. Федеральный Закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями от 27.07.2010 г. № 192-ФЗ, от 11.10.2010 г. № 313 ФЗ и от 06.12.2011 г. № 409-ФЗ.

139. МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.2002 г.

140. МУ 3.3.1.2045-06. Осложнения после проведения прививок против оспы: клинические формы, лечение, профилактика, мониторинг: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 23.01.2006 г.

141. Приказ Минздрава Российской Федерации от 29 июля 1998 г. № 230 «О повышении готовности органов и учреждений Госсанэпидслужбы России к работе в чрезвычайных ситуациях».

142. МУ 3.3.1879-04. Расследование поствакцинальных осложнений: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004 г.

143. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12. 2000 г. № 1013 «О порядке выплат государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении

у них поствакцинальных осложнений» (с изменениями от 5 сентября 2002 г.; 1 февраля 2005 г.).

144. СП 3.3.2342-08. Обеспечение безопасности иммунизации: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 04.04.2002 г.

145. СП 3.3.2.561-96 Медицинские иммунобиологические препараты. Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов: утвержден Главным государственным санитарным врачом РФ 17.09.1998 г.

146. Доклинические испытания эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов. ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» МЗ и СР России, 2010. – 39 с. – Утверждены и введены в действие приказом директора ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» МЗ и СР от 31 декабря 2010 г. – № 46-ОД.

147. Национальный стандарт РФ ГОСТ 53-434 – 2009 « Принципы надлежащей лабораторной практики». – М.: Стандартинформ, 2010. – 33 с.

148. Национальный стандарт РФ ГОСТ 52379 – 2005 «Надлежащая клиническая практика». – М.: Стандартинформ, 2006. – 33с.

149. Приказ МЗ и СР РФ от 19.06.2003 г. №267 «Правила лабораторной практики в Российской Федерации».

150. Приказ МЗ и СР РФ от 9.06. 2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в РФ».

151. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть 2. – М.: Гриф и К, 2012. – 536 с.

152. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть 2. – М.: Гриф и К, 2012. – 212 с.

153. Хельсинская декларация. Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей / Принята в Хельсинки, 1964 г.; пересмотрена в Токио, 1975 г.; Венеция, 1983 г.; Гонконг, 1989 г.

154. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации – Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта / Принята в Хельсинки, 1964 г. С изменениями – Токио, 1975 г.; Венеция, 1983 г.; Гонконг, 1989 г.; Сомерсет Вест, 1996 г.; Эдинбург, 2000 г.; Вашингтон, 2002 г.; Токио, 2004 г.; Сеул, 2008 г.).

155. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETS № 164) 4.04.1997 г.

156. Руководство по проведению добросовестных клинических исследований / ICH EWG E 6. Good Clinical Practice Guideline for Good Clinical Practice draft 9, step 2 27/04/96.

157. Руководство Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для использования у человека / ICH E 6 1996.

158. *Савельев, А.П.* Ассоциированная и комплексная иммунизация. Состояние и перспективы / А.П. Савельев, Р.Ш. Магазов, О.П. Мисников и др. – Уфа: Гилем, Башк. энцикл., 2014. – 424 с.

159. *Воробьев, А.А.* Массовые способы иммунизации / А.А. Воробьев, В.А. Лебединский. – М.: Медицина, 1977. – 256 с.

160. *Агафонов, В.И.* Комплексная и ассоциированная иммунизация массовыми методами / В.И. Агафонов, Т.И. Булатова, Г.П. Гамлешко, К.Г. Гапочко, Г.И. Кремлев, О.П. Мисников, А.З. Слободин, С.Б. Федоров. – Алма-Ата: Наука, 1983. – 164 с.

161. *Лебединский, В.А.* Ингаляционный аэрогенный метод вакцинации / В.А. Лебединский. – М.: Медицина, 1971 – 168 с.

162. Справочник по иммунопрофилактике инфекционных заболеваний в Советской Армии и военно-морском флоте на мирное время / под ред. В.С. Перепелкина, К.Г. Гапочко. – М.: Военное издательство, 1991 – 128 с.

163. *Селиванов, А.А.* Опыт пероральной иммунизации людей живой аденовирусной вакциной. Патогенез, иммунология и профилактика вирусных инфекций / А.А. Селиванов, Г.А. Гипп, М.Б. Лозановская //Труды Ин-та экспер. мед. АМН. Т. 9. Вып. 5. – Л., 1967. – С. 84–88.

164. *Воробьев, А.А.* Экспериментальное изучение энтеральной иммунизации против лихорадки Ку живой вакциной / А.А. Воробьев, В.Н. Паутов // Журн. микробиол. – 1964. – № 8. – С. 41–45.

165. *Воробьев, А.А.* Теоретические и практические аспекты, проблемы пероральной иммунизации на современном этапе / А.А. Воробьев //Журн. микробиол. – 1973. – № 3. – С. 3–15.

166. *Воробьев, А.А.* Итоги и перспективы разработки массовых способов иммунизации / А.А. Воробьев, В.А. Лебединский // Вестн. АМН СССР. – 1975. – № 4. – 45–54.

167. *Воробьев, А.А.* Новые данные по пероральной иммунизации живой чумной вакциной ЕВ / А.А. Воробьев, Е.М. Земсков, П.А. Кутырев // Журн. микробиол. – 1973. – № 10. – С. 72–76.

168. *Агафонов, В.И.* Сравнительная характеристика производительности различных методов иммунизации против чумы / В.И. Агафонов,

Е.И. Бабкин, Д.Г. Вдовин и др. // Журн. микробиол. – 1972. – № 11. – С. 106–111.

169. *Агафонов, В.И.* Сравнительная оценка средств и методов иммунизации людей против натуральной оспы / В.И. Агафонов, А.А. Воробьев, К.Г. Гапочко и др. // Журн. микробиол. – 1977. – № 6. – С. 31–34.

170. *Бектимиров, Т.А.* Сравнительное изучение безопасности вакцинального процесса при оральной и накожной противооспенной иммунизации / Т.А. Бектимиров, В.Н. Подкуйко, Л.В. Григорьева и др. // Вопр. вирусол. – 2002. – № 4. – С. 9–13.

171. *Бургасов, П.Н.* Оценка экспрессных методов массовой иммунизации людей / П.Н. Бургасов, Н.С. Гарин // Воен.-мед. журн. – 1964. – № 3. – С. 41–44.

172. *Воробьев, А.А.* Безыгольный (струйный) способ введения биопрепаратов в организм / А.А. Воробьев, И.Л. Некрасов, Л.Ф. Байдаков – М.: Медицина, 1972. – 143 с.

173. *Spiess, H.* Hepatitis ubertragung durh Hochdruckinjection (Briefe) / H. Spiess // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1975. – B. 100 – S. 2465–2466.

174. *Abb, J.* The risk of transmission of hepatitis B virus using jet inection in inoculation / J. Abb, F. Deinhardt, J. Eisenburg // Infect. Dis. – 1981. – Vol. № 2. – P. 179.

175. *Гигаури, В.С.* Причины возможных осложнений при безыгольных инъекциях и их профилактика / В.С. Гигаури, В.А. Никонов, А.В. Коротеев // Воен.-мед. журн. – 1978. – № 3. – С. 40–42.

176. *Гигаури, В.С.* Безыгольные инъекции / В.С. Гигаури, Б.В. Смоляров. – М.: Медицина, 1972. – 102 с.

177. Наставление по иммунопрофилактике инфекционных болезней в Вооруженных силах Российской Федерации. Утверждено начальником ГВМУ МО РФ. – М.: Военное издательство, 2002. – 64 с.

178. *Александров, Н.И.* Активная специфическая профилактика инфекционных заболеваний и пути ее усовершенствования / Н.И. Александров, Н.Е. Гефен. – М.: Военное издательство МО, 1962. – 392 с.

179. *Мисников, О.П.* Микробные аэрозоли и ингаляционные технологии в медицине / О.П. Мисников, А.Ж. Василенко, Р.Ш. Магазов, А.П. Савельев, А.В. Степанов, А.И. Шевченко. – Уфа: АН РБ, Гилем, 2011. – 496 с.

180. *Огарков, В.И.* Аэрогенная инфекция / В.И. Огарков, К.Г. Гапочко. – М.: Медицина, 1975. – 246 с.

181. *Мисников, О.П.* Оптимизация методов дозирования аэрозолей при вакцинопрофилактике и моделировании аэрогенных инфекций / О.П. Мис-

ников, А.И. Шевченко, А.Ж. Василенко, А.В. Степанов // Диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний. Биотехнология. Ветеринария: материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию образования Научно-исследовательского института микробиологии МО РФ (30.11–01.12.1998). – М., 1998. – С. 170–171.

182. *Спурный, К.* Аэрозоли / К. Спурный, Ч. Йех, Б. Седлачек, О. Шторх. – М., 1964. – 320 с.

183. *Грин, Х.* Аэрозоли – пыли, дымы и туманы / Х. Грин, В. Лейн. – Л., 1972. – 427 с.

184. *Гапочко, К.Г.* Средства и методы изучения микробных аэрозолей / К.Г. Гапочко, О.П. Мисников, К.К. Раевский. – Л.: Медицина, 1985. –176 с.

185. *Bazin, H.* Reponses immunologiques voie orale / H. Bazin, C. Andre, I.F. Heremans // J. Immunol. (Inst. Pasteur). – 1973. – V.124. – P. 253–272.

186. *Агафонов, В.И.* Экспериментальное обоснование возможности аэрозольной иммунизации живой туляремийной вакциной / В.И. Агафонов, К.Г. Гапочко, И. Либих, О.П. Мисников, М. Эрихлеб, И. Вотруба, Ф. Фалтус, Ф. Мацела // Журн. микробиол. – 1978. – № 9. – С. 33.

БАШКОРТОСТАН ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ · БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Глава 5

ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РАННЕЕ ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТРОПОНОЗОВ И ЗООНОЗОВ

Помимо иммунопрофилактики в системе мер по противоэпидемической защите людей от инфекционных заболеваний важная роль отводится экстренной профилактике (ЭП).

Экстренная профилактика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания у лиц, подвергшихся риску заражения в эпидемических очагах или очагах бактериального заражения. Она проводится немедленно по установлению факта или риска заражения по результатам проведенного эпидемиологического обследования. В отличие от иммунопрофилактики экстренная профилактика обеспечивает быструю защиту зараженных людей.

В качестве средств экстренной профилактики используются терапевтические препараты, способные обезвредить возбудителя болезни еще в период инкубации, а также препараты, быстро вызывающие невосприимчивость организма – до развития клинических симптомов болезни. К таким препаратам относятся антибиотики, химиопрепараты, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, бактериофаги, интерфероны, индукторы интерферона. При некоторых условиях могут быть использованы и средства, применяемые для активной иммунизации. Это в основном касается заболеваний, при которых срок развития иммунитета короче, чем инкубационный период заболевания, например, антирабическая, оспенная вакцины.

5.1. Общие положения

В настоящее время не вызывает сомнения, что патогенез инфекционных поражений представляет собой сложное взаимодействие

биопатогенов (их токсинов, ферментов, метаболитов и других факторов вирулентности) и макроорганизма, реагирующего развитием ответных защитно-компенсаторных реакций, включая клеточный и гуморальный иммунитет, характер и степень выраженности которых зависит от состояния генетической и фенотипической реактивности. Эта цепь взаимообусловленных процессов теснейшим образом связана с патогенными и вирулентными свойствами возбудителя инфекции, соотношение которых с уровнем защитных сил макроорганизма в конечном итоге определяет исход инфекционного процесса [1].

В ответ на воздействие возбудителя опасного инфекционного заболевания (ОИЗ) запускается процесс адаптации организма, направленный на ликвидацию последствий повреждения и оптимизацию функционирования основных систем жизнеобеспечения. При этом неизбежно активируется цитокиновая сеть, которая интегрирует работу иммунной, нервной и эндокринной систем, что сопровождается многократным увеличением нагрузки на их компоненты [2]. Мобилизация приспособительных возможностей организма для обеспечения адекватности ответа и ликвидации последствий воздействия повреждающего фактора сопровождается гибелью клеток и потреблением биоактивных молекул как регуляторного, так и эффекторного звеньев иммунной системы. Это, в свою очередь, требует интенсивной работы системы воспаления, а также достаточного энергетического и пластического обеспечения. Другим следствием процесса мобилизации приспособительных возможностей является неадекватная работа систем усиления иммуногенеза.

При расширенной трактовке патогенеза иммунных дисфункций, вероятно, наибольшее значение имеют гуморальные полипептидные медиаторные системы, активирующиеся путем каскадного протеолиза и обеспечивающие развитие и генерализацию воспалительной реакции, а также различные клетки, воспринимающие эти медиаторы как активационные сигналы [3]. Следовательно, ответная реакция иммунной системы на инфицирование организма потенциальными БПА характеризуется развитием системного острофазного ответа. При этом патогены, запуская особые механизмы противодействия формированию противоинфекционного иммунитета, оказывают достаточно мощное супрессивное действие на клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы, тем самым, создавая условие для собственного размножения. Учитывая сказанное, предполагаемые

к использованию медикаментозные средства защиты, помимо специфического противомикробного действия, должны в определенной степени оказывать положительное иммуноактивирующее влияние на иммунную систему с целью предотвращения или корректировки иммунодепрессивных эффектов, вызываемых возбудителями ОИЗ. Другими словами, антибактериальные препараты, которые до недавнего времени рассматривались исключительно с позиции прямого бактериостатического или бактерицидного действия на микроорганизмы, должны оказывать и определенное иммунотропное действие.

Согласно имеющимся к настоящему времени сведениям, бактерицидные и бактериостатические свойства антибактериальных препаратов существенно разнятся. Упомянутые характеристики, наиболее часто используемые в инфектологии антибактериальных средств, приведены в табл. 5.1.

Как следует из представленных данных, все без исключения антибактериальные препараты проявляют активность как в отношении антибиотикочувствительных, так и антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. При этом в той или иной степени они проявляют свою активность и в отношении возбудителей ОИЗ, в том числе – потенциальных БПА. Согласно современным взглядам, приоритет в использовании подобных средств при поражениях БПА отдается фторированным хинолонам (в таблице они представлены ломефлоксацином, пефлоксацином, ципрофлоксацином, офлоксацином, левофлоксацином), синтетическим тетрациклинам (доксициклин, терациклин) и ансамицинам (ривампицин). Подобный выбор обусловлен не только их достаточно выраженным противомикробным эффектом, но и способностью оказывать активирующее влияние на иммунную систему макроорганизма.

В частности, воздействие фторхинолонов на функции иммунокомпетентных клеток сопровождается стимуляцией функционального состояния клеток системы фагоцитоза, синтеза и секреции медиаторов межклеточного взаимодействия и цитокинов [4–11].

Антибиотики из группы тетрациклинов по-разному проявляют иммунотропное действие в эксперименте и клинических условиях. В эксперименте установлено подавление клеточного и гуморального иммунного ответа в ответ на введение доксициклина и тетрациклина. В то же время, по данным клинических наблюдений, такие результаты

Таблица 5.1

Показатели пограничных значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) и диаметра зон ингибиции для деления штаммов микроорганизмов на группы по степени чувствительности к антибиотикам и противобактериальным химиопрепаратам

Наименование антибактериального средства	Величина МПК (мкг/мл), соответствующая		Величина зоны ингибиции (мм), соответствующая		
	чувствительным штаммам	устойчивым штаммам	чувствительным штаммам	промежуточным штаммам	устойчивым штаммам
Амикацин	<16	>64	>17	15–16	<14
Ампициллин	<8	>32	>17	14–16	<13
Ампициллин / сульбактам	<8/4	>32/16	>15	12–14	<11
Бензил-пенициллин	<0,12	>4	>28	20–27	<19
Гентамицин	<4	>8	>15	13–14	<12
Доксициклин	<4	>16	>16	13–15	<12
Левомицетин	<8	>32	>18	13–17	<12
Рифампицин	<1	>4	>22	16–21	<15
Стрептомицин	<8	>16	>15	12–14	<11
Сизомицин	<4	>16	>15	13–14	<12
Тетрациклин	<4	>16	>19	15–18	<14
Цефотаксим	<8	>16	>23	15–22	<14
Цефтриаксон	<8	>16	>21	14–20	<13
Ломефлоксацин	<2	>8	>22	19–21	<18
Пефлоксацин	<2	>8	>16	16–20	<15
Ципрофлоксацин	<1	>4	>20	16–20	<15
Офлоксацин	<2	>8	>16	13–15	<12
Левофлоксацин	<1	>4	>20	16–20	<15
Сульфаниламиды	<100	>300	>17	13–16	<12

БАШКОРТОСТАН ЭНЦИКЛОПЕДИЯСЫ · БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

подтвердить не удалось, поскольку упомянутые препараты проявляли как иммуностимулирующее, так и иммунодепрессивное действие на иммунокомпетентные клетки [12, 13, 14]. Ансамицины оказывают положительное иммунотропное действие, проявляющееся стимуляцией фагоцитоза и внутриклеточной деструкции микроба-возбудителя, повышают гуморальный и клеточный иммунный ответ. Помимо этого, под влиянием ансамицинов ингибируются процессы синтеза и секреции иммунокомпетентными клетками противовоспалительных

цитокинов (интерлейкин-1, -8, -10 и фактор некроза опухолей -α), что снижает нежелательные последствия высвобождения эндотоксина (эндотоксический шок) при взаимодействии антибиотика с бактериальной клеткой [15].

Представленные данные позволяют остановиться именно на данных группах препаратов в качестве приоритетных при применении в качестве средств экстренной профилактики ряда инфекционных заболеваний и поражений потенциальными БПА. Нельзя также не учитывать и то обстоятельство, что последние стоят на табельном снабжении ВС многих зарубежных армий [16].

