

УЧЕБНИК

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Под редакцией профессора,
академика РАН Н.Д. Ющука,
профессора Ю.Я. Венгерова

3-е издание, переработанное
и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
в качестве учебника для студентов учреждений высшего
профессионального образования, обучающихся по специальностям
060101.65 «Лечебное дело» и 060105.65 «Медико-профилактическое дело»
по дисциплине «Инфекционные болезни»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	9
Предисловие	11
Введение	12
I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ...	15
1. Классификация инфекционных болезней.	
Инфекционный процесс и инфекционная болезнь	17
2. Этиологическая классификация	18
3. Инфекционный процесс	20
3.1. Роль микроорганизма	20
3.2. Роль макроорганизма	23
3.3. Факторы окружающей среды	24
3.4. Формы инфекционного процесса	24
4. Основные особенности инфекционных болезней	27
4.1. Этиология и патогенез	27
4.2. Патологическая анатомия	29
4.3. Клиническая картина	30
4.3.1. Лихорадочно-интоксикационный синдром	33
4.3.2. Экзантемы, энантемы, первичный аффект	36
4.3.3. Катарально-респираторный синдром	38
4.3.4. Лимфаденопатия	40
4.3.5. Гепатолиенальный синдром	41
4.3.6. Синдром поражения пищеварительного тракта	41
4.3.7. Синдром желтухи	42
4.3.8. Синдромы поражения ЦНС	43
4.4. Диагностика инфекционных болезней	44
4.4.1. Неспецифические методы	45
4.4.2. Специфическая лабораторная диагностика	49
4.5. Лечение	68
4.6. Прогноз	75
4.7. Неотложные состояния при инфекционных болезнях	75
4.7.1. Инфекционно-токсический шок	76
4.7.2. Дегидратационный синдром и дегидратационный шок	81

4.7.3. Нарушения в системе гемостаза.	
Тромбогеморрагический синдром	85
4.7.4. Отек-набухание головного мозга.	86
4.7.5. Острая органная недостаточность.	89
4.7.6. Хирургические осложнения	89

II. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ 93

1. Бактериозы	95
1.1. Сальмонеллезы	95
1.1.1. Брюшной тиф	95
1.1.2. Паратифы А, В	106
1.1.3. Сальмонеллез	107
1.2. Шигеллез (дизентерия)	118
1.3. Эшерихиозы.	129
1.4. Пищевые токсикоинфекции (пищевые бактериальные отравления)	134
1.5. Холера	138
1.6. Иерсиниозы	147
1.6.1. Псевдотуберкулез.	147
1.6.2. Иерсиниоз	156
1.6.3. Чума	161
1.7. Клебсиеллез	169
1.8. Синегнойная инфекция.	171
1.9. Кампилобактериоз	175
1.10. Листерииоз	179
1.11. Бруцеллез	184
1.12. Туляремия	193
1.13. Сибирская язва	200
1.14. Стрептококковые инфекции.	208
1.14.1. Скарлатина	209
1.14.2. Рожь	215
1.15. Менингококковая инфекция	222
1.16. Дифтерия	232
1.17. Коклюш	244
1.18. Паракоклюш	248
1.19. Гемофилус инфлюэнца инфекция	249
1.20. Легионеллезы.	251

1.21. Спирохетозы	255
1.21.1. Эпидемический возвратный тиф (вшиный)	256
1.21.2. Клещевой возвратный тиф (эндемический возвратный тиф)	258
1.21.3. Лептоспироз	260
1.21.4. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма)	269
1.21.5. Содоку	274
1.22. Стрептобациллез	276
1.23. Клостридиозы	277
1.23.1. Столбняк	278
1.23.2. Ботулизм	285
1.24. Доброкачественный лимфоретикулез (фелиноз, болезнь кошачьих царапин)	293
1.25. Сепсис	296
1.26. Риккетсиозы	306
1.26.1. Эпидемический сыпной тиф. Болезнь Брилла	308
1.26.2. Эндемический (крысиный, блошинный) сыпной тиф	315
1.26.3. Лихорадка цуцугамуши	317
1.26.4. Марсельская лихорадка	319
1.26.5. Астраханская риккетсиозная лихорадка	321
1.26.6. Клещевой сыпной тиф Северной Азии	324
1.26.7. Пятнистая лихорадка Скалистых гор	326
1.26.8. Австралийский клещевой риккетсиоз	326
1.26.9. Везикулезный риккетсиоз	327
1.27. Эрлихиозы	327
1.28. Ку-лихорадка (кокциеллез)	330
1.29. Хламидиозы	334
1.29.1. Орнитоз	334
1.30. Микоплазмозы	339
1.30.1. Респираторный микоплазмоз	339
1.31. Актиномикоз	342
2. Вирусные инфекции	346
2.1. Вирусные гепатиты	346
2.1.1. Гепатит А	350
2.1.2. Вирусный гепатит Е	354
2.1.3. Вирусный гепатит В	357
2.1.4. Гепатит D	363