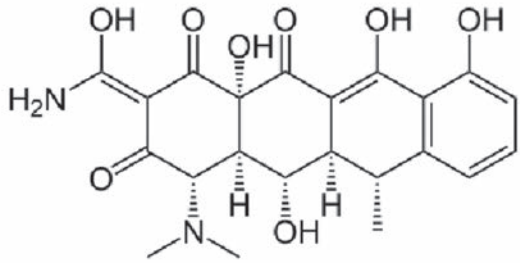
5.2. Характеристика средств экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных инфекционных заболеваний

В качестве лекарственных средств для общей и специальной ЭП рекомендуется использовать: доксициклин, ципрофлоксацин, рифампицин, пефлоксацин, спарфлоксацин, рибавирин, триазавирин.

Ниже приведена подробная характеристика лекарственных средств для экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения ОИЗ.

Доксициклин – полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка возбудителей. Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в том числе штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в том числе Streptococcus pneumoniae), Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes; анаэробных бактерий: Clostridium spp. Доксициклин активен также в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Bordetella pertussis, а также в отношении Rickettsia spp., Treponema spp., Mycoplasma spp. и Chlamydia spp. К доксициклину устойчивы Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Serratia spp., большинство штаммов Bacteroides fragilis.

Противопоказания к применению. Гиперчувствительность к доксициклину, компонентам препарата, другим тетрациклинам;



дефицит лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; порфирия; тяжелая печеночная недостаточность; лейкопения; детский возраст (до 12 лет – возможность образования нерастворимых комплексов с ионами кальция (Ca^{2+}) с отложением в костном скелете, эмали и дентине зубов); дети в возрасте после 12 лет с массой тела до 45 кг.

Побочные эффекты. Доброкачественное повышение внутричерепного давления (снижение аппетита, рвота, головная боль, отек диска зрительного нерва), токсическое действие на центральную нервную систему (головокружение или неустойчивость); анорексия; звон в ушах; нечеткость зрения, скотома и диплопия в результате повышения внутричерепного давления; тошнота, запоры или диарея, боль в животе, глоссит, дисфагия, эзофагит (в т.ч. эрозивный), гастрит, изъязвление желудка и 12-перстной кишки, псевдомембранозный колит, энтероколит (за счет пролиферации резистентных штаммов стафилококков). Аллергические реакции: макулопапулезная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, лекарственная красная волчанка, эритематозная сыпь, эксфолиативный дерматит, крапивница, анафилаксия, анафилактический шок, анафилактоидные реакции, синдром Стивенса-Джонсона; перикардит, снижение артериального давления, тахикардия, многоформная эритема; гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, эозинофилия, снижение протромбинового индекса; нарушение функции печени, повышение уровня печеночных трансаминаз, аутоиммунный гепатит, холестаз; артралгия, миалгия; повышение уровня остаточного азота мочевины. Прочие: фотосенсибилизация, суперинфекция; устойчивое изменение цвета зубной эмали, воспаление в аногенитальной

зоне. Кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит), дисбактериоз, синдром, сходный с сывороточной болезнью, токсический эпидермальный некролиз.

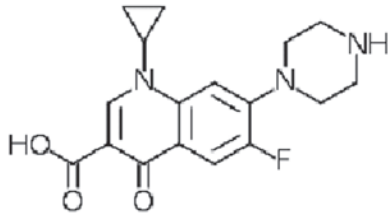
Условия хранения. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 4 года.

Форма выпуска, состав и упаковка. Капсулы 100 мг; упаковка контурная ячейковая 10, пачка картонная 1; код EAN: 4810133000978; № ЛС-000756.

Производители в России. НПО «Вектор», Тюменский химико-фармацевтический завод.

Ципрофлоксацин – лекарственное средство, антибактериальный препарат из группы фторхинолонов II поколения. Один из наиболее эффективных фторхинолонов. Противомикробное средство широкого спектра действия, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеры II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (так как влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости возбудителя ОИЗ к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы. Это делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчи-



вы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам. К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Providencia spp., Morganella morganii, Vibrio spp., Yersinia spp., Haemophilus spp., Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Aeromonas spp., Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Campylobacter jejuni, Neisseria spp., Legionella pneumophila, Brucella spp., Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Corynebacterium diphtheriae; грамположительные аэробные бактерии: Staphylococcus spp., Streptococcus spp. Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, резистентны и к ципрофлоксацину. Чувствительность Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Mycobacterium avium умеренная. К препарату резистентны: Bacteroides fragilis, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas maltophilia, Ureaplasma urealyticum, Clostridium difficile, Nocardia asteroides. Не эффективен в отношении Treponema pallidum. Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой – у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

Показания к применению. Острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз; средний отит, гайморит, фронтит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит; цистит, пиелонефрит; простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз; бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчных путей, перитонит, внутрибрюшинные абсцессы, сальмонеллез, брюшной тиф, кампилобактериоз, иерсиниоз, шигеллез, холера; инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы, флегмона; остеомиелит, септический артрит; сепсис; инфекции на фоне иммунодефицита; профилактика инфекций при хирургических вмешательствах; профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы.

Противопоказания. Гиперчувствительность, одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального

давления, сонливости), детский возраст (до 18 лет – до завершения процесса формирования скелета, кроме терапии осложнений, вызванных Pseudomonas aeruginosa у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет; профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы), беременность, период лактации.

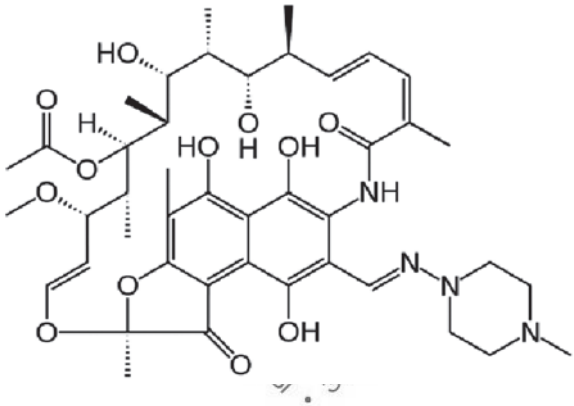
Режим дозирования индивидуальный. Внутрь – по 250–750 мг 1–2 раза/сут. Продолжительность лечения – от 7–10 дней до 4 нед. Для внутривенного введения разовая доза – 200–400 мг, кратность введения – 2 раза/сут; продолжительность лечения – 1–2 нед., при необходимости и более. Можно вводить внутривенно струйно, но более предпочтительно капельное введение в течение 30 мин. При местном применении закапывают по 1–2 капли в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 1–4 ч. После улучшения состояния интервалы между инстилляциями можно увеличить. Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 1,5 г.

Побочные эффекты. Тошнота, диарея, рвота, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, бессонница, «кошмарные» сновидения, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышенное потоотделение, повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также другие проявления психотических реакций (изредка прогрессирующих до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), мигрень, обморочные состояния, тромбоз церебральных артерий; нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха; тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение артериального давления; лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия; кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и появление маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния на коже (петехии), отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, повышенная светочувствительность, васкулит, узловая эритема, мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивен-

са–Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Форма выпуска, производители. Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг. Основные производители в России: Верофарм, Озон, Синтез. Основной производитель в Европе – Natur Produkt Europe (Нидерланды).

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, из группы рифамицина. Оказывает бактериостатическое, а в высоких концентрациях бактерицидное действие. Высоко активен в отношении Mycobacterium tuberculosis, является противотуберкулезным препаратом первого ряда.



Активен в отношении грамположительных микроорганизмов (Staphylococcus spp., в том числе и множественно устойчивых; Streptococcus spp., Bacillus anthracis), а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Действует на возбудителей Brucella spp., Legionella pneumophila, Salmonella typhi, Mycobacterium leprae, Chlamydia trachomatis. Устойчивость к рифамицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами (за исключением остальных рифампицинов) не отмечено. Механизм действия связан с подавлением ДНК-зависимой РНК-полимеразы микроорганизмов.

Противопоказания. Желтуха, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит; выраженные нарушения функции почек; беременность; грудное вскармливание; повышенная

чувствительность к рифамицинам; внутривенное введение противопоказано при легочно-сердечной недостаточности и флебите.

Побочное действие. Возможны тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, повышение уровня печеночных трансаминаз, билирубина в сыворотке крови; окрашивание мочи в оранжево-красный цвет, головная боль, нарушение координации движений, нарушение зрения; нарушение менструального цикла; лейкопения; крапивница, эозинофилия, отек Квинке, бронхоспазм, гриппоподобные симптомы, герпес. Редко – острая печеночная недостаточность; гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура (при интерминирующей или нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва). Очень редко – некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

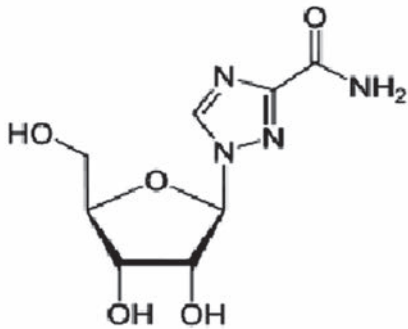
Способы введения. Принимают внутрь натощак (за 0,5–1 ч до еды) или вводят внутривенно капельно (только взрослым). Внутриваннное введение рекомендуется при остро прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых гнойно-септических процессах, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию препарата в крови и если прием препарата внутрь затруднен или плохо переносится больным.

Побочное действие. Лечение рифампицином должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением. Возможны аллергические реакции (разной степени тяжести), хотя наблюдаются они относительно редко; кроме того – диспепсические явления, дисфункция печени и поджелудочной железы. При длительном приеме препарата необходимо периодически исследовать функцию печени и проводить анализы крови (в связи с возможностью развития лейкопении).

Форма выпуска, производители. Таблетки, основные производители в России: ЗАО «Брынцалов-А», ОАО «Синтез АКО», ОАО «Фармасинтез».

Рибавирин – противовирусный препарат для лечения тяжелой инфекции респираторным синцитиальным вирусом, вирусным гепатитом С, а также других вирусных инфекций. Рибавирин активен в форме метаболита, который имеет структуру, сходную с пуриновым нуклеотидом.

Применение. Рибавирин обладает противовирусной активностью в отношении некоторых ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Рибавирин является антиметаболитом нуклеозидов и препятству-



ет репликации геномов вирусов. Показана эффективность рибавирина против вирусов гриппа и многих вирусных геморрагических лихорадок, гепатита С, респираторно синцитиальной инфекции, бешенство.

Механизм действия. Рибавирин включается в РНК вместо аденина или гуанина и образует комплементарные пары с урацилом и цитозином, что вызывает мутации в РНК-зависимой репликации вирусов. 5'-моно-, ди- и трифосфаты рибавирина являются ингибиторами РНК-зависимых РНК-полимераз вирусов. Описанные механизмы не могут объяснить действие рибавирина на ДНК-содержащие вирусы. 5'-монофосфат рибавирина ингибирует клеточную дегидрогеназу монофосфата инозина и снижает внутриклеточную концентрации GTP. Данный механизм может объяснять общую цитотоксичность лекарства, а также действие препарата на ингибирование репликации ДНК вируса.

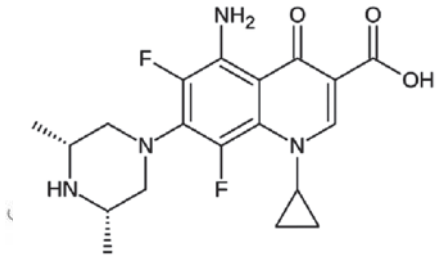
Побочные реакции. Одним из побочных эффектов является дозозависимая гемолитическая анемия, в запущенной форме вызывающая смерть пациента (в связи с чем требуется тотальный контроль показателей крови в процессе лечения). Рибавирин также является тератогеном для некоторых животных.

Способ применения и дозы. Внутрь. При гепатите С – не разжевывая и запивая водой, вместе с приемом пищи по 1–1,2 г/сут в 2 приема (утром и вечером). При массе тела до 75 кг – 1 г/сут (0,4 г утром и 0,6 г вечером); выше 75 кг – 1,2 г/сут (0,6 г утром и 0,6 г вечером). Длительность лечения Рибавирином – 24–48 нед.; при этом для ранее не лечившихся больных – не менее 24 нед., у больных

с вирусом генотипа 1–48 нед. У больных, невосприимчивых к монотерапии интерфероном альфа, а также при рецидиве – не менее 6 мес.

Форма выпуска и производители. Капсулы по 100 мг, 200 мг, 400 мг. Основные производители в России: «Вертекс», ОАО «Верофарм».

Спарфлоксацин – противомикробное средство, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу, деспирализующую участки хромосомных молекул ДНК. Является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия (прежде всего, в отношении грамотрицательной флоры, в этом плане близок к аминогликозидам).



Активность несколько снижается при кислых значениях pH. На грамположительные микроорганизмы оказывает бактерицидное действие только в период деления, на грамотрицательные организмы – и в период покоя, поскольку влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки. Предотвращает транскрипцию генетического материала бактерий, необходимого для их нормального метаболизма, что приводит к быстрому снижению способности бактерий к делению. В результате его действия не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибактериальным лекарственным средствам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

К спарфлоксацину высокочувствительны: Escherichia coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter spp., Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Proteus, Providencia, Morganella, Yersinia; Vibrio,

Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobacter, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas aeruginosa, Legionella spp., Neisseria, Moraxella, Acinetobacter spp., Brucella; Staphylococcus, Listeria, Corynebacterium, Chlamydia spp., Xanthomonas maltophilia.

Считаются чувствительными: Enterococcus faecium,Ureaplasma urealyticum, Nocardia asteroides. За некоторыми исключениями анаэробные микроорганизмы являются умеренно чувствительными (например Peptococcus, Peptostreptococcus) или устойчивыми (например Bacteroides). Не эффективен против Treponema pallidum. Резистентность к препарату развивается крайне медленно, поскольку практически не остается персистирующих микроорганизмов и у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его. Не отмечено перекрестной резистентности к другим противомикробным лекарственным средствам.

Показания. Инфекции дыхательных путей, вызванные чувствительными микроорганизмами (Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella, Staphylococcus, Escherichia coli); инфекции среднего уха, придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными возбудителями, включая Pseudomonas, или Staphylococcus; инфекции глаз, почек и мочевыводящих путей, половых органов (в т.ч. аднексит), негонорейный уретрит, простатит; инфекции брюшной полости (например, бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчных путей, перитонит), кожи и мягких тканей, костей и суставов (например остеомиелит), сепсис; инфекции на фоне иммунодефицита, например на фоне лечения иммунодепрессивными лекарственными средствами, или у больных с нейтропенией.

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, возраст до 18 лет (незавершенный процесс формирования скелета), удлиненный интервал Q–T или другие факторы, способствующие развитию аритмий (гипокалиемия, выраженная брадикардия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелая почечная недостаточность; беременность, период лактации.

Побочные эффекты. Препарат со спорным профилем безопасности. Тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в области живота, метеоризм, снижение аппетита; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор; сонливость,

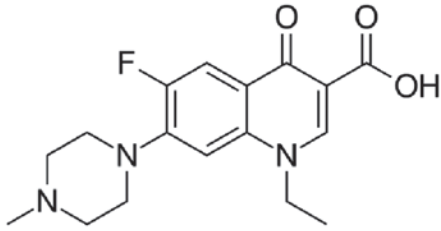
периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышенное потоотделение, повышение внутричерепного давления, «кошмарные» сновидения, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, психотические реакции, удлинение интервала Q–T, тромбоз церебральных артерий; нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (например, диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха; тахикардия; «приливы» крови к коже лица, мигрень, обморочные состояния, эозинофилия, лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения; лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия, гипопротромбинемия; повышение активности „печеночных“ трансаминаз и щелочной фосфатазы, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени); гиперкреатининемия, гипербилирубинемия; гипергликемия, гематурия; кристаллурия (прежде всего, при щелочной моче и низком диурезе); зуд, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии); узловая эритема, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); гепатит, гепатонекроз; отек лица, сосудов или гортани; одышка; артралгия, астения, миалгия, тендовагинит, фотосенсибилизация.

Режим дозирования. По активности в отношении Pseudomonas aeruginosa и других грамотрицательных бактерий уступает ципрофлоксацину. $T_{1/2}$ длиннее, чем у ципрофлоксацина, поэтому назначается 1 раз в день. Подобно ципрофлоксацину не взаимодействует с теофиллином (не подавляет активность микросомальных ферментов печени). По способности вызвать фотосенсибилизацию ближе к ломефлоксацину, чем к другим фторхинолонам. Обладает постантибиотическим эффектом: микроорганизмы не размножаются в течение 0,5–4 ч после исчезновения препарата из плазмы. Взрослым, внутрь, независимо от приема пищи (не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости). Длительность лечения зависит от характера и тяжести заболевания и вида возбудителя. Пневмония, обострение хронического бронхита, синусит: в первый день 400 мг однократно, далее по 200 мг/сут в течение 10 дней; пациентам с КК менее 50 мл/мин – в первый день 400 мг однократно, далее по 200 мг каждые 48 ч. Инфекции мочевыводящих путей: в первый день 200 мг однократно, далее по 100 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней. Острый гонорейный уретрит: 200 мг однократно. Негонококковый уретрит: в пер-

вый день 200 мг однократно, далее по 100 мг 1 раз в день в течение 6 дней. Лепра: по 200 мг 1 раз в день в течение 12 нед.