2.1.5. Гепатит С	366
2.1.6. Гепатит G	368
2.1.7. Диагностика и дифференциальная диагностика вирусных гепатитов. Гепатиты «ни А ни Е»	369
2.1.8. Лечение	375
2.1.9. Профилактика	380
2.2. ВИЧ-инфекция	382
2.3. Острые респираторные инфекции	396
2.3.1. Грипп	397
2.3.2. Птичий грипп	407
2.3.3. Свиной грипп	409
2.3.4. Аденовирусная инфекция	410
2.3.5. Парагрипп	412
2.3.6. Респираторно-синцитиальная инфекция	414
2.3.7. Коронавирусная инфекция	416
2.3.8. Риновирусная инфекция	420
2.3.9. Реовирусная инфекция	422
2.4. Энтеровирусные инфекции	428
2.4.1. Энтеровирусные инфекции, вызванные вирусами Коксаки и ЕСНО	428
2.4.2. Полиомиелит	435
2.5. Герпетические инфекции	443
2.5.1. Герпетическая инфекция	445
2.5.2. Ветряная оспа	451
2.5.3. Опоясывающий герпес	455
2.5.4. Инфекционный мононуклеоз	458
2.5.5. Цитомегаловирусная инфекция	466
2.6. Корь	470
2.7. Краснуха	479
2.8. Паротитная инфекция (эпидемический паротит)	485
2.9. Вирусные диареи	490
2.9.1. Ротавирусная инфекция (ротавирусный гастроэнтерит)	490
2.9.2. Норовирусная инфекция	496
2.10. Яшур	497
2.11. Натуральная оспа	500
2.12. Коровья оспа	503
2.13. Оспа обезьян	504
2.14. Лихорадка паппатачи	506
2.15. Геморрагические лихорадки	508

2.15.1. Желтая лихорадка	509
2.15.2. Лихорадка денге	513
2.15.3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.	517
2.15.4. Омская геморрагическая лихорадка	523
2.15.5. Крымская геморрагическая лихорадка (геморрагическая лихорадка Крым-Конго)	525
2.15.6. Лихорадка Ласса	529
2.15.7. Лихорадка Марбург	533
2.15.8. Болезнь, вызванная вирусом Эбола (лихорадка Эбола)	535
2.16. Лимфоцитарный хориоменингит	538
2.17. Клещевой энцефалит	541
2.18. Японский энцефалит (комариный энцефалит)	547
2.19. Лихорадка Западного Нила	550
2.20. Бешенство	554
2.21. Лихорадка Зика	559
3. Медленные инфекции центральной нервной системы	561
3.1. Медленные инфекции вирусной этиологии.	562
3.1.1. Подострый склерозирующий панэнцефалит	562
3.1.2. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия.	563
3.2. Прионные болезни	564
3.2.1. Болезнь Крейтцфельда—Якоба	564
4. Протозоозы.	569
4.1. Амебиаз	569
4.2. Балантидиаз	574
4.3. Малярия	575
4.4. Лейшманиозы	590
4.5. Токсоплазмоз	595
4.6. Криптоспоридиоз	600
4.7. Лямблиоз	603
4.8. Трипаносомозы	605
4.8.1. Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса)	606
4.8.2. Африканский трипаносомоз (сонная болезнь).	607
5. Микозы	610
5.1. Пневмоцистоз	610
5.2. Аспергиллез	614

5.3. Кандидоз.	618
5.4. Кокцидиоидоз	623
5.5. Криптококкоз	626
6. Гельминтозы.	629
6.1. Нематодозы	632
6.1.1. Филяриозы	632
6.1.2. Аскаридоз	636
6.1.3. Токсокароз.	639
6.1.4. Трихоцефалез	641
6.1.5. Энтеробиоз	643
6.1.6. Анкилостомидозы (анкилостомоз и некатороз)	645
6.1.7. Стронгилоидоз	648
6.1.8. Трихинеллез.	650
6.2. Трематодозы.	655
6.2.1. Шистосомозы	655
6.2.2. Описпорхоз	658
6.2.3. Фасциолез	662
6.3. Цестодозы.	664
6.3.1. Тениаринхоз	664
6.3.2. Тениоз.	666
6.3.3. Цистицеркоз	666
6.3.4. Дифиллоботриоз	667
6.3.5. Эхинококкоз (цистный)	669
6.3.6. Альвеококкоз	672
Национальный календарь профилактических прививок.	675
Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям	683
Список рекомендуемой литературы.	690
Предметный указатель	691

5. МИКОЗЫ

Микозы — болезни, вызываемые паразитическими грибами. Их изучают в курсе дерматовенерологии, однако в связи с пандемией ВИЧ-инфекции, распространением иммунодефицитных состояний, обусловленных ухудшением экологии, широким применением иммунодепрессантов и цитостатиков, наркоманией, алкоголизмом в настоящее время часто встречаются микозы, вызываемые условно-патогенными грибами, с которыми сталкиваются в своей практике инфекционисты и врачи других специальностей. В настоящем разделе представлены основные сведения, касающиеся оппортунистических и СПИД-ассоциированных микозов.