Форма выпуска, основные производители. Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. В блистере по 6 шт., 1 блистер в пачке картонной. Производитель – «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Хайдарабад, Андхра Прадеш, Индия. В России производителей нет.

Пефлоксацин – противомикробное средство из группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие, блокирует ДНК-гиразу. В отношении грамотрицательных штаммов эффективно действует как на делящиеся клетки, так и клетки в стадии покоя; в случае грамположительных штаммов – только на клетки, находящиеся в процессе деления. Обладает широким спектром действия.



Активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus spp., в т.ч. Proteus mirabilis, Enterobacter spp., Morganella morganii, Yersinia enterocolitica, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Campylobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp.; аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., (в т.ч. продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу и метициллиноустойчивые), Streptococcus spp., в т.ч. Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, внутриклеточных бактерий: Legionella spp. (в т.ч. Legionella pneumophila), Brucella spp., Chlamydia spp., а также в отношении бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы. Подавляет жизнедеятельность Mycoplasma spp. и Helicobacter. Умеренно чувствительные микроорганизмы: Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter spp., Clostridium perfringens, Pseudomonas spp.,

Chlamydia trachomatis. Устойчивые микроорганизмы: грамотрицательные анаэробы, Treponema spp., Mycobacterium tuberculosis. При заболеваниях, вызванных умеренно чувствительными микроорганизмами, требуется определение чувствительности in vitro. Угнетает микросомальное окисление в клетках печени. Эффективен при лечении бронхолегочной инфекции на фоне муковисцидоза и у пациентов со сниженным иммунитетом.

Показания. Лечение инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта (в т.ч. сальмонеллез, брюшной тиф), инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей (холецистит, холангит, эмпиема желчного пузыря), инфекции органов малого таза (в т.ч. аднексит и простатит); костей, суставов, кожи и мягких тканей, инфекции нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (среднего уха и придаточных пазух носа, глотки и гортани), инфекции глаз; интраабдоминальные абсцессы, перитонит; сепсис, эндокардит, менингоэнцефалит, остеомиелит, гонорея, хламидиоз, эпидидимит, мягкий шанкр; хирургические и внутрибольничные инфекции, профилактика хирургической инфекции.

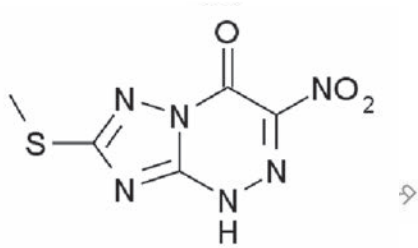
Противопоказания. Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолитическая анемия), беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

Режим дозирования. Внутрь, натощак, дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов. При неосложненных инфекциях – по 0,4 г 2 раза в день, средняя суточная доза – 0,8 г в 2 приема. Таблетки глотают не разжевывая и запивают большим количеством воды. Внутривенно капельно (при инфекционном эндокардите, сепсисе, при инфекциях тяжелого течения), первая доза – 0,8 г; затем – по 0,4 г каждые 12 ч. Инфузию проводят в течение 1 ч; содержимое ампулы растворяют в 250 мл 5%-ного раствора декстрозы. Курс лечения – 1–2 нед. (не более 4 нед.). У больных с нарушением функции печени требуется коррекция режима дозирования: при незначительных нарушениях препарат назначают в дозе 0,4 г/сут; при более выраженных нарушениях – каждые 36 ч; при тяжелой патологии печени интервал между введениями удлиняется до 2 сут. Курс лечения – не более 30 сут. Пациентам с нарушениями функции почек разовая доза должна составлять 50% от средней дозы при кратности

назначения 2 раза в сут или полную разовую дозу вводят 1 раз в сут. Лицам пожилого возраста дозу препарата уменьшают примерно на 1/3.

Форма выпуска, основные производители. Выпускается в таблетках, в виде раствора. Раствор упакован в бутылки по 100 мл, таблетки – в блистеры. В каждой картонной пачке находится инструкция от производителя, 1 бутылка из темного стекла или 1–2 блистера с таблетками по 10 штук. Основной производитель в России: ОАО «Красфарма».

Триазавирин – российский противовирусный препарат прямого действия семейства азолоазинов. По заявлениям разработчиков, эффективное средство против 15 видов гриппа, включая вирус A/H1N1 (свиного гриппа) и H5N1 (птичьего гриппа) на любой стадии болезни.



Является синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов (гуанина).

Фармакологическое действие. Активное вещество препарата Триазавирин – синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием. Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-содержащих вирусов. Основным механизмом действия препарата Триазавирин является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не определены).

Режим дозирования. Триазавирин применяется внутрь независимо от приема пищи. Прием препарата необходимо начинать не позднее 2-го дня от начала заболевания (появления клинической симптоматики) по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в сут (суточная доза –

750 мг) в течение 5 сут. При необходимости лечение может быть продолжено до 7 сут.

Форма выпуска и основной производитель. Капсулы по 250 мг в блистере, по 10 капсул в 1 блистере. Основной производитель в России: ОАО «Завод Медсинтез».

5.3. Порядок проведения экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных инфекционных заболеваний

Экстренная профилактика проводится:

1. При угрозе заражения:
– в эпидемическом очаге;
– в эндемичных районах;
– при прибытии в природный очаг чумы, туляремии и др.;
– в районах биологического заражения (согласно примененному биологическому средству);
– в эпидемических очагах после совершения биологических террористических актов (согласно примененному биологическому средству);
– при угрозе заноса особо опасной инфекции (чума, холера, натуральная оспа).

2. Для профилактики заболевания при состоявшемся факте заражения при:
– укусе дикими животными;
– присасывании иксодовых клещей;
– пребывании в районе биологического заражения без средств индивидуальной защиты;
– контаминации ран почвой.

В условиях внезапного применения БПА необходимо в кратчайшие сроки организовать защиту и населения от их патологического действия. Решить данную задачу путем использования средств вакцинопрофилактики не представляется возможным, поскольку формирование напряженного иммунитета после их применения, как известно, происходит не ранее чем через 7–14 сут после введения упомянутых средств в организм. Поэтому, как нам представляется,

в этих условиях необходимо использовать средства ЭП. Учитывая природную неоднородность потенциальных БПА, а именно наличие среди них возбудителей бактериальной, риккетсиозной, вирусной природы, а также токсинов микробного и растительного происхождения, в подобных условиях необходимо использовать лекарственные средства с максимально широким спектром биологической активности в отношении агентов, относящихся к каждой из вышеперечисленных групп. Вместе с тем следует подчеркнуть, что подобный подход справедлив только по отношению к потенциальным БПА и агентам биотерроризма бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы.

В отношении инфекционных заболеваний вообще и поражений БПА бактериальной и риккетсиозной природы в частности наиболее эффективными средствами ЭП являются антибиотики и препараты химиосинтетические. Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что среди апробированных антибактериальных препаратов наиболее широким спектром биологической активности в отношении потенциальных БПА бактериальной и риккетсиозной природы обладают доксициклин (синтетический антибиотик тетрациклинового ряда), а также производные 4-хинолон-3 карбоновой кислоты (фторхинолоны – пефлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др.) и макролиды (азитромицин). При этом приоритет отдается фторхинолонам в виду их высокой активности в отношении возбудителей с плазмидной полирезистентностью. Это связано с особым механизмом бактерицидного действия фторхинолонов, которые, являясь ингибиторами фермента пиразы, подавляют синтез микробной дезоксирибонуклеиновой кислоты в стадии репликации. Помимо антибактериального действия, препаратам данной группы присущи иммуномодулирующие свойства, что обусловлено их влиянием на активность фагоцитов, синтез иммуноглобулинов, цитокинов и других компонентов иммунитета [17–19]. Эти данные позволяют рассчитывать на сохранение определенного уровня защитного действия указанных фторхинолонов при профилактике и лечении поражений БПА бактериальной и риккетсиозной природы даже на фоне иммунологической недостаточности.

В ходе проведенных исследований показано, что ципрофлоксацин и пефлоксацин являются эффективными средствами ЭП чумы (белые мыши и обезьяны – павианы гамадрилы при подкожном

и ингаляционном заражении), сибирской язвы (белые мыши при подкожном заражении), туляремии (белые мыши, кролики и обезьяны павианы гамадрилы при подкожном и ингаляционном заражении), сапа (золотистые хомячки и обезьяны павианы гамадрилы при подкожном и ингаляционном заражении), мелиоидоза (золотистые хомячки при подкожном заражении) и сыпного тифа (белые мыши при интраназальном заражении и морские свинки при внутрибрюшинном и интратрахеальном заражении). Приоритет упомянутым препаратам как средствам ЭП отдельных ОИЗ, но и при поражениях БПА бактериальной и риккетсиозной природы отдают и зарубежные специалисты в области биологической защиты [20]. Определенным достоинством препаратов является и то, что они производятся в таблетированной форме, что позволяет их использовать в массовом масштабе. Вышеизложенное свидетельствует о том, что использование антибактериальных препаратов фторхинолонового и тетрациклинового ряда не только при эпидемических вспышках отдельных ОИЗ, но и при несанкционированном применении потенциальных БПА может рассматриваться в качестве общей ЭП, когда еще не установлена этиологическая природа поражения.

Если же бактериальная или риккетсиозная природа биологического поражения установлена посредством лабораторных исследований или индикационных мероприятий, то в этом случае следует прибегать к использованию антибактериальных препаратов со специфической активностью. Так, например, в настоящее время не вызывает сомнения факт, что инфекции, вызванные Brucella у человека относятся к типичным инфекциям, терапия которых требует использования комбинации антибактериальных средств. Но при этом нельзя не учитывать, что успех от терапии наступает не столь быстро, поскольку внутриклеточная локализация возбудителя существенно снижает доступ и эффективность антибиотика по отношению к микробу. Лечение может быть длительным и ассоциироваться с нежелательными эффектами. В связи с этим, как правило, рекомендуется использование комбинации препаратов в течение не менее 30 дней.

В последнее время все большее внимание уделяется поиску новых терапевтических подходов к лечению бруцеллеза у человека. Они преимущественно основаны на понимании молекулярных механизмов, которые опосредуют взаимодействие между Brucella и клетками макроорганизма. Например, активно ведут поиск и разработку

антивирулентных соединений, которые воздействуют на вирулентные функции микроба, тем самым предотвращая или существенно ослабевая их поражающую активность. Одно из достижений в данном направлении – поиск и синтез молекул, которые не повреждая основных функций клеток-мишеней будут избирательно блокировать процессы, формирующие антибиотикорезистентность [21]. В плане идентификации новых компонентов, которые ингибируют вирулентность Brucella, был проведен скрининг малых молекул в качестве инактивирующих компонентов функции Vir B8 центрального компонента бактериального T4SS обеспечивающего вирулентность и патогенность возбудителей бруцеллеза, а также позволяющих отличать их от других растительных и животных патогенов [22]. Исследования позволили идентифицировать некоторые потенциальные и специфические ингибиторы T4SS функции. Проявления и фазы бруцеллеза могут быть острыми, подострыми, хроническими, возвратными, активными или неактивными. Несмотря на клинические проявления, которые в своем большинстве являются неспецифическими, лабораторное подтверждение заболевания чрезвычайно важно. Brucella является грамотрицательной факультативной внутриклеточной бактерией, лишенной капсулы, флагеллина, эндоспор или нативных плазмид. Исследования, направленные на поиски эффективных средств и методов защиты от бруцеллеза проводятся на различных экспериментальных моделях, включая мышей, морских свинок, нечеловекообразных и человекообразных приматов, а также с привлечением людей. Важность Т-хелперов 1 типа в ответе против Brucella подтверждается многочисленными исследованиями, в частности ролью $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток [23]. Естественные киллеры играют важную роль в иммунном ответе к бруцеллам, однако их роль являлась минимальной в исследованиях на мышиной модели. Исследования по пассивному переносу показали, что антитела к ЛПС (О-полисахариду) могут обладать более выраженным протективным эффектом, чем Т-хелперы 2 типа. В то же время роль гуморального иммуннитета в защите от бруцеллеза окончательно не установлена. К тому же эффективные бруцеллезные вакцины опровергают роль анти-ЛПС антител в протективном иммунитете. Цитокины играют ключевую роль в защите от бруцеллеза, опосредуя естественный и адаптивный иммунные ответы. ИЛ-12 продуцируется В-клетками и макрофагами, что ведет к Th1 ответу и индукции выработки

интерферона-γ, которым активируются макрофаги. Активность интерферона-γ максимизируется фактором некроза опухолей-α, который продуцируется макрофагами и естественными киллерными клетками. Исследованиями также показано, что IL-1-зависимая индукция колониестимулирующего фактора увеличивает инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами селезенки. Этот феномен может быть объяснен ролью IL-6, продуцируемого Т-клетками. Спленоциты инфицированных хозяев экспрессируют высокие уровни mРНК для ИЛ-2, интерферона-γ и ИЛ-10, и пониженные уровни mРНК для ИЛ-4, совместимые с Th1 ответом. Повышение уровня IL-10, наблюдаемое после инфекции, может свидетельствовать о способности Brucella избегать воздействия иммунной системы вследствие воздействия на протективный Th1 ответ. Интересно, что клеточный и гуморальный иммунные ответы против одних и тех же видов Brucella существенно варьирует в зависимости от чувствительного хозяина. Этот аспект иммунобиологии Brucella представляется весьма важным в плане выявления корреляционных зависимостей иммунной защиты в конкретной модельной биологической системе. Резистентность бруцелл к другим компонентам неспецифической иммунологической резистентности (комплемент, опсонины, фагоцитирующие клетки, естественные лимфоциты, цитокины и другие барьерные компоненты) в большинстве случаев не ясна и характеризуется пассивной резистентностью к внутриклеточным механизмам киллинга микроорганизма.

Общеизвестно, что острая лихорадка Q протекает либо со слабо выраженной клинической симптоматикой, либо асимптоматично у инфицированных в течение 2 нед., что не требует серьезной терапии [24]. Однако применение антибиотиков в данных условиях оправдано в плане предупреждения прогрессирования заболевания в хроническую форму. В таких случаях рекомендуется применение доксициклина в дозе 100 мг два раза в день в течение 14 сут [25]. При хроническом эндокардите, связанном с лихорадкой Ку, пациенты получают комбинацию доксициклина (100 мг два раза в день) и гидроксихлорохина (по 200 мг три раза в день) на протяжении 18 мес. [26]. Фторхинолоны могут также быть использованы у пациентов, обладающих толерантностью к хлорохину. Длительный курс терапии котримоксазоном (320 мг триметоприма и 1600 мг сульфаметоксазола в течение 35 дней) рекомендуется беременным женщинам с целью снижения риска возникновения плацентитов [27].

В плане специальной экстренной профилактики чумы CDC рекомендует применять гентамицин в диапазоне доз от 3 до 7,5 мг/кг/сут внутримышечно или внутривенно каждые 8 ч. Наиболее эффективным антибиотиком для лечения чумы, в том числе легочной формы заболевания, является стрептомицин в дозе 30 мг/кг/сут до 2 г/сут каждые 12 ч (внутримышечно). Альтернативными антибиотиками для специфической терапии чумы являются: хлорамфеникол 50 мг/кг/сут перорально или внутривенно каждые 6 ч в течение 10 дней (вне зависимости от бубонной или легочной форм чумы); тетрациклин 15 мг/кг перорально до 25–50 мг/кг/сут в течение 10 сут; ципрофлоксацин 400 мг и доксициклин 200 мг/сут перорально каждые 12 ч или 24 ч [28]. В целях вторичной профилактики чумы рекомендуется использовать доксициклин в дозе 100 мг (детям старше 8 лет: 2,5 мг/кг до 100 мг) два раза в день или ципрофлоксацин в дозе 300 мг внутривенно два раза в день в течение 9 сут, затем по 500 мг (детям: 15 мг/кг до 500 мг перорально) в течение дополнительных 6 дней два раза в день. Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения также рекомендуют применять по 1–2 г тетрациклина (перорально) каждые 6–12 ч или 1,6 г/сут сульфаметоксазола, или триметоприма (перорально) с 12-часовым интервалом [29].

Во всем мире рекомендуется в плане экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения сибирской язвы использовать ципрофлоксацин, доксициклин или амоксициллин. Длительность их приема составляет 60 сут.

Вместе с тем антибиотикотерапия сибиреязвенной инфекции не лишена недостатков, ключевыми из которых являются следующие: пролонгированная терапия не подходит беременным женщинам и детям [30]. Помимо этого, антибактериальные препараты не обладают способностью ингибировать сибиреязвенный токсин, чем не способствуют предотвращению его токсического действия на организм. Наконец, имеются также публикации, свидетельствующие о том, что антибактериальные средства могут быть неэффективными против антибиотикорезистентных штаммов B. anthracis.

Экстренная профилактика ботулизма в основном заключается в использовании соответствующих анатоксинов, а также применении поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия включает использование средств механической вентиляции легких и внутривенное введение дезинтоксикационных средств, причем длительность

этих мероприятий колеблется от 2–6 дней до нескольких недель [31]. Эффективность анатоксинотерапии наиболее отчетливо проявляется при их применении у пациентов в течение первых 24 ч контактирования с ботулотоксинами [31]. Нейтрализующие антитела предупреждают развитие клинических проявлений интоксикации ботулотоксинами и тем самым минимизирует негативные проявления поражения. В настоящее время за рубежом имеются 2 официнальных препарата, предназначенных для использования в качестве средства экстренной профилактики поражений ботулотоксинами среди гражданского населения: 1) бивалентный ботулинический лошадиный антитоксин (BoNT/A и BoNT/B); 2) человеческий противоботулинический иммуноглобулин [Baby-BIG; California Department of Health Services (CDHS)], предназначенный для применения среди подростков и детей [31].