5.1. Пневмоцистоз

Пневмоцистоз — зооантропонозный микоз с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, который развивается на фоне нарушений в иммунной системе и характеризуется развитием вялотекущей пневмонии и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Относится к СПИД-индикаторным болезням.

История и распространение. Возбудитель — *Pneumocystis carinii*, был выделен из легких морских свинок и человека в 1910 г. В настоящее время носит название *P. jiroveci*, по структуре отнесен к грибам. В дальнейшем было установлено, что здоровое носительство пневмоцист у детей и взрослых имеет широкое распространение, и многие годы *P. carinii* считали сапрофитом, но затем стали появляться единичные сообщения о случаях пневмонии, вызванной пневмоцистами у ослабленных детей и взрослых с иммунодефицитами. С 1981 г. частота выявления пневмоцистных пневмоний резко возросла. Пневмоцистная пневмония была описана у первых больных СПИДом в США. Дальнейшие исследования

показали, что пневмоцистоз — одна из важнейших оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией. В России в связи с проведением профилактики пневмоцистоза у больных ВИЧ-инфекцией его распространение значительно меньше, чем в США.

Этиология. *P. jiroveci* обнаруживают в трех формах: трофозойта, предцисты и цисты. Паразитирует в альвеолах легких у человека. Цисты с мокротой попадают в окружающую среду, где могут длительно сохраняться.

Эпидемиология. Пневмоцисты обнаруживают у всех животных и у человека. Источником возбудителя могут быть здоровые люди, дети и взрослые, а также больные пневмоцистозом — более опасный источник инфекции. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем. Восприимчивость к пневмоцистозу высокая, о чем свидетельствует большая частота обнаружения у детей и взрослых антител класса IgG против антигена возбудителя. Однако в подавляющем большинстве случаев развивается здоровое носительство. Только при наличии иммунодефицита развивается пневмоцистная пневмония, которая возможна как аутоинфекция в результате активации паразитирующих в легких пневмоцист или экзогенного заражения, что особенно характерно для стационаров, где сосредоточены больные ВИЧ-инфекцией.

Патогенез, патоморфология. Жизненный цикл пневмоцист происходит в легочных альвеолах. Вегетативная форма паразита — трофозойт, прикрепляется к альвеолоцитам, выстилающим альвеолы. Предцисты и цисты находятся в просвете альвеол в составе пенистого экссудата. Пневмоцисты повреждают легочный эпителий. В интерстициальной ткани развивается воспалительная инфильтрация, стенки альвеол утолщаются в 5–20 раз. Разрушение сурфактанта нарушает эластичность легочной ткани, способствует развитию ателектазов. Эти изменения (скопление экссудата в альвеолах, утолщение альвеолярной стенки) приводят к резкому нарушению газообмена, развитию одышки экспираторного типа, прогрессирующей гипоксемии, — основной причиной смерти больных.

Подобный процесс возможен только при снижении иммунологического контроля при нарушениях клеточного и гуморального звеньев иммунитета, особенно при Т-клеточном иммунодефиците. Большое значение имеет и нарушение местного иммунитета.

Течение болезни осложняется активизацией сопутствующей бактериальной и вирусной флоры, а особенно — присоединением цитомегаловирусного поражения легких.

Клиническая картина. При экзогенном инфицировании инкубационный период длится от 7 дней до 1,5 мес. Болезнь начинается постепенно. У детей раннего возраста с отягощенным фоном (недоношенность, рахит, злокачественные опухоли и др.) самый ранний симптом — цианоз носогубного треугольника, а также незначительный непродуктивный кашель. Постепенно нарастает одышка, начинает повышаться температура тела до субфебрильных цифр, затем до фебрильных, кашель может стать продуктивным с выделением пенистой мокроты, часто носит приступообразный характер. Физикальные данные скудные. Возможно укорочение перкуторного звука, выслушивают непостоянные разнокалиберные влажные хрипы.

У взрослых картина болезни сходна, возможно появление болей в грудной клетке при дыхании.

При СПИДе наиболее ранний и постоянный симптом — прогрессирующая одышка экспираторного типа, реже наблюдают лихорадку и кашель. Возможны озноб и потливость. У части больных увеличиваются селезенка и печень. При СПИДе нередки внелегочные поражения (печень, селезенка, пищеварительный тракт, лимфатические узлы и др.). Течение болезни затяжное, прогрессирующее, с ремиссиями и обострениями.

Рентгенологическая картина пневмоцистной пневмонии многообразна и неспецифична. Возможны прикорневая инфильтрация, облаковидное понижение прозрачности, усиление легочного рисунка, появление очаговых теней, полостей. У части больных патологию не выявляют.

Картина крови характеризуется увеличением СОЭ до 50–60 мм/ч. Количество лейкоцитов значительно варьирует. Вследствие дыхательной недостаточности повышается активность ЛДГ, развивается гипоальбуминемия.

Осложнения. Из осложнений следует отметить спонтанный пневмоторакс и внелегочные поражения.