Baby-BIG представляет собой продукт пулированной плазмы крови, полученной от подростков и молодых людей, иммунизированных противоботулиническими анатоксинами, вслед за которой у них развивались высокие титры нейтрализующих антител против ботулотоксинов типов А и В. В отличие от антитоксинов, предназначенных для использования у взрослых, Baby-BIG не обладает риском развития после его применения анафилактических состояний или состояний гиперчувствительности к лошадиным антигенам. Помимо этого, разработан и проходит стадию изучения препарат на основе человеческого иммуноглобулина против ботулотоксина серогруппы Е, а также гетерологичный анатоксин против ботулотоксина Е и гетерологичный тривалентный антитоксин против ботулотоксинов типов А, В, Е, хотя последний нельзя признать эффективным, поскольку имеются проблемы с иммуногенностью компонента Е. В настоящее время за рубежом разработаны и исследуются 2 гетерологичных полианатоксина, позволяющих сформировать невосприимчивость организма ко всем 7 серотипам ботулотоксинов: 1) лошадиный гептавалентный ботулинический полианатоксин (известный как HE-BAT); 2) лошадиный гептавалентный ботулинический полианатоксин $F(ab')_2$. Исследования показали, что оба гептавалентных полианатоксина обладают способностью защищать in vivo (мышей и приматов) от воздействия всех 7 серотипов ботулотоксина и in vitro нейтрализовать все 7 серотипов ботулотоксина.

Как известно, в настоящее время средства экстренной профилактики поражений вирусной природы можно условно разделить на 3 группы:

1. Химиопрепараты, широко применяемые в медицинской практике для профилактики и лечения опасных вирусных инфекций: ацикловир (зовиракс), фоскарнет, ганцикловир, видарабин при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях; ремантадин и его аналоги при гриппе; рибамидил, виразол, рибавирин при респираторно-синтициальной инфекции; азидотимидин против ретровирусов и др. [32–34].

2. Индукторы интерферона (ридостин, камедон, циклоферон, неовир и др.), которые уже нашли свое место в профилактике и терапии герпеса, гепатита, рассеянного склероза [35].

3. Препараты, ранее использовавшиеся в других областях медицины и у которых выявлена биологическая активность в отношении возбудителей вирусных инфекций – дибазол, никотинамид [36, 37].

До настоящего времени сохраняется интерес к нуклеотидным и нуклеозидным аналогам, которые являются ингибиторами различных этапов биосинтеза нуклеиновых кислот. Противовирусное действие этих веществ связано, по-видимому, с наличием в их структуре гидроксильных групп, способных подвергаться фосфорилированию в организме. Важно, что фосфорилирование более интенсивно протекает в вирусинфицированной клетке, чем в незараженной. Образующиеся при этом трифосфаты селективно ингибируют вирускодирующие ДНК-полимеразы, чем и обусловлен антивирусный эффект этих препаратов. Типичными представителями этого класса соединений являются ацикловир, широко используемый для лечения герпетических заболеваний, и рибавирин, получивший широкое распространение при РС-инфекциях. Не ослабевает интерес к использованию нуклеозидов и в отношении желтой лихорадки, поскольку существующие противовирусные средства с иным механизмом действия оказываются недостаточно эффективными [38]. В частности, перспективным в этом плане может оказаться препарат BCX4430, представляющий собой новый аналог аденозиновых нуклеозидов. В ходе проведенных экспериментальных исследований на сирийских золотистых хомяках было отмечено значительное увеличение выживаемости после применения BCX4430 в дозе 4 мг/кг массы тела внутрибрюшинно два раза в сутки. Лечение с BCX4430 в дозе

12,5 мг/кг/сут путем применения препарата внутрибрюшинно два раза в сутки в течение 7 сут обеспечивало выживаемость грызунов, а также приводило к значительному улучшению клинических признаков заболевания желтой лихорадкой, включая снижение массы тела, уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови и виремии. У неинфицированных хомяков, BCX4430 в дозе 200 мг/кг/сут, примененный внутрибрюшинно два раза в сутки в течение 7 сут оказался хорошо переносимым и не вызывал смертности или потерю веса, что предполагает наличие у препарата потенциально высокого терапевтического индекса. Одноразовое применение BCX4430 в дозе 12 мг/кг/сут внутрибрюшинно оставалось эффективным в течение 4 сут. Кроме того, BCX4430 в дозе 200 мг/кг/сут, примененный два раза в сутки на протяжении 7 сут обеспечивал эффективную терапию желтой лихорадки даже через 4 сут после заражения. К этому времени регистрировался пик титра вируса в сыворотке крови и печени. Терапия BCX4430 не препятствовала протективному антительному ответу.

На протяжении последних лет терапия ВИЧ-инфекции осуществляется с помощью официнальных лекарственных средств – модифицированных нуклеозидов зидовудина, диданозина, зальцитабина, ставудина и ламивудина. Все эти препараты после превращения в трифосфорные производные ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ. Однако в 1990-е гг. опубликованы результаты исследований по созданию анти-ВИЧ лекарств второго поколения, ингибирующих протеазы ВИЧ, 3 из которых (индинавир, сакцинавир и ритонавир) находят практическое применение в виде монопрепаратов или в сочетании с нуклеозидами.

Одним из путей повышения резистентности организма к вирусным инфекциям является стимуляция всех звеньев цепи иммунитета с помощью интерферона или его индукторов. Исследования последних лет, проведенные на экспериментальных животных и больных, подтвердили тот факт, что индукторы интерферона являются эффективными средствами профилактики и раннего лечения вирусных инфекций. Разрешены для медицинской практики отечественные препараты ридостин, циклоферон, неовир, анадин и др.

Перспективным подходом к созданию новых регуляторов резистентности организма с широким спектром действия может оказаться использование ингибиторов биологических процессов,

которые гиперактивируются под влиянием повреждающих факторов и играют в дальнейшем ведущую роль в возникновении различных патологических состояний. К их числу следует отнести, в частности, АДФ-рибозилирование. Эти процессы активируются также в клетках, подвергшихся вирусной трансформации, что, по-видимому, связано с интеграцией вируса в геном хозяина. Кроме того, АДФ-рибозилирование, вероятно, является одним из механизмов подавления вирусом функции ДНК-аз и РНК-аз, участвующих в защите клеток от чужеродных нуклеиновых кислот. В настоящее время наиболее эффективными и специфическими ингибиторами АДФ-рибозилирования считают амиды ароматических карбоновых кислот, прежде всего бензамид, 3-аминобензамид и ряд их производных и аналогов.

В настоящее время исследования по поиску эффективных противовирусных средств продолжаются с высокой степенью интенсивности. Так, специалистами Molecular Biology Group, Biotechnology Section, Defence Research and Development Canada – Suffield, Ralston, Alberta, Canada производится поиск эффективных средств путем оценки препаратов на основе нуклеиновых кислот с иммуномодулирующими свойствами (двуспиральные РНК, CpG олигонуклеотиды) [39]. Показана эффективность таких препаратов в экспериментах на моделях птичьего гриппа А и свиного гриппа. Специалистами The Department of Biological Chemistry, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel осуществляется поиск эффективных противовирусных препаратов на основе пептидных структур в отношении СПИДа [40, 41]. При этом один из таких пептидов T-20/DP178/enfuvirtide в настоящее время проходит испытания в ранге доклинических исследований. Помимо этого, в плане поиска эффективных препаратов в отношении СПИДа рассматриваются соединения пептидной природы, обладающие связывающей способностью с интегразой одноименного вируса, вызывая тем самым изменения в его ферментативных системах и приводя к апоптотическим последствиям для биоагента [42]. Весьма перспективным направлением исследований в плане поиска эффективных противовирусных препаратов является их разработка на основе моноклональных антител к соответствующему биоагенту или его отдельным структурам, способных его инактивировать. В частности, специалистами Defence Science and Technology Laboratory, Porton Down, Salisbury, Wiltshire

SP4 0JQ, UK в таком аспекте проведены исследования по разработке препарата на основе моноклональных антител к ВЭЛ [43]. Army Medical Research and Material Command; Fort Detrick, MD USA; Unité de biotechnologie des anticorps et des toxines; Département de Microbiologie; Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA-CRSSA); La Tronche Cedex, France к настоящему времени разработаны опытные образцы препаратов на основе моноклональных антител к вирусу натуральной оспы, возбудителям вирусных геморрагических лихорадок [44].

Достаточно интенсивно в плане совершенствования медикаментозной профилактики и терапии вирусных инфекций проводятся исследования по разработке схем комбинированного применения противовирусных препаратов. В частности, приоритет отдается комбинациям противовирусных химиопрепаратов с препаратами РНК или их рекомбинантными аналогами. Так, специалисты Unité de virologie, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, 24 avenue des Maquis du Grésivaudan, La Tronche, France разрабатывают вариант комплексного применения препарата на основе РНК с рибавирином для экстренной профилактики экспериментальной конго-крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) [45]. В качестве модели использован вирус Hazara, поскольку по серологическим и филогенетическим свойствам близок вирусу ККГЛ. Наировирусы характеризуются стандартным РНК геномом (содержит сегменты L, M и S), которые кодируют РНК-полимеразу, Gn-Gc гликопротеин и нуклеопротеин (НП) соответственно. Перспективной в плане защиты от буньявирусных инфекций представляется комбинация рибавирина и препаратов на основе синтетической РНК. В ходе исследований показано, что препарат на основе синтетической РНК способствуют снижению синтеза НП наировируса. На основе полученных результатов было высказано положение о том, что препараты РНК в комбинации с рибавирином могут представить весьма эффективный комплекс средств экстренной профилактики буньявирусных инфекций. В определенной степени это подтверждают результаты несколько более ранних исследований, выполненных специалистами Defence Research & Development Canada – Suffield, Station Main, Medicine Hat, AB, Canada, которые показали в случае неизвестности этиологического воздействия вирусной природы использовать препараты, способные усилить неспецифический

иммунный ответ [46]. При этом помимо собственно противовирусных средств целесообразно использовать препараты на основе двуспиральных РНК (например, полиИ:полиС) или олигонуклеотиды, содержащие немитилированные деоцитидил-деоксигуанозиловые остатки.

В настоящее время в вирусологической практике все чаще начали встречаться сообщения относительно развития у возбудителей вирусных инфекций резистентности к действию противовирусных препаратов, в частности, относящимся к классу адамантов. Данное обстоятельство побуждает проведение исследований, направленных на нивелирование этого нежелательного состояния. Изучение специалистами Department of Biological Chemistry, The Alexander Silberman Institute of Life Sciences, The Hebrew University of Jerusalem, Edmund J. Safra Campus, Jerusalem 91904, Israel механизмов развития резистентности вирусов гриппа к адамантанам, показало, что препараты преимущественно воздействуют на М2 каналы вируса, в результате чего блокируется его репликация и, как следствие, патологические эффекты на уровне органов и систем макроорганизма [47–49]. Подобные эффекты могут нарушаться вследствие изменения электростатического потенциала вирусных клеток, приводящего к нарушению доступа адамантанов к точкам воздействия на вирус. Чаще всего этому способствуют мутации вируса под влиянием естественных и искусственных факторов. Данное обстоятельство является весьма значимым в плане продолжения исследований в плане поиска эффективных противовирусных препаратов.

Одними из наиболее перспективных противовирусных средств могут оказаться производные азолоазинов. Первым синтезированным противовирусным препаратом, принадлежащим к ряду азоловых соединений, являлся β-тиосемикарбазон. Позднее было установлено, что в ряду азоловых соединений наиболее высокую эффективность и избирательность действия проявляют аномальные нуклеозиды и их предшественники – гетероциклические аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований. На основе пуриновых оснований создано целое поколение противовирусных препаратов против герпеса, цитомегаловирусной инфекции, болезни Эпштейна–Барр (Ацикловир, Ганцикловир, Фамвир). Вышеперечисленные препараты из числа ациклонуклеозидов обладают узким спектром

противовирусной активности. К примитивным аналогам пуриновых оснований относится Рибавирин – препарат, полученный на основе замещенных триазинов. Рибавирин является препаратом широкого спектра действия и активен в отношении таких вирусных инфекций как гепатит С, лихорадка Ласса, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Класс соединений на основе азолоазинов представляет особый интерес и обладает значительными перспективами в связи с возможностью осуществления конструирования аналогов природных соединений – пуринов, с самой различной направленностью действия: от ингибиторов вирусной полимеразы до молекул, действующих на компоненты сигнальных систем, вовлеченных в процессы вирусной репродукции. Так, создано оригинальное семейство противовирусных соединений в ряду азоло-1, 2, 4-триазинов (азолоаннелированные 1, 2, 4-триазины с мостиковым атомом азота) – соединений, являющихся изостерами (структурными аналогами) пуриновых оснований. К изостерам пуринов, в частности гуанина, относятся разработанные соединения – 7-амино-1, 2, 4-триазоло[5,1-c]-1, 2, 4-триазины, 7-аминотетразоло[5,1-b]-1, 2, 4-триазины, а также 1, 2, 4-триазоло[5,1-c]-1, 2, 4-триазин-7(4H)-оны и тетразоло[5,1-b]-1,2,4-триазин-7(1H)-оны.

Одним из наиболее известных в этой связи препаратов является триазотрин (УПИ-2), представляющий собой натриевую соль 2-метил-тио-6-нитро-4, 7-дигидро-7-оксо-1, 2, 4-триазоло [5,1-C]-1, 2, 4-триозина [50]. В результате экспериментальных исследований установлено, что препарат способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, а противовирусной активностью обладает как сам УПИ-2, так и продукты его метаболизма [35, 36]. При изучении УПИ-2 была обнаружена его эффективность в отношении некоторых альфавирусов. Так, на модели западного энцефалита лошадей (заражающая доза вируса составляла 10 $ЛД_{50}$) УПИ-2 обеспечивал защиту 85% животных при однократном применении в дозе 50 мг/кг и 60% при 5 кратном введении (курсовая доза 250 мг/кг) [51, 52, 53]. Не менее эффективным УПИ-2 оказался при его оценке на модели венесуэльского энцефаломиелита лошадей (заражающая доза вируса составляла 20 $ЛД_{50}$). При этом введение УПИ-2 в дозе 100 мг/кг обеспечивало защиту 55% инфицированных животных. Противовирусная активность УПИ-2 установлена и в отношении бунья-

вирусных инфекций, в частности, на экспериментальных моделях калифорнийского энцефалита (штамм Таймыр), конго-крымской геморрагической лихорадки и ЛДР (штамм Энтеббе) [52]. В последнем случае при однократном подкожном введении в дозе 100 мг/кг за 24 ч до заражения УПИ-2 защищал 65 % инфицированных животных, в то время как при пероральном применении защитный эффект препарата составил 50%. Не менее перспективным препаратом следует считать еще одно производное класса азолоазинов – препарат Триазавирин. Триазавирин представляет собой натриевую соль 2-метилтио-6-нитро-1, 2, 4-триазоло[5,1-с]-1, 2, 4-триазин-7-она, дигидрата.

Известно, что механизм действия различных препаратов аналогов нуклеозидов основан на конкуренции с «нормальными» нуклеотидами за встраивание в вирусную РНК (ДНК). Встраивание аномальных нуклеотидов в новообразованную комплементарную цепь приводит к обрыву роста цепи и непосредственной остановке репликации вируса или к возникновению множественных мутаций, в сумме являющихся летальными. Механизм действия препаратов аналогов нуклеозидов также зависит от проявления ими уникальных свойств. Так, например, показано, что характеризующиеся более сложным строением и наличием дополнительных функциональных заместителей представители азоло-1, 2, 4-триазинов обладают широким спектром противовирусного действия и мишеней. При низкой токсичности препарат обладает высоким уровнем противовирусной активности и широким спектром действия. Показано, что Триазавирин проявляет ингибирующие действие на репродукцию вируса, подавляя перемещение вирусного РНП из ядра в цитоплазму [54, 55]. Индуцируемый вирусом апоптоз и стимулированная вирусом пролиферация клеток также подавляются Триазавирином. В ходе экспериментальных исследований установлено, что препарату свойственно воздействие на достаточно большой перечень клеток-мишеней. Противовирусное действие препарата Триазавирин опосредовано не только его антиметаболическим действием, но и действием на процессы генерирования активных форм кислорода, а также сигнальных клеточных систем. Ключевая роль сигнальных систем клеток как в основном процессе репродукции вируса гриппа, так и в развитии осложнений подтверждена многочисленными

исследованиями. Потенциальной мишенью препарата являются различные компоненты сигнальных систем, включающих ГМФ-зависимые белки (например, G-белки). Показано, что Триазавирин обладает высоким сродством к сайтам связывания цГМФ. Помимо этого, было высказано предположение, что Триазавирин обладает способностью к подавлению репродукции, за счет предотвращения участия клеточного белка Hsp90 в процессе контроля самосборки вирусной РНК-зависимой РНКполимеразы. Противовирусная активность Триазавирина показана в исследованиях in vitro и in vivo.

Суммируя вышеприведенные исследования можно заключить, что экстренная профилактика инфекционных заболеваний, в том числе зоонозной природы, в настоящее время базируется как на уже разработанных и широко применяемых в клинической практике лекарственных средствах (табл. 5.1–5.3), так и на современных их разработках, включающих создание химиопрепаратов и препаратов биологической природы.

Существующие в настоящее время в нашей стране и за рубежом подходы к экстренной профилактике зоонозов практически идентичны. Более того, используемый при этом перечень лекарственных средств применительно к зоонозам бактериальной и риккетсиозной природы полностью идентичен, в то время как применительно к зоонозам вирусной природы российский подход более обширный, в то время как за рубежом в основном ориентируются на использование только Рибавирина.

Также полной идентичностью характеризуется экстренная профилактика поражений биотоксинами, в частности, ботулотоксинами. Нельзя также не отметить, что используемые в настоящее время лекарственные средства для экстренной профилактики зоонозов, помимо специфического действия на конкретный патоген, оказывают общебиологическое действие на организм, в частности, опосредуемое через стимуляцию системы иммунитета. При этом более выраженными эффектами в данном направлении обладают фторхинолоны и индукторы эндогенного интерферона, что, по-видимому, неслучайно позволяет по праву считать препараты данных фармакологических групп в качестве наиболее эффективных в плане экстренной профилактики.

Вместе с тем исследования по поиску более эффективных препаратов в данной области противоэпидемической защиты

Таблица 5.1

Схемы применения лекарственных средств для экстренной профилактики зоонозов бактериальной и риккетсиозной природы

Лекарственное средство	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в течение суток	Суточная доза, г	Продолжительность курса, сутки	Средняя доза на курс, г
Чума						
Доксициклин	Внутрь	0,1	2	0,2	7–10	1,4 -2,0
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	0,8	7	5,6
Рифампицин	Внутрь	0,3	2	0,6	7	4,2
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	1,0	7	7,0
Ломефлоксацин	Внутрь	0,4	1	0,4	7	2,8
Ампициллин	Внутрь	1,0	3	3,0	7	21,0
Сибирская язва						
Доксициклин	Внутрь	0,1	2	0,2	5	1,0
Рифампицин	Внутрь	0,3	2	0,6	5	3,0
Ампициллин	Внутрь	1,0	3	3,0	5	15,0
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	1,0	5	5,0
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	0,8	5	4,0
Ломефлоксацин	Внутрь	0,4	1	0,4	5	2,0
Туляремия						
Амикацин	В/мышечно	0,75	2	1,5	10	15,0
Гентамицин	В/мышечно	0,08	3	0,24	10	2,4
Стрептомицин	Внутрь	0,5	2	1,0	10	10,0
Бруцеллез						
Рифампицин	Внутрь	0,3	3	0,9	15	13,5
Пефлоксацин	Внутрь	0,4	2	0,8	10	8,0
Офлоксацин	Внутрь	0,2	2	0,4	10	4,0
Доксициклин	Внутрь	0,1	2	0,2	10	2,0
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,75	2	1,5	10	15,0
Лихорадка Ку						
Ципрофлоксацин	Внутрь	0,5	2	1,0	5	5,0
Ципрофлоксацин (при коксиеллезе)	Внутрь	0,5	2	1,0	10	10,0

БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

Таблица 5.2

Схемы применения лекарственных средств для экстренной профилактики зоонозов вирусной природы

Лекарственное средство	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в течение суток	Суточная доза, г	Продолжительность курса, сутки	Средняя доза на курс, г
Клещевой энцефалит						
Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита	В/мышечно	3,0 мл	1	3,0 мл	1 (в первые 4 сут после укуса)	3,0 мл
		6,0 мл	1	6,0 мл	3	18,0 мл
Реаферон	В/мышечно	$30{,}10^6$ МЕ	1	$30{,}10^6$ МЕ	10	$30{,}10^7$ МЕ
Циклоферон	Внутрь	0,25 г	1	0,25 г	10	2,5 г
Желтая лихорадка						
Рибавирин	Внутрь	0,15–0,20 г	1	0,15–0,20 г	через 2–3 ч после заражения в течение 6 сут	0,9–1,2 г

БАШКОРТОСТАН ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ • БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

постоянно продолжаются. Основная причина этого – появление биопатогенов с измененными свойствами, в том числе резистентными к действию традиционных препаратов, отсутствие ко многим инфекциям эффективных средств активной иммунопрофилактики, сопряженность развития той или иной инфекции с изменениями в сторону дефицита в иммунной системе макроорганизма под воздействием экологически неблагоприятных факторов окружающей среды. Учитывая перечисленные обстоятельства поиск более эффективных средств экстренной профилактики наиболее интенсивно развивается в плане создания препаратов на основе моноклональных антител, то есть экстренной специфической направленности. При этом за рубежом уже определенная часть этих препаратов достаточно активно апробируется в практических условиях.

Таблица 5.3

Схемы применения лекарственных средств для экстренной профилактики интоксикаций ботулиническими токсинами

Лекарственное средство	Способ применения	Разовая доза, г	Кратность применения в течение суток	Суточная доза, г	Продолжительность курса, сутки	Средняя доза на курс, г
Ботулизм неизвестного типа						
Лечебно-профилактическая противоботулиническая сыворотка, поливалентная А, В, Е	Внутримышечно	10 000 МЕ А, 5 000 МЕ В, 10 000 МЕ Е	1	–	1	10 000 МЕ А, 5 000 МЕ В, 10 000 МЕ Е
Ботулизм известного типа						
Лечебно-профилактическая противоботулиническая сыворотка, монолвалентная, гомологичного типа	Внутримышечно	10 000 МЕ А или 5 000 МЕ В или 10 000 МЕ Е	1	–	1	10 000 МЕ А или 5 000 МЕ В или 10 000 МЕ Е

БАШКОРТ ЭНЦИКЛОПЕДИЯҺЫ • БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

5.4. Перспективные направления создания средств экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных инфекционных заболеваний

В настоящее время развитие перспективных средств в основном идет в трех направлениях:

1) расширение спектра применения традиционных средств экстренной профилактики или повышение их эффективности путем комбинированного применения с иммунотропными препаратами;

2) разработка препаратов на основе специфических моноклональных антител к факторам вирулентности биопатогенов;

3) поиск нетрадиционных средств защиты.

В рамках первого направления в основном проводятся исследования по совершенствованию схем экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения. В частности, разрабатываются схемы комбинированного применения цефалоспоринов с F I антигеном чумного микроба [56]. Было показано, что применение высокоиммуногенного (ED_{50} 12,6 мкг/мышь) F I антигена (100 мкг/мышь) у мышей через 5 ч после их заражения 1000 $ЛД_{50}$ Yersinia pestis (штамм 231) приводило к 99% выживаемости инфицированных животных и на 2–5 дней удлиняло их среднюю продолжительность жизни, что было аналогично феномену, регистрируемому при иммунизации живой чумной вакциной аналогичных животных. В экспериментах на мышах, которым вводили высокоэффективный антибиотик цефтриаксон, также достигалась 100% защита, когда его применяли профилактически в течение 5 дней, начиная спустя 5 ч после заражения Y. pestis 231 (1000 $ЛД_{50}$) в дозе, эквивалентной ежедневной дозе для человека. Однако развития противочумного иммунитета у выживших мышей не происходило: иммунный индекс (ИИ) составил 1,5×10. Использование цефтриаксона по аналогичной схеме совместно с однократной иммунизацией F I антигена в дозе 100 мкг/мышь приводило не только к 100% выживаемости животных, но также к развитию противочумного иммунитета (ИИ=$2,2\times10^{5}$). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования субъединичных вакцин новой генерации на основе F I антигена в комбинации с антибактериальными препаратами одновременно для специфической и экстренной профилактики.

Не менее перспективным может оказаться разработка схем экстренной профилактики на основе комбинированного применения антибактериальных средств и цитокиновых препаратов, в частности, в отношении туляремийной инфекции [57]. В ходе этих исследований оценивалась эффективность интраназального комбинированного применения гентамицина и ИЛ-12 у мышей, инфицированных аэрогенно Francisella tularensis. Интраназальное применение только ИЛ-12 увеличивало клиренс микроорганизмов без влияния на летальность животных при их заражении летальными дозами Francisella tularensis subsp. novicida. В то же время интраназальное применение гентамицина и IL-12 терапевтически спустя 8 и 24 ч после заражения значительно увеличивало выживаемость инфицированных мышей (70 и 100%) в отношении легочной инфекции на фоне аналогичного

показателя при применении только гентамицина (17%) или только ИЛ-12 (0%). Полученные данные свидетельствуют, что ИЛ-12 может быть потенциальным адъювантом для химиотерапии в плане увеличения ее эффективности в отношении легочной формы туляремийной инфекции.

В отношении вирусных инфекций показана перспективность повышения эффективности традиционных противовирусных средств (например, рибавирина) путем их применения совместно с различными адъювантами. Например, показана перспективность комбинированного применения рибавирина и препаратов на основе малых интерферирующих РНКаз [58]. Было охарактеризовано два наиболее эффективных препарата на основе малых интерферирующих РНКаз, способных существенно снижать синтез нуклеопротеинов вируса в процессе развития инфекционного процесса. Причем эффект препаратов регистрировался при их применении как до, так и после заражения. Перспективность применения рибавирина в комбинации с иммуномодуляторами обсуждается в условиях эксперимента на моделях геморрагических лихорадок различной этиологии [59].

В рамках второго направления исследований достаточно интенсивно разрабатываются препараты на основе специфических иммуноглобулинов, нормальных иммуноглобулинов, гуманизированных антител, моноклональных антител и др. Если в нашей стране исследования подобного рода находятся в начальной стадии, охватывая в основном пассивную иммунопрофилактику интоксикаций биотоксинами, то за рубежом данное направление достаточно активно развивается, охватывая как пассивную иммунопрофилактику интоксикаций биотоксинами, так и инфекций бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы [60]. Подобный подход не случаен, поскольку антитела против инфекционных агентов, но не против токсинов, рассматриваются в качестве мощных антибактериальных и противовирусных средств. Их значимость особенно возрастает вследствие неуклонно развивающейся в природе либо вследствии искусственной генной модификации резистентности биопатогенов к воздействию специфических химиотерапевтических средств, а также ИЛП. Проблема еще и в том, что разработка современных противоинфекционных химиопрепаратов заметно отстает от скорости формирования противомикробной резистентности. Достаточно сказать, что, например, только пять новых антибиотиков одобрены Food and Drug

Administration (FDA) за период 2003–2007 гг., и еще два – за период 2008–2011 гг. [61, 62]. В связи с этим использование ранее полученных ПАТ, рекомбинантных антител, сформировавших новый класс терапевтических молекул или средств пассивной иммунопрофилактики, можно получить целый ряд новых противоинфекционных молекул, которые в современных условиях могут быть очень востребованы [63, 64].

Анализ доступных информационных материалов свидетельствует, что наиболее интенсивные исследования в рамках разработки средств пассивной иммунопрофилактики зоонозов осуществляется в области биопатогенов, составляющих наибольшую опасность для человека в случае их несанкционированного применения. К их числу отнесены Bacillus anthracis, Yersinia pestis, ботулинические токсины, Francisella tularensis и вирусы геморрагической лихорадки.

Перспективы разработки антительных препаратов в отношении сибирской язвы. К настоящему времени в данном направлении определены 5 кандидатов (4 препарата на основе rAbs и один препарат на основе pAb, обладающих сродством к протективному антигену сибиреязвенного микроба), рассматриваемых в качестве потенциально эффективных средств защиты от сибирской язвы. На основе упомянутых антител разработаны образцы потенциальных ИЛП:

– Anthrax Immune Globulin intravenous (AIGIV) – представляет собой pAb, полученные из плазмы здоровых доноров, вакцинированных вакциной BioThrax®; данные по эффективности не опубликованы, препарат защищен патентом;

– Raxibacumab разработан Human Genome Services (Rockville, MD), прошел все стадии исследований и представлен на регистрацию в FDA [65]. Представляет собой человеческие IgG1. Профилактически применяли из расчета 10 или 20 мг/кг подкожно за 2 сут до или конкурентно в дозе 40 мг/кг внутривенно у кроликов (n=12/группе), которых заражали аэрозольно споровой культурой возбудителя (штамм Ames) в дозе 100 $ЛД_{50}$, вследствие чего удалось получить выживаемость на уровне 83 и 100% соответственно. Препарат в дозе 40 мг/кг, примененный профилактически подкожно за 2 сут до аэрозольного заражения обезьян (n=10) в дозе 100 $ЛД_{50}$ возбудителя (штамм Ames), обеспечивал 90% защиту инфицированных животных. Терапия также повышала устойчивость кроликов

и обезьян к аэрозольному заражению возбудителем (штамм Ames) в дозе 200 $ЛД_{50}$.;

– MAb-1303 или MDX-1303, разработаны PharmAthene, Inc., (Annapolis, MD), в настоящее время проходят клинические исследования, представляют собой человеческие антиі-ПА IgG1, выделенные от трансгенных мышей [66]. Терапевтическая эффективность оценивалась на кроликах и обезьянах, инфицированных аэрозолем споровой культуры возбудителя (штамм Ames) в дозе 200 $ЛД_{50}$. На кроличьей модели (n=10) препарат применяли внутривенно дважды в дозе 1 мг/кг через 1 ч и на 3 сут после заражения, что обеспечивало защиту 90% животных. Позднее применение препарата в дозе 10 мг/кг дважды через 24 ч и 120 ч после заражения обеспечивало защиту 89% (n=9) инфицированных кроликов. Лечение обезьян (n=6) показало полную защиту после однократного внутримышечного введения 1 мг/кг, который назначали через 1 ч после заражения;

– ETI-204, содержит химерные IgG, получаемые Elusys Therapeutics, Inc. (Pine Brook, NJ). Однократная 10 мг (~4 мг/кг) доза, примененная профилактически внутривенно у кроликов (n=8) за 30–45 мин до аэрозольного заражения 163 или 286 LD_{50} возбудителем (штамм Ames), обеспечивала 100 и 88% защиту соответственно. Терапевтическая активность оценивалась на кроликах (n=10), инфицированных аэрозольно спорами возбудителя (штамм Ames) в дозе 172 LD_{50}, которым антитела вводили однократно внутривенно в дозе 10 мг спустя 24 ч или 36 ч после заражения, что обеспечивало выживаемость 80% или 50% инфицированных животных соответственно [67]. Согласно приведенным данным, разрабатываемые в настоящее время антительные препараты в отношении сибирской язвы, в основном предупреждают патологические эффекты протективного антигена упомянутого микроба. Однако подобные исследования имеют место и в отношении летального фактора упомянутого микроба [68, 69]. Показана их нейтрализующая активность in vitro и протективная активность на животных.

Перспективы разработки антительных препаратов в отношении чумы. В рамках данного направления исследования в основном осуществляются по поиску эффективных подходов к разработке специфических антительных препаратов в качестве средств пассивной специфической иммунопрофилактики чумы. В частности, определенная эффективность в отношении Y. pestis показана при использовании мышиных антиі-LcrV, моноклональных антител [70]. Мышам (n=10)

давали mAb 7,3 (35 мкг) внутрибрюшинно за 4 ч до аэрозольного заражения 88 LD_{50} возбудителя (штамм GB), в результате чего была получена 100% защита. Когда эти же антитела применяли через 24 ч после заражения, выживаемость снижалась до 80% (n=10). Аэрозольное применение 77,5 мкг mAb 7,3 совместно с эквивалентным количеством анти-F1 мышиных антител (mAb F1-04-A-G1) через 2 ч после заражения обеспечивало выживаемость 82% животных, однако при меньшей аэрозольной заражающей дозе – 27 LD50 [71]. Аналогичные результаты были получены при интраназальном применении мышиных моноклональных антител BA5 против LcrV [72]. Нельзя не отметить, что подкожное введение упомянутого препарата давало практически аналогичные результаты. Препараты на основе комплекса rAbs m252 (анти-F1)+m253+m254 (анти-LcrV), обладали способностью защищать in vivo мышей от бубонной формы чумы [73]. В ходе проведенных экспериментальных исследований показано, что мыши (n=6), зараженные подкожно 25–40 LD_{50} (вирулентный штамм CO92), оказались полностью защищенными при внутрибрюшинном введении препарата на основе m252 (500 мкг/мышь) через 48 ч после заражения. Однако более ранеее, чем 48 ч, применение препарата оказалось менее эффективным, выживаемость снижалась до 33%. Синергидный эффект наблюдали, когда препарат m252 вводили внутрибрюшинно с m253 и m254 (500 мкг каждого) за 24 ч до заражения, выживаемость составила 83% в сравнении 33% от применения одного m252. Комбинация m253 и m254 не приводили к ослаблению защитного эффекта.

Перспективы разработки антительных препаратов в отношении туляремии. Основным источником получения моноклональных антител в отношении туляремии являются иммунизированные живой вакциной особи. Моноклональные антитела MAb 12, относящиеся в основном к IgG2a, были получены после иммунизации вакциной LVS и затем их специфическая активность тестировалась на моделях вакцины и вирулентного штамма SchuS4. Препарат применяли 3-кратно в разовой дозе 50 мкг за 1 сут, одновременно и через 1 сут после заражения животных, что обеспечивало полную защиту мышей (n=4) против внутрикожного заражения вакцинным штаммом в дозе 7×10^7 КОЕ. Когда же аналогичная схема применения препарата была использована, но его вводили спустя 1, 3 и 5 сут после заражения, выживаемость снижалась до 50%. На модели туляремии, вызванной вирулентным штаммом Schu24, эффективность препара-

та отсутствовала [74]. Мышиные анти-ЛПС IgG2a, mAb 3 антитела были тестированы на предмет формирования защиты от интраназального заражения F. tularensis [75]. Была установлена защита на уровне 100% после интраназального применения препарата в дозе 50 мкг одномоментно с заражением (n=5) или после внутрибрюшинного применения mAb 3 (в дозе 200 мкг) спустя 1 ч после заражения (n=5). Вместе с тем нельзя не признать, что получаемые препараты пока способны давать высокий уровень защиты только в отношении инфекции, воспроизводимой с использованием вакцинного штамма туляремийного микроба, но в отношении вирулентных штаммов возбудителя туляремии они пока остаются слабо эффективными. Возможно, такой подход применительно к данному микроорганизму не вполне корректен, поскольку между вирулентными штаммами могут иметься различия в плане проявления вирулентности, то есть разные механизмы поражающего действия [76].