Диагностика. У ВИЧ-инфицированных в связи с настороженностью клинически пневмоцистную пневмонию диагностируют чаще. При отсутствии ВИЧ-инфекции болезнь, как правило, распознают в поздние сроки или посмертно.

Для подтверждения диагноза необходимо исследование мокроты и (особенно) промывных вод бронхов, полученных при бронхоскопии. Исследование биоптатов, полученных при бронхоскопии, — надежный метод, но он чреват развитием пневмоторакса. Серологические методы имеют второстепенное значение, так как антитела против пневмоцист обнаруживают у большей части населения. Большое значение имеет повышение активности лактатдегидрогеназы. В последние годы применяют ПЦР.

Дифференциальную диагностику проводят с пневмониями другой этиологии, у детей — с коклюшем.

Лечение. Больных госпитализируют по клиническим показаниям в пульмонологические отделения. Назначают оксигенотерапию. Основным этиотропным средством в России является ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] (бисептол*), который назначают в возрастных дозах в течение 2–3 нед. Его сочетают с фуразолидоном или метронидазолом. Прогноз значительно улучшается при проведении коррекции иммунодефицита, а при ВИЧ-инфекции — назначении антиретровирусных препаратов. В ряде стран применяют пентамидин®, а в последние годы — дапсон, используемый для лечения лепры.

Прогноз. Прогноз без лечения тяжелый, летальность достигает 80%. Своевременная диагностика и лечение снижают летальность — до 10% и менее.

Профилактика. Профилактика пневмоцистоза показана ВИЧ-инфицированным при снижении количества клеток CD4+ до $0,2 \times 10^9$ /л. Взрослым ко-тримоксазол (бисептол*) назначают на 3 дня по 2 таблетки каждую неделю (первичная профилактика), в таком же режиме — перенесшим пневмоцистную пневмонию (вторичная профилактика). При неизвестном количестве CD4+ и наличии легочной патологии больным ВИЧ-инфекцией на стадии 4Б также показано назначение ко-тримоксазола (бисептола*). Профилактику пневмоцистоза этим препаратом проводят и при других иммунодефицитах.

Контрольные вопросы и задания

- Каково распространение пневмоцистоза? Охарактеризуйте пневмоцистоз как СПИД-индикаторную болезнь.
- Опишите свойства и основные формы возбудителя.
- Опишите эпидемиологию.

- Расскажите о патогенезе, патоморфологии, причинах смерти.
- Каковы клиническая картина, ее особенности на фоне ВИЧ-инфекции?
- Как проводят диагностику и лечение?
- Расскажите о методах профилактики у больных ВИЧ-инфекцией.

5.2. Аспергиллез

Аспергиллез — сапронозный оппортунистический микоз с аспирационным механизмом передачи возбудителя, характеризуется преимущественным поражением легких, токсико-аллергическими реакциями и тяжелым течением болезни.

История и распространение. Возбудитель — грибы рода *Aspergillus*, названы в связи со сходством головки гриба с кропилом (*aspergillum*) для разбрызгивания «святой воды». Первые описания поражений, вызванных аспергиллами, появились в 40-х годах XIX в. Спорадические случаи аспергиллеза встречаются повсеместно, как правило, у лиц с нарушениями в иммунной системе.

Этиология. Род *Aspergillus* имеет более 300 видов, около 20 из которых могут вызвать заболевания у человека. Аспергиллы относятся к плесневым грибам, имеют сложное строение, образуют мелкие споры размером 2,5–3 мкм. Факторами патогенности являются протеолитические ферменты, разрушающие ткани, образующийся в процессе размножения сильный гепатотропный токсин — афлотоксин, а также ряд компонентов, обладающих аллергизирующими свойствами. Споры гриба устойчивы в окружающей среде.

Эпидемиология. Аспергиллы широко распространены в природе. Они размножаются во влажной почве, гниющих растениях, продуктах питания. Споры аспергилл можно обнаружить в воздухе, пыли, на различных предметах. Больной человек неопасен для окружающих. Заражение человека происходит воздушно-пылевым путем. Возможно заражение и алиментарным путем при употреблении контаминированных грибом продуктов, а также контактным путем при попадании спор на поврежденную кожу или слизистые оболочки, при проведении медицинских манипуляций зараженным спорами инструментарием. Чаще заболевают люди, работающие на предприятиях, где аспергиллы используются как

продуценты ферментов (производство этилового спирта, органических кислот) или соприкасающиеся с инфицированным сырьем (работники пивоваренных, хлопкоочистительных заводов, ткацких фабрик, зернохранилищ). В группу риска входят лица с нарушениями в иммунной системе (врожденные и приобретенные иммунодефициты, применение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, нейтропения различного генеза, болезни крови, сахарный диабет, болезни легких). К факторам риска относят также внутривенное введение наркотиков, курение марихуаны, длительную антибиотикотерапию. У больных ВИЧ-инфекцией аспергиллез может развиваться на фоне других инфекций — пневмоцистоза, туберкулеза, криптококкоза, при проведении химиотерапии саркомы Капоши, лечении ганцикловиром. Возможна аутоинфекция.