Перспективы разработки антительных препаратов в отношении желтой лихорадки. Несмотря на доступность эффективной вакцины заболеваемость и смертность от желтой лихорадки, особенно в регионах Южной и Центральной Америки и Африки, остается значительной. В качестве средства экстренной профилактики в настоящее время предлагаются помимо рибавирина препараты на основе хуманизированных моноклональных антител. В ходе исследований было показано, что хуманизированные моноклональные антитела 2C9-cIgG обеспечивали профилактическую и терапевтическую защиту от гибели мышей линии AG129 (дефицитных по выработке интерферона), инфицированных вакцинным штаммом вирусом YF 17D-204. Помимо этого, эффективность препарата оценивалась и на заражении животных вирулентным штаммом вируса желтой лихорадки. В качестве биологической модели использовали иммунокомпрометированных золотистых хомяков [77]. Внутрибрюшинное введение одной дозы антител 2C9-cIgG за 24 ч до заражения вирулентным штаммом возбудителя приводило к значительному повышению выживаемости инфицированных животных, которым препарат вводили в диапазоне доз от 380 мкг до 38 мкг в сравнении с контрольными особями. Высокие дозы препарата значительно улучшали общее состояние животных, а также снижали в сыворотке крови уровень аланинаминотрансферазы, а также уменьшали титр вируса в сыворотке крови и печени. Профилактическое применение 2C9-cIgG

за 24 ч до заражения вирусом предупреждало развитие процесса образования вируснейтрализующих антител у хомяков. Однократное внутрибрюшинное введение препарата в дозе 380 мкг спустя 72 ч после заражения возбудителем также приводило к значительному повышению выживаемости инфицированных хомяков. Препарат рассматривается в качестве перспективного средства экстренной иммунопрофилактики желтой лихорадки.

Наряду с разработкой препаратов на основе моноклональных антител, все более часто для проведения экстренной профилактики инфекций используются нетрадиционные подходы. Например, хорошо известно, что в состав отечного и летального токсинов сибиреязвенного микроба входит протективный антиген (ПА), который связывается соответствующим рецептором и опосредует летальное действие возбудителя. Комбинированное применение вакцины и антибиотиков может быть эффективным в плане деструкции вегетативных клеток возбудителя, но может оказаться неэффективным для деструкции эндоспор. В связи с этим в настоящее время осуществлен поиск так называемых малых молекул, способных оказывать ингибирующее влияние на рецепторный аппарат клеток в отношении токсинов сибиреязвенного микроба, то есть их блокировать и тем самым препятствовать поражающему действию токсина. С использованием 3D формата была сконструирована структура Anthrax Toxin Receptor 1 (ATR1) на основе кристаллической структуры Anthrax Toxin Receptor 2 (ATR2) человека. Молекулярные аналоги 6-тиогуанозина (6-TG) показали себя как эффективные ингибиторы ATR1. Показано, что три остатка в связывающем пакете ATR1 (Phe162, Asp160, and Phe22) достаточно активно блокируются 2-(2-bromo-6-chloro-4H-purin-9(5H)-yl)- 5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-3,4-diol (C(11)H(13)N(3)O(5)). Причем основным блокирующим эффектом обладает C(11)H(13)N(3)O(5). Высказано предположение относительно того, что C(11)H(13)N(3)O(5) может оказаться с эффективным ингибитором ATR1 [78]. Подтверждением правильности выше описанного подхода являются исследования, посвященные оценке эффективности малых молекул в отношении ботулотоксина типа А [79]. Показано, что антитела могут нейтрализовать только внеклеточно, но не внутриклеточно находящийся ботулотоксин типа А. Напротив, малые молекулярные ингибиторы эндопептидазы ботулотоксина А являются своеобразными антагонистами с внеклеточным

или внутриклеточным токсином. Некоторые из таких молекул показали эффективность в защите клеток от ботулотоксина А, имеется информация, что малые молекулы могут значительно защищать приматов против ботуло А. Одна такая молекула имеет период полураспада 6,5 ч и практически лишена токсичности. Введение препаратов на основе малых молекул из расчета 2 мг/кг защищало 100% и 70% мышей с интоксикацией ботулотоксином А и в 5 раз увеличивало величину $ЛД_{50}$ токсина. Напротив, 40% и 0% выживало в контрольных группах. В ходе исследований были испытаны малые молекулы под шифрами H3H, F3H и F3A.

Таким образом, экстренная профилактика инфекционных заболеваний занимает важное место в системе противоэпидемической защиты людей. Она может применяться с целью предупреждения развития заболевания или немедленно после установления факта или риска заражения.

В качестве средств экстренной профилактики используются лекарственные препараты широкого терапевтического и иммуногенного действия: антибиотики, химиопрепараты, иммуноглобулины, интерфероны, иммунные сыворотки и бактериофаги.

В настоящее время ведутся интенсивные научные исследования, направленные на поиск эффективных средств экстренной профилактики инфекционных заболеваний.

Литература

1. *Ron, L.D.* Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents / L.D. Ron [et al.] // Ibid. – 2002. – Vol. 8. – № 2. – P. 16–22.

2. *Sullivan, N.J.* Immune protection of nonhuman primates against Ebola virus with single low-dose adenovirus vectors encoding modified GPs / N.J. Sullivan // PLoSMed. – 2006. – Vol. 3. – P. 177–184.

3. *Lu, H.* Slow-onset inhibition of the FabIenoyl reductase from Francisella tularensis: residence time and in vivo activity / H. Lu // ACSChem. Biol. – 2009. – Vol. 4. – № 3. – P. 221–231.

4. *Никитин, А.В.* Влияние современной химиотерапии препаратов на активности фагоцитов и реакции иммунитета // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41. – № 7/8. – С. 49–56.

5. *Аруимович, Н.Г.* Влияние пефлоксацина на иммунный ответ / Н.Г. Аруимович // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46. – № 4. – С. 11–12.

6. *Никитин, А.В.* Противомикробные препараты как иммуномодуляторы биологической реактивности организма //Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46. – № 2. – С. 33–36.

7. *Никитин, А.В.* Принципы оптимизации активности антибактериальных препаратов путем комбинированного применения с иммуномодуляторами микробного происхождения: автореф. … д-ра мед. наук. – М., 1993. – 52 с.

8. *Shalit, J.* Immunomodulatory effects of modification in comparison to ciprofloxacin and J-CSF in a murine model of cyclophosphamid-induced leukopenia / Shalit J. Haematol J. – 2001. – Vol. 66. – Suppl. 5. – P. 287–296.

9. *Kletter, Y.* Enhanced repopulation of murine hematopoetic organs in sublethally irradiated mice after treatment with ciprofloxacin // Blood. – 1991. – Vol. 78. – P. 1685–1691.

10. *Philpott-Haward, J.N.* Randomized multicultural study of ciprofloxacin versus gentamicin and azlomicin in the treatment of febrilneutropenic patients // Antimicrob. Chemother. – 1990. – Vol. 26. – Suppl. 7. – P. 89–99.

11. *Krakaner, T.* Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – Vol. 47. – Suppl. 11. – P. 3630–3633.

12. *Chaowagul, W.* Open-label randomized trial of oral trimetoprim-sulfamethoxazole, doxycycline and chloramphenicol compared with trimetoprim-sulfamethoxazole and doxycycline for maintenance therapy of melioidosis // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2005. – Vol. 49. – № 10. – P. 4020–4025.

13. *Никитин, А.В.* Методические подходы к изучению действия антибиотиков на иммунную систему // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т. 35. – № 8. – С. 45–48.

14. *Аруимович, Н.Г.* Антибиотики или регуляторы иммунитета / Н.Г. Аруимович, Н.И. Настоящая // Гематол. и трансфузиол. – 1992. – № 11–12. – С. 40–42.

15. *Morikawa, K.* Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro // Antimicrob. Agents Chemother. – 1996. – Vol. 40. – Supple. 6. – P. 1366–1370.

16. Usamriid's Medical Management of Biological Casualties Handbook: Sixth Edition April 2005 U.S. Army Medical research Institute of infectious diseases. – Fortdetrick frederick, Maryland, 2005. – 187 p.

17. *Никитин, А.В.* Влияние современных химиотерапевтических препаратов на активности фагоцитов и реакции иммунитета / А.В. Никитин,

П.С. Навашин, Т.В. Смолкин // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41. – № 7/8. – С. 49–56.

18. *Аруимович, Н.Г.* Влияние пефлоксацина на иммунный ответ / Н.Г. Аруимович, Н.И. Настоящая, П.С. Навашин // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46. – № 4. – С. 11–12.

19. *Чарушин, В.Н.* Фторхинолоны: синтез и применение / В.Н. Чарушин, Э.В. Носова, Г.Г. Липунова и др. – М.: Физматлит, 2014. – 320 с.

20. *Dire D.J.* CBRNE-Biological Warfare Agents / D.J. Dire, E. Hooker, J. Van De Voort et al. // Emerging Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 12. – № 1. – P. 1–37.

21. *Hubalek, Z.* Brucellosis of common vole (Microtus arvalis) / Z. Hubalek, H.C. Scholz, I. Sedlacek // Vector Brone Zoonotic Dis. – 2007. – 7. – P. 679–687.

22. *Pappas, G.* The new gobal map of human Brucellosis / G. Pappas, P. Papadimitriou, N. Akritidis // Lancet Infect Dis. – 2006. – Vol. 6. – P. 91–99.

23. *Thavaselvam, D.* Cloning and expression of immunoreactive Brucella melitensis 28 kDa outer membrane protein (Omp28) gene and evaluation of its potential for clinical diagnosis of brucellosis / D. Thavaselvam, A. Kumar, S. Tiwari // J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 421–428.

24. *Kovácová, E.* Q fever – still a query and underestimated infectious disease / E. Kovácová, J. Kazár // Acta Virol. – 2002. – Vol. 46. – P. 193–210.

25. *Casadevall, A.* A reappraisal of humoral immunity based on mechanisms of antibody-mediated protection against intracellular pathogens / A. Casadevall, L.A. Pirofski // Adv Immunol. – 2006. – Vol. 91. – P. 1–44.

26. *Madariaga, M.G.* Q fever: a biological weapon in your backyard / M.G. Madariaga, K. Rezai, G.M. Trenholme et al. // Lancet Infect Dis. – 2003. – Vol. 3. – P. 709–721.

27. *Lührmann, A.* Coxiella bumetii inhibits activation of host cell apoptosis through a mechanism that involves preventing cytochrome c release from mitochondria / A. Lührmann, C.R. Roy // Infect. Immun. – 2007 – Vol. 75. – P. 5282–5289.

28. *Margolis, D.A.* Case report: septicemic plague in a community hospital in California / D.A. Margolis, J. Burns, S.L. Reed et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 78. – P. 868–871.

29. *Li, B.* Interaction between Yersinia pestis and the host immune system / B. Li, R.Yang // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76. – P. 1804–1827.

30. *Scorpio, A.* Treatment of experimental anthrax with recombinant capsule depolymerase / A. Scorpio, S.A. Tobery, W.J. Ribot. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Vol. 52. – P. 1014–1020.

31. *Dembek, Z.F.* Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities / Z.F. Dembek,

L.A. Smith, J.M. Rusnak. // Disaster Med. Public Health Prep. – 2007. – V. 1. – P. 122–134.

32. *Ершов, Ф.И.* Химиопрепараты против наиболее распространенных вирусных инфекций / Ф.И. Ершов, Н.П. Чижов // Materia Medica. – 1996. – № 2. – С. 15–27;

33. *Shigeta, Sh.* Antiviral activities of ribavirin 5-ethynyl-1-B-D-ribofuranosilimidazole -4-carboxamide, and 3-(R)-6-C-methylneplanocin A ageinst several ortho- and paromyxoviruses / Shigeta Sh, M. Shuichi, B. Masanori et al. // Antimicrob. Agents and Chemother. – 1992. – Vol. 36. – P. 435–439.

34. *Shafer, R.W.* Combination therapy with zidovudine and didanosine selects for AZT resistant HIV-1 strains laching a ddl resistance mutation / R.W. Shafer, M.V. Kozal, M.A.Winters et al. // Clin. Infec. Dis. – 1993. – Vol. 17. – № 3. – P. 560–563.

35. *Тазулахова, Э.Б.* Иммунологически перспективные индукторы интерферона // Materia Medica. – 1996. – № 2. – С. 45–52.

36. *Красильников, И.И.* Противовирусная активность некоторых ингибиторов АДФ-рибозилирования при экспериментальных альфа- и буньявирусных инфекциях / И.И. Красильников, Е.В. Левшина, Р.И. Белова // Вопр. вирусологии. – 1994. – № 2. – С. 85–87.

37. *Анберова, С.И.* Действие парааминобензойной кислоты и ее комбинации с ацикловиром на герпетическую инфекцию / С.И. Анберова, Н.А. Леонтьева, О.Г. Строева и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т. 40. – С. 25–29.

38. *Julander, J.G.* BCX4430, a novel nucleoside analog, effectively treats yellow fever in a Hamster model / J.G. Julander, S. Bantia, B.R. Taubenheim et al. // Antimicrob Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – P. 6607–6614.

39. *Wong, J.P.* Broad-spectrum and virus-specific nucleic acid-based antivirals against influenza // Front Biosci (Schol Ed). – 2010. – Vol. 2. – P. 791–800.

40. *Ashkenazi, A.* Multifaceted action of Fuzeon as virus-cell membrane fusion inhibitor // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1808. – № 10. – P. 2352–2358;

41. *Levin, A.* Strategies to inhibit viral protein nuclear import: HIV-1 as a target / A. Levin, A. Loyter, M. Bukrinsky // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1813. – № 9. – P. 1646–1653.

42. *Levin, A.* Peptides that bind the HIV-1 integrase and modulate its enzymatic activity--kinetic studies and mode of action // FEBS. J. – 2011. – Vol. 278. – № 2. – P. 316–330.

43. *Goodchild, S.A.* A humanised murine monoclonal antibody with broad serogroup specificity protects mice from challenge with Venezuelan equine encephalitis virus // Antiviral. Res. – 2011. – Vol. 90. – № 1. – P. 1–8.

44. *Froude, J.W.* Antibodies for biodefense / J.W. Fround, B. Stiles, T. Pelat // MAbs. – 2011. – Vol. 3. – № 6. – P. 3–16.

45. *Flusin, O.* Inhibition of Hazara nairovirus replication by small interfering RNAs and their combination with ribavirin // Virol. J. – 2011. – Vol. 8. – P. 249.

46. *Christopher, M.E.* Broad-spectrum drugs against viral agents / M.E. Christopher, J.P. Wong // Int. J. Mol. Sci. – 2008. – Vol. 9. – № 9. – P. 1561–1594.

47. *Leonov, H.* How do aminoadamantanes block the influenza M 2 channel, and how does resistance develop // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 133. – № 25. – P. 9903–9911.

48. *Astrahan, P.* Resistance characteristics of influenza to amino-adamantyls / P. Astrahan, I.T. Arkin // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 180. – № 2. – P. 547–553.

49. *Astrahan, P.* Quantitative analysis of influenza M 2 channel blockers // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1808. – № 1. – P. 394–398.

50. *Галегов, Г.А.* Эффективность химиопрепаратов при экспериментальной инфекции мышей, зараженных альфавирусами / Г.А. Галегов, В.М. Жданов, С.М. Навашин. – М.: ВПЗН, 1985. – Вып. 32. – С. 336–344.

51. *Vynograd, I.A.* Antiarboviral properties of different substances of chemical and plant origin // Mikrobiol. Z. – 2001. – № 2. – P. 14–19.

52. *Есипов, С.Е.* Выделение, установление строения и встречный синтез метаболита противовирусного препарата триазотрин / С.Е. Есипов, С.В. Шоршнев, В.С. Слейфер. – М.: ВПЗН., 1990. – Вып. 35. – Т. 2. – С. 151–157.

53. *Фомина, А.Н.* Изучение противовирусной активности производных адамантана при экспериментальном венесуэльском энцефаломиелите лошадей / А.Н. Фомина, Н.А. Леонтьева, Г.А. Галегов. – М.: ВПЗН, 1979. – Вып. 29. – С. 17–27.

54. *Смирнова, Т.Д.* Влияние ремантадина, рибавирина и триазавирина на репликацию вируса гриппа А в монослое мононуклеаров человека и клеточной линии лимфобластных клеток / Т.Д. Смирнова, Д.М. Даниленко, М.Ю. Еропкин и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56. – № 11–12. – С. 11–16.

55. *Даниленко, Д.М.* Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазавирина на репродукцию вирусов гриппа А в монослойных и лимфобластоидных клеточных линиях человеческого происхождения / Д.М. Даниленко, Т.Д. Смирнова, М.Ю. Еропкин и др. // Вопр. вирусол. – 2012. – С. 84–89.

56. *Ryzhko, I.V.* Prophylactic use of ceftriaxone in combination with F I antigen immunization in studies on uninbred albino mice infected by Yersinia

pestis. Antiplague immunity development / I.V. Ryzhko, I.A, Moldavan, R.I. Tsuraeva // Antibiot. Khimioter. – 2006. – Vol. 51. – № 9–10. – P. 8–12.

57. *Michael, A.* Arulanandam. Intranasal Interleukin-12 Treatment Promotes Antimicrobial Clearance and Survival in Pulmonary Francisella tularensis subsp. novicida Infection / A. Michael, N. Varija, P. Bernard // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – 48 (12). – P. 4513–4519.

58. *Flusin, O.* Inhibition of Hazara nairovirus replication by small interfering RNAs and their combination with ribavirin / O. Flusin, S. Vigne, C.N. Peyrefitte // Virol. J. – 2011. – Vol. 8. – P. 249.

59. *Joniec, J.* Research on prevention and treatment of hemorrhagic fevers / J. Joniec, M. Kołodziej, M. Bartoszcze // Ann. Agric. Environ. Med. – 2012. – Vol. 19. – № 2. – P. 165–171.

60. *Froude, J.W.* Antibodies for biodefense / J.W. Froude, B. Stiles, T. Pelat et al. // MAbs. – 2011. – Vol. 3. – № 6. – P. 517–527.

61. *Alanis, A.J.* Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? // Arch. Med. Res. – 2005. – Vol. 36. – P. 697–705.

62. *Hughes, J.M.* Preserving the lifesaving power of antimicrobial agents. // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – P. 1027–1028.

63. *Nelson, A.L.* Development trends for human monoclonal antibody therapeutics / A.L. Nelson, E. Dhimolea, J.M. Reichert // Nat. Rev. Drug Discov. – 2010. – Vol. 9. – P. 767–774.

64. *Arnett, S.O.* IBC's 21st Annual Antibody Engineering and 8th Annual Antibody Therapeutics International Conferences and 2010 Annual Meeting of The Antibody Society December 5–9, 2010, San Diego, CA USA / S.O. Arnett, J.L. Teillaud, T. Wurch et al. // MAbs. – 2011. – Vol. 3. – P. 133–152.

65. *Migone, T.S.* Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax / T.S. Migone, G.M. Subramanian, J. Zhong et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 135–144.

66. *Vitale, L.* Prophylaxis and therapy of inhalational anthrax by a novel monoclonal antibody to protective antigen that mimics vaccine-induced immunity / L. Vitale, D. Blanset, I. Lowy et al. // Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74. – P. 5840–5847.

67. *Mohamed, N.* A high-affinity monoclonal antibody to anthrax protective antigen passively protects rabbits before and after aerosolized Bacillus anthracis spore challenge / N. Mohamed, M. Clagett, J. Li et al. // Infect. Immun. – 2005. – Vol. 73. – P. 795–802.

68. *Pelat, T.* High-affinity, human antibody-like antibody fragment (single-chain variable fragment) neutralizing the lethal factor (LF) of Bacillus anthracis by

inhibiting protective antigen-LF complex formation / T. Pelat, M.Hust, У. Laffly et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – Vol. 51. – P. 2758–2764.

69. *Chen, Z.* Novel chimpanzee/human monoclonal antibodies that neutralize anthrax lethal factor and evidence for possible synergy with anti-protective antigen antibody / Z. Chen, M.Moayeri, D. Crown et al. // Infect. Immun. – 2009. – Vol. 77. – P. 3902–3908.

70. *Hill, J.* Synergistic protection of mice against plague with monoclonal antibodies specific for the F1 and V antigens of Yersinia pestis / J. Hill, C. Copse, S. Leary et al. // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – P. 2234–2238.

71. *Hill, J.* Administration of antibody to the lung protects mice against pneumonic plague / J. Hill, J.E. Eyles, S.J. Elvin et al. // Infect. Immun. – 2006 – 74. – P. 3068–3070.

72. *Quenee, L.E.* Amino acid residues 196-225 of LcrV represent a plague protective epitope / L.E. Quene, B.J. Berube, J. Segal et al. // Vaccine. – 2010. – Vol. 28. – P. 1870–1876.

73. *Xiao, X.* Human anti-plague monoclonal antibodies protect mice from Yersinia pestis in a bubonic plague model / X. Xiao, Z. Zhu, J.L. Dankmeyer et al. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – P. 13047.

74. *Savitt, A.G.* Francisella tularensis infection-derived monoclonal antibodies provide detection, protection and therapy / A.G. Savitt, P. Mena-Taboada, G. Monsalve et al. // Clin. Vaccine Immunol. – 2009. – Vol. 16. – P. 414–422.

75. *Lu, Z.* Generation and characterization of hybridoma antibodies for immunotherapy of tularemia / Z. Lu, M.I. Roche, J.H. Hui et al. // Immunol. Lett. – 2007. – Vol. 112. – P. 92–103.

76. *Crane, D.D.* A novel role for plasmin-mediated degradation of opsonizing antibody in the evasion of host immunity by virulent, but not attenuated, Francisella tularensis / D.D. Crane, S.L. Warner, C.M. Bosio // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183. – P. 4593–4600.

77. *Julander, J.G.* Humanized monoclonal antibody 2C9-cIgG has enhanced efficacy for yellow fever prophylaxis and therapy in an immunocompetent animal model / J.G. Julander, B.A. Thibodeaux, J.D. Morrey et al. // Antiviral Res. – 2014. – Vol. 103. – P. 32–38.

78. *Singh N.K.* Computational studies on molecular interactions of 6-thioguanosine analogs with anthrax toxin receptor 1 / N.K. Singh, B.C. Pakkkianathan, M. Kumar // Interdiscip Sci. – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 183–189.

79. *Pang, Y.-P.* Small Molecules Showing Significant Protection of Mice against Botulinum Neurotoxin Serotype A / Y.-P. Pang, J. Davis, S. Wang // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – №4. – P. 101–129.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XXI в. человечество столкнулось с проблемой возрождения старых и распространения новых инфекционных болезней. Инфекционная патология среди взрослых и детских контингентов людей занимает одно из самых важных мест как по уровню заболеваемости, так и смертности. Инфекционные болезни продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения и наносят большой экономический ущерб. Интенсивные социально-экономические процессы, такие как глобализация, антропогенные преобразования окружающей среды, серьезные демографические изменения, приводят к существенным изменениям инфекционной патологии. Важное значение в этом перечне социально-экономических процессов применительно к инфектологии имеет также резкая активизация террористических атак, не исключающих в том числе использование инфекционных агентов (БПА) в качестве одного из инструментов для их проведения. Применение в противоэпидемической практике обширного арсенала антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов существенно повлияло на течение инфекционных болезней, однако микробный мир достаточно быстро приспосабливается к ним.

Глобализация способствует формированию благоприятных условий распространения многих инфекционных заболеваний и изменению их структуры. Все основные аспекты глобализации – экономический, экологический, политический, демографический и технологический – тесно взаимосвязаны между собой и влияют как на распространенность инфекционных болезней, так и на возможность их предотвращения, контроля и лечения.

За последние десятилетия клинические и эпидемиологические проявления многих инфекций изменились больше, чем за всю предыдущую историю наблюдений за этими заболеваниями [1, 2]. По данным ВОЗ, ежегодно инфекционными заболеваниями болеют 2 млрд человек, из них 17 млн умирают. Ежегодно появляется 1–2 новые инфекционные болезни [3].

Не составляют исключение в этом плане и управляемые инфекции – заболевания, которые можно ликвидировать или ограничить

их распространение с помощью иммунобиологических лекарственных препаратов. К настоящему времени достигнуты впечатляющие успехи в предупреждении возникновения и распространения, а также в ликвидации упомянутой группы инфекций. Среди управляемых инфекций выделены две основные группы: 1) инфекции, управляемые средствами иммунопрофилактики и экстренной профилактики, и 2) инфекции, управляемые санитарно-гигиеническими мероприятиями.

Вышеизложенное свидетельствует, что в связи с изменениями в последние годы клинико-эпидемиологических особенностей ряда инфекций, в том числе управляемых, одной из первостепенных задач современной медицины является надежная защита от них. В результате прогресса экспериментальной молекулярной биологии существенно расширились возможности прикладного применения результатов исследований в области медицины и биологии для борьбы с рядом актуальных ОИЗ. К сожалению, современная биология, пожалуй, более чем другие области фундаментальной науки, отвечает горькой иронии, заложенной в афористичной фразе К. Воннегута: «Все, что ни придумают ученые, годится для войны». В связи с этим достижения науки должны быть использованы для создания системы биологической безопасности страны, адекватной как традиционным, так и принципиально новым угрозам. В перечень принципиально новых угроз входят достижения генетической и клеточной инженерии, возможности клонирования живых организмов и даже человека, относительная дешевизна и даже простота реализации достижений фундаментальной биологии для использования биологических средств в террористических целях неконтролируемыми группами или режимами.

Поэтому совершенно естественно, что современный мир немыслим без повышения уровня управляемости инфекций, то есть без разработки и использования эффективных и безопасных средств и методов иммунопрофилактики, а в случае их отсутствия – лекарственных средств с антимикробной активностью.

Иммунопрофилактика позволила ликвидировать оспу и взять под контроль многие тяжелые инфекции, обусловливавшие высокую заболеваемость и смертность. Бурное развитие иммунопрофилактики в течение двух последних десятилетий связано с созданием новых вакцин и успехами иммунологии, позволившими понять

многие стороны инфекционного иммунитета и вакцинального процесса. Это помогло избавиться от «душевного трепета» перед проведением прививок не только здоровым, но и лицам с отклонениями в состоянии здоровья и хроническим больным сократить список противопоказаний без увеличения частоты прививочных осложнений. Существенным достижением является также разработка ассоциированных и комбинированных ИЛП, комплексного и ассоциированного введения их в организм.

Многоплановое значение вакцинопрофилактики для общества заключается в предупреждении возникновения, распространения и в ликвидации управляемых инфекций, снижении смертности от них, предупреждении инвалидности, укреплении здоровья, увеличении продолжительности жизни, повышении экономической эффективности, возможности создания вакцин для профилактики ряда неинфекционных заболеваний и использования их в клинической практике. Многолетний опыт вакцинопрофилактики в мире, в том числе в России, показал, что она является ключевым звеном в системе мероприятий по ликвидации управляемых инфекций, предупреждению их возникновения и распространения.

Вакцинация населения в рамках Национального календаря профилактических прививок и иммунизация по эпидемическим показаниям являются эффективными средствами контроля и управления эпидемическим процессом актуальных инфекций. Вакцинация предотвращает возникновение и распространение этих заболеваний, спасает жизни многих людей. Внедрение вакцинопрофилактики только против полиомиелита, столбняка, дифтерии и коклюша ежегодно избавляет от страданий и инвалидности, вызванных этими заболеваниями, и спасает жизни миллионов людей в мире. Кроме того, благодаря формированию популяционного иммунитета против управляемых инфекций обеспечивается защита от возникновения и распространения этих заболеваний.

Прекращение иммунизации или недостаточный охват населения профилактическими прививками приводит к тому, что возобновляется или активизируется эпидемический процесс управляемых инфекций и возникают эпидемические вспышки. Так, в Европе в результате отказа от вакцинации против коклюша был отмечен значительный рост заболеваемости этим ОИЗ. При этом потребовалась госпитализация 75% детей раннего возраста, что привело к существенным

финансовым затратам. Больше 35 тыс. человек заболели коклюшем в Японии в 1970-х гг. и около 1 тыс. человек заболели корью на Гаити в 2000 г. в результате прекращения иммунизации против этих инфекционных заболеваний. Отмечены эпидемические вспышки кори в Американском регионе в 1990 г. (больше 250 тыс. больных, около 10 тыс. летальных исходов), в странах Центральной и Западной Европы в 2002–2004 гг. (больше 100 тыс. больных).

Резкое сокращение числа детей, иммунизированных против полиомиелита в конце 1980-х гг., привело к подъему заболеваемости этим инфекционным заболеванием в Азербайджане, Узбекистане, Туркмении, Грузии. Призыв некоторых политических деятелей в Нигерии к отказу от иммунизации против полиомиелита и кори (так как «…вакцины – это изобретение чуждой африканцам западной медицины») повлек за собой возникновение вспышек полиомиелита и кори. На эту страну в 2006 г. приходилось более 50% всех случаев полиомиелита, зарегистрированных в мире. Эпидемия дифтерии в 1990-х гг. в России и в некоторых странах, входивших в состав СССР (больше 80 тыс. человек), возникла как следствие низкого (менее 80%) охвата населения вакцинацией. В 1990–1993 гг. против дифтерии было вакцинировано лишь 69–79% детей из числа подлежащих иммунизации. После прекращения иммунизаций против полиомиелита в Чеченской Республике (Россия) зарегистрирована крупная эпидемическая вспышка (143 ребенка) с летальным исходом.

В связи с широким международным общением, развитием туризма и миграцией неблагоприятной тенденцией является также возрастающая угроза завоза инфекционных заболеваний из эндемичных стран (территорий) в государства, свободные от них (например, завоз дикого полиовируса, вируса кори и др.).

К сожалению, в настоящее время мало внимания уделяется экономической эффективности вакцинопрофилактики. Необходимо иметь в виду, что финансовые затраты на организацию и проведение иммунизации населения значительно меньше экономического ущерба, наносимого инфекционными заболеваниями. К сожалению, снижение охвата населения профилактическими прививками в большой степени связано с расширением сети платных (коммерческих) прививочных кабинетов и медицинских услуг и повсеместной заменой отечественных ИЛП на более дорогие импортные, которые по иммунологической эффективности, как правило, не превосходят наши.

Нельзя также не отметить, что в настоящее время наибольшую биологическую угрозу для человека и общества в целом представляют:

– новые (emerging) инфекции, вызываемые ранее неизвестными патогенами. В течение 30 лет человечество столкнулось с 40 новыми возбудителями, которые в ряде случаев стали реальной угрозой для жизни и здоровья десятков и даже сотен миллионов людей;

– преодоление микроорганизмами межвидовых барьеров. Все знают, каким сюрпризом для человечества стало появление вируса иммунодефицита человека – СПИДа;

– «возвращающиеся» (Re-emerging) инфекции. В группу возвращающихся инфекций включают управляемые с помощью вакцинации инфекции, активизировавшиеся после периода эпидемиологического благополучия, и инфекции, возникающие на новых территориях. Этот феномен в современной литературе описывается понятием «вакцинозависимость человеческого сообщества». Возвращение управляемых детских инфекций в последние десятилетия наблюдали в Азербайджане, Грузии, Таджикистане, Украине, России, Японии, на Гаити, в Венесуэле и Колумбии, где были зарегистрированы вспышки коклюша, дифтерии, полиомиелита и кори.

В настоящее время одним важных факторов роста биологической опасности является бурное развитие биотехнологий. Это открывает новые возможности для создания новых биопатогенов, в том числе имеющих отношение к управляемым инфекциям, но способным преодолевать защитные силы организма, формируемые при применении существующих средств иммунопрофилактики, равно как и антибактериальных и противовирусных препаратов. В связи с этим существенно возрастает вероятность успешности проведения биотеррористических актов с применением подобных патогенов. Достижения в биотехнологии имеют потенциал для создания угрозы биологической войны. Это вызвано тем, что геномная революция резко ускоряет развитие биотехнологии. Появление новых «сконструированных» патогенов становится возможным в лабораторных условиях. Действия некоторых из этих биологических агентов могут быть разрушительнее любой известной человеку болезни. Особенно это актуально применительно к неуправляемым инфекциям, профилактика которых не обеспечивается в полном объеме ввиду отсутствия средств иммунопрофилактики.

В настоящей работе сделана попытка обобщить современные данные о путях лекарственной профилактики актуальных инфекционных заболеваний с помощью ИЛП и химиотерапевтических лекарственных средств. При этом кратко представлены сведения по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинике и диагностике актуальных инфекционных болезней, возбудители которых относятся к классам антропонозов и зоонозов (зооантропонозов).

В главе 1 дана характеристика инфекционных болезней человека, вызванных возбудителями бактериальной, риккетсиозной и вирусной этиологии. Они представляют группу антропонозов, резервуаром возбудителей которых является только человек и инфекция передается от зараженного индивидуума – источника в восприимчивый организм другого индивидуума-реципиента. Реципиент, являясь источником инфекции, в свою очередь передает ее новым реципиентам, став при этом полноценным участником эпидемического процесса.

Из этой группы инфекционных заболеваний в главе представлены краткие сведения о возбудителях кишечных (брюшной тиф, шигеллезы, холера, вирусные гепатиты А и др., инфекция ротавирусная и полиомиелит), кровяных (тиф сыпной) и инфекций дыхательных путей (дифтерия, инфекции гемофильная, менингококковая, коклюш, туберкулез, грипп, корь, оспы ветряная и натуральная, паротит эпидемический).

Из представленной характеристики инфекционных болезней видно, что они отличаются друг от друга по контагиозности, механизмам передачи и тяжести клинического течения заболеваний. Их развитие обусловливает 3 звена эпидемического процесса – источник инфекции, пути передачи и восприимчивый организм.

Эти звенья тесно связаны между собой и поэтому активное влияние на любое из них мероприятиями противоэпидемической защиты может давать позитивные результаты.

Поэтому в практической медицине важно определить главное звено в эпидемиологии того или иного инфекционного заболевания и выбрать для борьбы с ним наиболее действенные силы и средства противоэпидемической защиты.

Важным и во многом определяющим фактором в развитии эпидемического процесса является уровень защитных сил восприимчивого организма – иммунитет.

Вот поэтому самым эффективным способом воздействия на иммунную систему организма является специфическая вакцинопрофилактика, являющаяся мощным средством борьбы с инфекционной патологией.

Результативность вакцинопрофилактики особенно очевидна в отношении инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи. Нередко она выступает в качестве единственного способа предупреждения распространения заболеваний, в том числе антропонозов с другими путями передачи. Отсюда очевидно, что чем выше риск заражения человека, тем более целесообразно использование вакцинопрофилактики.

Группа зоонозных антропургических инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики, достаточно представительна (глава 2). Сюда входят преимущественно особо опасные для человека инфекции – бешенство, ботулизм, бруцеллез, лептоспироз, лихорадки желтая и Ку, столбняк, туляремия, чума, энцефалит клещевой и язва сибирская.