Патогенез. Споры аспергилл проникают в организм с вдыхаемым воздухом и вследствие малого размера достигают альвеол. Там они прорастают и образуют мицелий. Здоровый организм быстро освобождается от грибов благодаря фагоцитозу легочными макрофагами и нейтрофилами. При нарушении функций этих клеток аспергиллы интенсивно размножаются, оказывая некротическое действие на окружающие ткани, проникают в сосуды, тромбируют их, что также способствует повреждению тканей в результате нарушения кровоснабжения. Они могут диссеминировать и в другие органы и ткани, распространяясь гематогенно, а также по контакту. Аллергизирующее действие грибов может приводить к развитию анафилаксии, что проявляется бронхоспазмом, повышением в крови количества IgE, эозинофилией. К аспергиллам часто присоединяется бактериальная флора, способствующая нагноительным процессам. Клиническая картина зависит от локализации поражения и состояния защитных ресурсов организма. Смерть возможна в результате дыхательной недостаточности, поражения ЦНС, тяжелой интоксикации при септическом течении болезни.

Клиническая картина. Клиническая картина определяется локализацией процесса. Чаще всего наблюдается легочный аспергиллез, который может быть экзогенным и эндогенным. Экзогенная форма встречается редко. Она возможна у лиц с неотягощенным преморбидным фоном. Развивается в результате аспирации большого количества спор. Инкубационный период длится от 15–20 мин до 3 сут. Сначала появляются горечь во рту, першение в горле, непро-

дуктивный кашель. Затем присоединяется озноб, температура тела повышается до 38–39 °С, появляются боли в мышцах и суставах, одышка, в легких выслушивают сухие и влажные хрипы. В крови обнаруживают эозинофилию. При рациональном лечении выздоровление наступает в течение 7–10 дней, но возможна хронизация процесса.

У лиц с нарушениями в иммунной системе легочный аспергиллез и аспергиллез другой локализации развивается как аутоинфекция. Он может развиваться остро (в дальнейшем приобретает хроническое течение) или постепенно, исподволь. При остром начале появляются неправильная лихорадка, интоксикация, озноб, потливость, кашель со слизисто-гнойной, нередко с прожилками крови, мокротой. В мокроте можно увидеть зеленовато-серые палочки — мицелий гриба. Частые симптомы — одышка, боли в грудной клетке при дыхании. Нарастают слабость, похудание. При исследовании крови обнаруживают лейкоцитоз, эозинофилию, увеличение СОЭ. При рентгенологическом исследовании выявляют инфильтраты, особенно в средних и нижних отделах легких, возможно образование полостей распада.

Хронические формы чаще наслаиваются на предшествующий легочный деструктивный процесс (бронхоэктазы, каверны, абсцессы). Характеризуются усилением кашля, субфебрильной температурой тела, появлением запаха плесени изо рта, обнаружением в мокроте скоплений гриба. Рентгенологически можно наблюдать заполнение полостей постепенно растущей шаровидной тенью — аспергилломой, которая способна достигать 3–5 см в диаметре и более. Течение хронического аспергиллеза волнообразное, прогрессирующее, с периодами обострений и ремиссий. Особенно тяжело развивается болезнь при двустороннем поражении.

При резко выраженном иммунодефиците, в частности при СПИДе, аспергиллез принимает генерализованное течение. При этом происходит гематогенное распространение возбудителя из первичного очага (обычно легких) с образованием метастатических очагов в других органах, чаще всего в центральной нервной системе, с образованием абсцессов мозга или развитием менингита. Также страдают пищеварительный тракт, кожные покровы. Возможен аспергиллез ЛОР-органов.

Диагностика. Клиническая диагностика представляет большие трудности. Важный, но непостоянный симптом — наличие в мо-

кроте зеленовато-серых комочков (скоплений мицелия и спор гриба). Определенное значение имеют эозинофилия крови и наличие эозинофилов в мокроте. Для подтверждения диагноза используют микроскопию и микробиологическое исследование мокроты, промывных вод бронхов, крови, СМЖ, а также гистологическое исследование биоптатов пораженных органов. Используют серологические методы диагностики (РСК и др.).

Дифференциальную диагностику проводят с другими микозами (пневмоплазмозом, кандидозом), туберкулезом, абсцессами легких, пневмонией, хроническим бронхитом.

Лечение. Лечение аспергиллеза проводят комплексно. Применяют противогрибковые препараты, иммуномодуляторы, проводят лечение основного заболевания, используют хирургические методы. Из противогрибковых препаратов наиболее эффективен амфотерицин В, который вводят внутривенно в 5% растворе декстрозы (глюкозы*) в дозе 250 ЕД/кг 2–3 раза в неделю в течение 4–12 нед. Против многих видов аспергилл эффективен итраконазол (орунгал*), который применяют в капсулах по 100 мг, назначают по 2 капсулы 3 раза в день на 4 дня, затем по 2 капсулы 2 раза в день в течение года и более. В острых случаях при наличии признаков анафилаксии назначают глюкокортикоиды и антигистаминные препараты. При локализованном процессе наиболее эффективно хирургическое лечение, которое сочетают с химиотерапией.