В обычных условиях естественной циркуляции возбудителя напряженный иммунитет формируется только у ограниченной группы населения, проживающего или посещающего активный природный очаг инфекции. Это достигается вакцинопрофилактикой местного населения или контактных лиц и характерно для детских, природно-очаговых и трансмиссивных инфекционных заболеваний.

Вследствие этого у данной группы людей создается стойкий популяционный иммунитет. Появление в этих условиях (в том числе в природных очагах) новых людей приводит к их заражению.

При этом показаниями для проведения массовой или выборочной (в том числе среди профессиональных групп людей) вакцинации по эпидемическим показаниям является оценка риска заражения и степени тяжести клинического течения заболевания.

Возбудители опасных инфекционных заболеваний, перечни которых рассмотрены в главе 3, представляют серьезную угрозу здоровью населению при террористическом или диверсионном применении возбудителей инфекционных заболеваний в качестве БПА.

Для эффективной и направленной разработки и применения современных средств противоэпидемического обеспечения населения большое значение имеет знание истории вопроса о бактериологической (биологической) войне и основных теоретических положений,

подтверждающих ее возможность и реальность при определенных условиях и проведения диверсионно-террористических актов с применением БПА.

К сожалению, история применения возбудителей ООИ в качестве поражающего фактора обширна и многообразна. Она берет начало в глубокой древности с исторических фактов применения заразных болезней против военных, мирных жителей, домашних и диких животных и т.д. Наибольшего размаха практическое применение БПА достигло в первой половине XX в. В это же время в ряде стран (особенно Японии и Германии) были развернуты широкие научные исследования по изучению природы потенциальных возбудителей ООИ в качестве поражающих факторов и разработке тактики и стратегии применения их. При этом в период Первой и Второй мировых войн, в военных конфликтах в Корее, Китае, Вьетнаме делались попытки диверсионно-террористического применения БПА. И уже во второй половине XX в. акценты применения БПА окончательно сместились в сторону их диверсионного и террористического использования.

В настоящее время концепция использования БПА как с террористической целью, так и в ходе военных конфликтов изменилась окончательно, что обусловлено созданием правительствами различных стран стратегии предупреждения и отражения биологических атак. В связи с этим происходит интенсификация исследований, касающихся разработки эффективных индивидуальных средств защиты, технологий быстрого выявления биологических агентов, а также лекарственных средств, направленных на предупреждение и лечение таких поражений. При этом основное внимание уделяется биологическим агентам, способным вызвать массовую заболеваемость и смертность среди пораженных людей.

Критериями выбора БПА для применения служат продолжительность инкубационного периода, тяжесть поражения, высокая устойчивость во внешней среде, контагиозность, низкая инфицирующая доза для человека и животных, высокая летальность, отсутствие медицинских средств защиты.

В качестве современного арсенала БО, который может быть применен в террористических актах, рассматриваются три класса БПА.

1 класс. Традиционные агенты БО, составляющие относительно ограниченную группу патогенов и токсинов. К ним относятся встречающиеся в естественных условиях возбудители опасных и особо

опасных инфекционных заболеваний или их токсические продукты. Заслуживают внимания периодические вспышки ротавирусной инфекции, а также внезапно возникающие случаи, перерастающие в эпидемии, лихорадок Эбола и Зико, птичьего и свиного гриппа, SARS, MERS и др.

2 класс. Генетически модифицированные традиционные агенты. Появлению этого класса БПА способствовала разработанная технология рекомбинантных ДНК, которая позволила изменить генетическую структуру природных штаммов распространенных инфекционных заболеваний.

3 класс. Усовершенствованные БПА разрабатываются для направленного поражения наиболее уязвимых систем организма, например, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной, пищеварительной и др. Кроме того, возможно создание БПА с заданными характеристиками (летальное действие, программируемые сроки выведения из строя – по времени, в зависимости от пола, возраста, отсроченные и т.п.).

В настоящее время потенциальной базой для разработки БПА располагает 21 страна, а предпосылки к созданию БО имеются почти в 100 государствах. Кроме традиционного лидера – США, обладающего мощным военно-биологическим потенциалом, свои программы имеют Канада, Израиль, ЮАР, Германия, Франция, Швеция, Великобритания, Япония, Северная Корея, Китай, Тайвань, а на Ближнем и Среднем Востоке – Египет, Иран, Сирия, Ливия, Пакистан.

В настоящее время существуют различные классификации БПА, способных негативно влиять на человека и окружающую среду. В связи с этим, очевидно, что необходимо иметь больше информации о свойствах конкретных возбудителей опасных инфекций и БПА, их патологических эффектах и других характеристиках для последующего использования информации при формировании надежной системы медико-биологической защиты населения страны.

Важно подчеркнуть, что, к сожалению, на сегодняшний день не все вероятные БПА из этих списков относятся к вакциноуправляемым инфекциям. Против них эффективные ИЛП или отсутствуют, или разрабатываются. Поэтому в борьбе с ними значение приобретают фармакологические лекарственные (антибиотики, химиопрепараты, интерфероны и др.) средства, с помощью которых может проводиться экстренная и специфическая профилактика.

Представленные в главе 4 материалы показывают, что в практике здравоохранения с целью профилактики инфекционных заболеваний применяют живые, убитые, химические вакцины и анатоксины. В главе показано, что в настоящее время во многих странах мира ведутся интенсивные научные исследования по созданию вакцин 3 поколения.

К вакцинам 3 поколения относятся:

– синтетические вакцины;

– генно инженерные;

– антиидиотипические вакцины.

Искусственные (синтетические) вакцины представляют собой комплекс макромолекул, несущих несколько антигенных детерминант различных микроорганизмов и способных иммунизировать против нескольких инфекций, и полимерный носитель – иммуностимулятор.

Применение синтетических полиэлектролитов в качестве иммуностимулятора позволяет существенно повысить иммуногенный эффект вакцины, в том числе и у лиц, несущих Ir-гены низкого ответа и Is-гены сильной супрессии, т.е. в случаях, когда традиционные вакцины неэффективны.

Генно-инженерные вакцины разрабатываются на основе антигенов, синтезированных в рекомбинантных бактериальных системах (E. coli), дрожжах (Candida) или вирусах (вирус осповакцины). Такого типа вакцины могут оказаться эффективными при иммунопрофилактике вирусного гепатита В, гриппа, герпетической инфекции, малярии, холеры.

Принципиально новым направлением в иммунопрофилактике является разработка антиидиотипических вакцин. Имитируя протективные антигены микроорганизмов, антиидиотипические антитела могут быть использованы в качестве вакцины против некоторых вирусных, бактериальных и паразитарных агентов, в частности против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

К перспективным вакцинам следует отнести вакцины против пневмококковой инфекции, малярии, ВИЧ-инфекции, геморрагических лихорадок, острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная, респираторно синцитиальная вирусная инфекция), кишечных инфекций (ротавирусная, хеликобактериоз) и др.

Помимо иммунопрофилактики, в системе мер по противоэпидемической защите людей от инфекционных заболеваний важная роль

отводится экстренной профилактике, которая представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания у лиц, подвергшихся риску заражения в эпидемических очагах или очагах бактериального заражения. Она проводится немедленно по установлению факта или риска заражения по результатам проведенного эпидемиологического обследования. В отличие от иммунопрофилактики ЭП обеспечивает быструю защиту зараженных людей.

В качестве средств ЭП используются терапевтические препараты, способные обезвредить возбудителя болезни еще в период инкубации, а также препараты, быстро вызывающие невосприимчивость организма – до развития клинических симптомов болезни. К таким препаратам относятся антибиотики, химиопрепараты, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, бактериофаги, интерферон, индукторы интерферона.

Характеристика средств ЭП представлена в главе 5. При некоторых условиях могут быть использованы и средства, применяемые для активной иммунизации. Это в основном касается заболеваний, при которых срок развития иммунитета короче, чем инкубационный период заболевания, например, антирабическая, оспенная вакцины.

В настоящее время ведутся интенсивные научные исследования, направленные на поиск эффективных средств экстренной профилактики инфекционных заболеваний.

В связи с вышеизложенным, на сегодняшний день очевидно, что успехи в области профилактики управляемых инфекций в основном достигнуты или достигаются путем применения эффективных средств иммунопрофилактики (вакцин, анатоксинов). Вместе с тем в связи с изменением в последнее время эпидемиологических особенностей многих инфекций, а также социально-демографических условий, эпидемиологический надзор и профилактика управляемых инфекций также нуждается в определенном пересмотре подходов и совершенствовании. Значимым толчком к этому должны служить сведения о возможности биотехнологической модернизации ранее известных штаммов возбудителей инфекций и повышение тем самым вероятности их применения в качестве потенциальных агентов биотерроризма. Поэтому модернизации требуют средства и методы вакцинопрофилактики и лекарственной профилактики и лечения инфекций. В этом плане можно выделить три основных направления

исследований: разработка и внедрение в противоэпидемическую практику современных ИЛП, преимущественно на основе технологий создания субъединичных, векторных и нуклеотидных вакцин, характеризующихся высокой эффективностью и параллельно низкой реактогенностью или ее полным отсутствием. Приведенные в монографии сведения свидетельствуют, что подобные исследования в настоящее время проводятся в отношении практически всех инфекций, относящихся к группе управляемых. Нельзя также не отметить, что одним из направлений совершенствования иммунопрофилактики управляемых инфекций является разработка поликомпонентных вакцин, позволяющих одновременно сформировать невосприимчивость организма к нескольким инфекциям. Достаточно значимым в организационном плане процессом совершенствования иммунопрофилактики управляемых инфекций является расширение Национального календаря профилактических прививок, создание региональных календарей, разработка и внедрение в противоэпидемическую практику современных средств медикаментозной профилактики инфекций, прежде всего антибиотиков с максимально широким спектром противомикробной активности, а также противовирусных препаратов с преимущественно общебиологической активацией защитных механизмов профилактических прививок и оптимизация схем вакцинации в отношении некоторых инфекций [4, 5].

Как показывают имеющиеся к настоящему времени сведения, основное внимание уделяется исследованиям в области фторированных хинолонов соединений азоло-азинового ряда и аномальных нуклеозидов с противовирусной активностью, а также соединений с преимущественной иммуномодулирующей активностью и активацией эндогенных механизмов противомикробной и противовирусной активностью [6]. Наконец, перспективными следует признать разработки, касающиеся препаратов на основе специфических моноклональных антител, как гомологичных, так и гетерологичных, а также поиск нетрадиционных средств с противоинфекционной активностью, разработка эффективных методов массового применения средств иммунопрофилактики и лекарственных средств с антибактериальной и противовирусной активностью в случае, прежде всего, нештатно возникшей эпидемической ситуацией [7]. Особенно это актуально в случае биотеррористической опасности. В связи с этим, как свидетельствуют приведенные данные доступных информационных материалов,

приоритет отдается в настоящее время аэрозольному применению ИЛП или антибиотиков и противовирусных препаратов, одновременной иммунизации против нескольких инфекций, пероральному применению профилактических средств в виде таблеток, капсул и др.

Таким образом, в представленной работе дан анализ и обобщение теоретических, экспериментальных и клинико-иммунологических исследований средств и методов профилактики управляемых инфекций. При этом показано состояние вопроса, имеющиеся преимущества и недостатки существующих подходов к профилактике этой группы инфекций, намечены пути их совершенствования. Особое внимание уделено вопросам профилактики поражений потенциальными БПА в случае их несанкционированного применения.

Литература

1. *Отвагин, С.А.* Сравнительная характеристика заболеваемости скарлатиной, ветряной оспой, краснухой, корью, коклюшем, эпидемическим паротитом населения Москвы в последние годы / С.А. Отвагин, Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 6. – С. 13–17.

2. *Сергиев, В.П.* Человек и его паразиты: соперничество геномов и молекулярное взаимодействие / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов. – М.: Наука, 2010. – 398 с.

3. *Шкарин, В.В.* Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишина. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2012. – 512 с.

4. *Онищенко, Г.Г.* Иммунопрофилактика – достижения и задачи по дальнейшему совершенствованию // Микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2006. – № 3. – С. 58–62.

5. *Фельдблюм, И.В.* Популяционные аспекты вакцинопрофилактики: итоги и перспективы дальнейшего развития // Инфекции и иммунитет. – 2012. – Т. 1. – № 1–2. – С. 111.

6. *Чарушин, В.Н.* Фторхинолоны: синтез и применение / В.Н. Чарушин, Э.В. Носова, Г.Н. Липунова. – М.: Физматлит, 2014. – 320 с.

7. *Froude, J.W.* Antibodies for biodefense / J.W. Froude, B. Stiles, T. Pelat et al. // MAbs. – 2011. – Vol. 3. – № 6. – P. 517–527.

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений, символов, единиц и терминов…..... 3

Введение.....6

Глава 1. **АНТРОПОНОЗЫ. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ**.....12

1.1. Бактериальные и риккетсиозные инфекции.....12

1.1.1. Брюшной тиф 12

1.1.2. Дизентерия (шигеллез).....25

1.1.3. Дифтерия.....45

1.1.4. Инфекция гемофильная.....59

1.1.5. Инфекция менингококковая.....68

1.1.6. Инфекция пневмококковая.....80

1.1.7. Коклюш 89

1.1.8. Тиф сыпной.....99

1.1.9. Туберкулез.....107

1.1.10. Холера 120

1.2. Инфекции вирусной этиологии.....130

1.2.1. Вирусные гепатиты.....130

1.2.2. Грипп 146

1.2.3. Инфекция ротавирусная 152

1.2.4. Корь 158

1.2.5. Краснуха.....163

1.2.6. Оспа ветряная 169

1.2.7. Оспа натуральная 175

1.2.8. Паротит эпидемический.....182

1.2.9. Полиомиелит 190

Литература.....197

Глава 2. **КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ВОЗБУДИТЕЛЯХ ЗООНОЗОВ (ЗООАНТРАПОНОЗОВ)**.....206

2.1. Бактериальные и риккетсиозные инфекции.....206

2.1.1. Ботулизм.....206

2.1.2. Бруцеллез.....230

БАШКОРТОСТАН БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯСЫ

2.1.3. Лептоспироз 245
2.1.4. Лихорадка Ку 259
2.1.5. Столбняк 268
2.1.6. Туляремия 280
2.1.7. Чума 299
2.1.8. Язва сибирская 310
2.2. Инфекции вирусной этиологии 323
2.2.1. Бешенство 324
2.2.2. Лихорадка желтая 333
2.2.3. Энцефалит клещевой 339
Литература 352

Глава 3. **ВОЗБУДИТЕЛИ ОПАСНЫХ И ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕРРОРИЗМА** 377
3.1. Историческая справка о бактериологическом (биологическом) оружии 377
3.2. Современное состояние разработки биологических средств оружия массового поражения 384
3.3. Распространение бактериологического (биологического) оружия в мире 395
3.4. Биотерроризм как угроза международной безопасности 403
3.5. Перечень и классификация биологических средств оружия массового поражения по данным литературы 417
Литература 453

Глава 4. **ИММУНОПРОФИЛАКТИКА АНТРОПОНОЗОВ И ЗООНОЗОВ** 464
4.1. Иммунобиологические лекарственные препараты для плановой иммунопрофилактики инфекций бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы 464
4.2. Иммунобиологические лекарственные препараты для иммунопрофилактики инфекций бактериальной, риккетсиозной и вирусной природы по эпидемическим показаниям 502
4.3. Организация и проведение иммунопрофилактики антропонозов и зоонозов в плановом порядке и по эпидемическим показаниям. Средства и методы массового применения иммунобиологических лекарственных препаратов

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ БАШКИРСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ

4.3.1. Нормативно-правовая и методическая документация по организации и проведению иммунопрофилактики и экстренной профилактики ОИЗ 559
4.3.2. Хранение и транспортировка вакцин 565
4.3.3. Средства и методы массовой вакцинации 567
Литература 606

Глава 5. **ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РАННЕЕ ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТРОПОНОЗОВ И ЗООНОЗОВ** 622
5.1. Общие положения 622
5.2. Характеристика средств экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных инфекционных заболеваний 626
5.3. Порядок проведения экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных инфекционных заболеваний 640
5.4. Перспективные направления создания средств экстренной профилактики и раннего этиотропного лечения опасных инфекционных заболеваний 657
Литература 665

Заключение 672
Литература 684

Научное издание

Магазов Риза Шаихъянович,
Савельев Александр Павлович, **Чепур** Сергей Викторович,
Степанов Александр Валентинович, **Мисников** Олег Павлович

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА УПРАВЛЯЕМЫХ ИНФЕКЦИЙ

Под редакцией Р. Ш. Магазова

Редактор *Л. Д. Петрова*
Технический редактор *Д. Н. Махмутова*
Компьютерная верстка *Е. Т. Хомяковой*

Подписано в печать 25.12.2017. Формат 60×84 $^{1}/_{16}$. Бумага офисная «Снегурочка».
Гарнитура «TimesNewRoman». Печать на ризографе.
Усл. печ. л. 39,99. Уч.-изд. л. 37,46.
Тираж 500 экз. Заказ № 10.

ГАУН РБ «Башкирская энциклопедия».
450006, г. Уфа, ул. Революционная, 55. Тел.: (347) 250-06-72.
http://www.bashenc.ru
E-mail: gilem@bashenc.ru

Отпечатано с предоставленных файлов
в ООО «Информационно-просветительский центр “Башакадемкнига”».
450006, г. Уфа, ул. Революционная, 55.

Переплетные работы выполнены в КП РБ Издательство «Мир печати».
450076, г. Уфа, ул. Аксакова, 45. Тел.: (347) 251-72-95.