Прогноз. При локализованных поражениях, возможности радикального хирургического лечения, остром аспергиллезе у лиц с сохранной иммунной системой прогноз благоприятный. При распространенных формах летальность достигает 20–40%. При генерализованном течении болезни у больных ВИЧ-инфекцией прогноз неблагоприятный.

Профилактика. Профилактика направлена на борьбу с запыленностью на производстве, применяют респираторы. В стационарах, где сосредоточены больные иммунодефицитами, используют очистку поступающего воздуха воздушными фильтрами. Большое значение имеют ранняя диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся деструкцией легких.

Контрольные вопросы и задания

- Опишите распространение заболевания.
- Расскажите о свойствах возбудителя.

- Опишите эпидемиологию (окружающая среда как резервуар возбудителя).
- Каковы особенности патогенеза? Как происходит поражение легких?
- Опишите клиническую картину легочного аспергиллеза.
- Как протекает аспергиллез при иммунодефицитах?
- Перечислите принципы диагностики.
- Как проводят лечение и каков прогноз?

5.3. Кандидоз

Кандидоз — микоз с преимущественным поражением слизистых оболочек, а также диссеминацией возбудителя на фоне нарушений в иммунной системе и развития дисбиоза (дисбактериоза).

История и распространение. Грибы, отнесенные впоследствии к роду *Candida*, впервые выделены от больного Лангебеком (B. Langebeck) в 1839 г. В 1939 г. дрожжеподобные грибы были отнесены к роду *Candida*. Среди микозов по распространенности кандидоз занимает одно из первых мест. Рост заболеваемости начался в связи с началом применения антибиотиков в 40-х годах XX в., а в дальнейшем глюкокортикоидов и цистостатиков. Росту заболеваемости способствует учащение иммунодефицитных состояний.

Этиология. Грибы рода *Candida* включают более 150 видов, из них не менее 20 видов обнаружено у человека, развитие кандидоза в 90% случаев вызвано *C. albicans*, реже *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* и др. Кандиды могут существовать в двух формах: дрожевой — в виде крупных округлых клеток, которые обнаруживают в культуре и на поверхности слизистых оболочек, а также в форме псевдомицелия — в тканях. Кандиды — условно-патогенные микроорганизмы. К факторам патогенности относят адгезины, обуславливающие фиксацию кандид на поверхности эндотелия, олигосахариды клеточной мембраны, подавляющие клеточные иммунные реакции, а также ферменты — фосфолипазы и кислые протеазы, способствующие угнетению фагоцитоза и проникновению гриба в ткани. Кандиды имеют сложную антигенную структуру. Их антигены вызывают формирование гиперчувствительности замедленного типа и образование специфических антител. В культуре они устойчивы к действию низких температур, высушиванию.

При кипячении, действии средств дезинфекции и органических красителей быстро погибают.

Эпидемиология. Кандиды входят в состав нормальной микрофлоры слизистых оболочек ротовой полости и влагалища, причем у беременных частота обнаружения кандид на слизистой оболочке влагалища достигает 80%. Первичное инфицирование часто происходит во время родов. Экзогенное инфицирование происходит контактным, в частности на производстве, и половым путем. Естественная восприимчивость высокая, но клинически выраженные формы кандидоза развиваются только при нарушении защитных механизмов, поэтому обычно кандидоз является аутоинфекцией.

Патогенез и патоморфология. Кандидоз развивается только на неблагоприятном фоне. К типичным фоновым состояниям относятся следующие.

- Нарушение микроэкологии слизистых оболочек (дисбактериоз) при использовании антибиотиков широкого спектра действия.
- Нарушения в иммунной системе при приеме глюкокортикоидов и цитостатиков, тяжелых онкологических (гематологических) заболеваниях, эндокринных заболеваниях, особенно сахарном диабете, иммунодефицитах инфекционной природы (ВИЧ-инфекция, другие хронические инфекции), действии факторов окружающей среды (радиация), нарушениях питания (гиповитаминозы), нарушениях, обусловленных возрастом (новорожденные, особенно недоношенные, лица старших возрастных групп), при беременности.
- Повреждение наружных покровов (травмы, медицинские манипуляции). В этих условиях грибы начинают интенсивно размножаться, проникают в слизистые оболочки, кожу, превращаясь в мицелиальную форму; затем в подслизистый слой, в кровь с образованием вторичных очагов в различных органах и тканях или развитием генерализованной инфекции. В очагах характерны некротические изменения с последующим нагноением, вызванным бактериальной флорой. Под влиянием антигенов кандид происходит сенсibilизация организма с развитием аллергических поражений кожи, слизистых оболочек, органов дыхания, в которых грибы не обнаруживают. При восстановлении иммунного гомеостаза, состава нормальной флоры, благодаря действию антител, фагоцитозу проис-

ходит освобождение организма от возбудителя или кандиды вновь переходят в дрожжеподобную форму.

Клиническая картина. Различают следующие виды кандидоза:

- Кандидоз слизистых оболочек полости рта (хейлит, гингивит, глоссит, стоматит), ротоглотки (тонзиллит, фарингит), половых органов (вульвовагинит, баланопостит).
- Висцеральный кандидоз органов пищеварения (эзофагит, гастрит, энтероколит, гепатит), органов дыхания (ларингит, синусит, трахеит, бронхит, пневмония), мочевыделительной системы (уретрит, цистит, пиелонефрит) сердечно-сосудистой системы (эндокардит), ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), опорно-двигательной системы (артрит, остеомиелит).
- Диссеминированный (генерализованный) кандидоз.

Возможны также аллергические поражения кожи, слизистых оболочек, пищеварительного тракта и органов дыхания.

Чаще всего встречаются поражения слизистой оболочки рта и ротоглотки — молочница. Сначала отмечают сухость и гиперемию слизистой оболочки ротоглотки. Затем появляются творожистые белого или кремового цвета наложения на слизистой оболочке щек, десен, твердого и мягкого нёба, внутренней поверхности губ. Они легко снимаются шпателем. При прогрессировании процесса наложения уплотняются, при их снятии слизистая оболочка кровоточит, на ней образуются эрозии. При гингивите десны становятся отечными, на них могут образовываться язвы. При глоссите, помимо наложений, появляются продольная и поперечная исчерченность языка, атрофия сосочков, иногда гиперкератоз и гипертрофия сосочков. При этом язык покрывается темным налетом, приобретая характерный вид «черно-волосатого языка». Возможно появление эрозий в углах рта. Кандидозная ангина характеризуется появлением творожистых наложений на миндалинах на фоне слабой гиперемии. Общее состояние нарушается мало. Больные могут жаловаться на небольшие боли при глотании.

При кандидозе кожи в кожных складках образуются четко очерченные очаги, покрытые корочками, локализованными поверх эрозий. Больных беспокоят зуд и жжение. Появляется также поражение ногтевого ложа и ногтей. Кандидозные вульвовагиниты характеризуются зудом, жжением в области половых органов, выделениями белого цвета. На слизистой оболочке характерные творожистые белые наложения.

Висцеральные поражения могут быть локальными (один орган) или распространенными, они обычно сочетаются с поражением слизистых оболочек ротоглотки и кожи.

Особенно типичен эзофагит, который развивается постепенно. Сначала появляются боли при глотании пищи за грудиной, дисфагия. При эзофагоскопии обнаруживают гиперемию слизистой оболочки, эрозии, белые наложения. У больных ВИЧ-инфекцией эзофагит может протекать бессимптомно. Колит, энтероколит сопровождаются болями в животе, диареей с примесью слизи и крови в испражнениях. Возможны интоксикация, лихорадка, потеря массы тела, у детей — обезвоживание. При эндоскопии выявляют катаральные, эрозивные и даже язвенные поражения.

Нередкое проявление кандидоза — поражение органов дыхания, особенно характерное для пожилых и детей младшего возраста на фоне антибиотикотерапии. Страдают слизистые оболочки носа и его придаточных пазух, гортани и бронхов. Особенно часто поражаются базальные отделы легких. На фоне общего недомогания появляются лихорадка, сухой кашель, «царапающие» боли в груди. Затем кашель становится продуктивным, мокрота сначала скудная, сероватого цвета, иногда с запахом дрожжей, затем она становится более обильной. Обычно поражению легких предшествует кандидоз слизистых оболочек и кожи.

Возможны также кандидоз мочевыводящих путей (цистит, уретрит), кандидозный эндокардит, кандидозный менингит.

Для диссеминированного кандидоза характерны лихорадка, интоксикация, озноб, пот, одышка, тахикардия. Общие симптомы сочетаются с поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Без лечения течение болезни прогрессирующее.

Течение всех форм кандидоза может осложняться развитием кандидоаллергии, способной проявляться развитием дерматита, крапивницы, стоматита, конъюнктивита, ринита, бронхиальной астмы, энтероколита. В отличие от кандидоза, при кандидоаллергии в очагах поражения грибов не обнаруживают. При генерализованном кандидозе возможно присоединение бактериальной флоры (стафилококка) и развитие сепсиса смешанной этиологии.

Течение кандидоза может быть острым, затяжным и хроническим. Оно зависит от причины, вызвавшей болезнь, и проводимой терапии.

Диагностика. Предварительный диагноз кандидоза слизистых оболочек и кожи устанавливают на основании характерного вида кандидозных поражений. Диагноз подтверждают микологическими исследованиями: обнаружением мицелия или псевдомицелия в соскобах со слизистых оболочек, кожи, ногтей, биоптатах тканей, выделением культуры гриба из стерильных в норме субстратов (крови, СМЖ).

Дифференциальная диагностика зависит от локализации процесса. Приходится дифференцировать заболевание от афтозного вирусного стоматита, пятен Филатова—Коплика при кори, дифтерии, различных дерматитов.

Лечение. Лечение локализованных поражений слизистых оболочек и кожи проводят на дому, при поражении внутренних органов и диссеминированных формах необходима госпитализация. В зависимости от клинической формы болезни применяют противогрибковые средства: местно, внутрь или парентерально. Поражения кожи и слизистых оболочек обрабатывают следующими препаратами: метилтиониния хлорид (метиленовый синий[▲]), фулорцин[▲], ундециленовая кислота + ундециленат цинка (микосептин[▲]), леворин (левориновая мазь 500 тыс. ЕД/г[▲]), нистатин (нистатиновая мазь 100 тыс. ЕД/г[▲]). Полость рта орошают борной кислотой (борной кислоты раствор в глицерине 10%[▲]), йодолиполом[▲].

При диссеминированных формах применяют флуконазол (дифлюкан[▲]) в дозе 50–100 мг/сут, кетоконазол (низорал[▲]) 200–400 мг/сут, а также клотримазол, итраконазол, амфотерицин В. Обязательные условия эффективности терапии — полноценное питание, лечение фоновых заболеваний, нормализация состава кишечной флоры с помощью эубиотиков, применение по показаниям иммуномодуляторов, таких как имунофан[▲], азоксимера бромид (полиоксидоний[▲]) и др.

Прогноз. При локализованных формах прогноз благоприятный, при диссеминированных — серьезный. Во многом прогноз зависит от своевременности лечения кандидоза и фоновых болезней.

Профилактика. Профилактика направлена на устранение факторов, способствующих развитию кандидоза. Большое значение имеют соблюдение правил личной гигиены, тщательный уход за детьми, особенно недоношенными, полноценное питание, своевременное лечение иммунодефицитов и дисбактериоза. При ВИЧ-инфекции

проводят химиопрофилактику грибковых поражений с использованием нистатина, кетоконазола и флуконазола в зависимости от количества лимфоцитов CD4+.

Контрольные вопросы и задания

- Дайте определение болезни.
- Каково распространение кандидоза?
- Опишите возбудителя, его свойства, формы существования.
- Укажите особенности эпидемиологии кандидоза.
- Дайте характеристику кандидоза как аутоинфекции.
- Укажите факторы, способствующие развитию болезни.
- Опишите кандидоз слизистых оболочек.
- Укажите формы висцерального кандидоза.
- Перечислите антимикотические препараты для местного и системного применения.
- Каковы основные направления профилактики кандидоза?

5.4. Кокцидиоидоз

Кокцидиоидоз — сапронозный микоз с аспирационным механизмом передачи, характеризующийся преимущественным поражением легких и диссеминацией патологического процесса у лиц с нарушениями в иммунной системе.

История и распространение. Болезнь описана впервые в 1892 г., возбудитель обнаружен в почве в 1900 г. Кокцидиоидоз эндемичен в Западном полушарии, в западных и юго-западных штатах США, в Центральной и Южной Америке.

В США ежегодно регистрируют около 100 тыс. случаев заболевания. В эндемичных районах антитела против возбудителя (*Coccidioides immitis*) обнаруживают у 60–90% населения. Завозные случаи описаны в Европе. В России известно около 50 случаев. В эндемичных регионах заболеваемость кокцидиоидозом возросла в связи с распространением ВИЧ-инфекции, и кокцидиоидоз рассматривают как СПИД-ассоциируемую болезнь.

Этиология. *Coccidioides immitis* — диморфный гриб, обитающий в почве в мицелиарной форме, образующей артрспоры. Попадая в организм человека, артрспоры трансформируются в сферулы, в которых образуются эндоспоры. При разрыве оболочки сферулы эндоспоры распространяются по организму человека.

Эпидемиология. Артроспоры легко попадают в воздух, особенно в сухое время года, и разносятся его потоками. Заражение человека происходит воздушно-пылевым путем. Возможно проникновение кокцидий через кожу и пищеварительный тракт. Восприимчивость высокая, достаточно пребывания в эндемичном очаге в течение нескольких часов, но при нормальном состоянии Т-клеточной системы иммунитета инфекция протекает бессимптомно или в доброкачественной форме. Лица негроидной расы, беременные, принимающие глюкокортикоиды, обладают повышенной восприимчивостью.

Патогенез. Проникая в альвеолы с вдыхаемым воздухом, артроспоры трансформируются в сферулы, которые подвергаются фагоцитозу лейкоцитами, макрофагами и гигантскими клетками, однако фагоцитоз может быть незавершенным. Происходит образование воспалительной гранулемы, которая подвергается некрозу с последующим рубцеванием. При нормальном функционировании Т-клеточной системы иммунитета возбудитель элиминируется из организма. Формируется иммунитет. Длительно сохраняется ГПЗТ, что может быть выявлено внутрикожной пробой с кокцидиоидином. Инфекция в большинстве случаев протекает бессимптомно, реже в форме пневмонии. При Т-клеточном иммунодефиците процесс в легких прогрессирует, формируются крупные инфильтраты, которые некротизируются. В последующем возникают каверны и абсцессы. При иммунодефиците возможна и гематогенная диссеминация возбудителя. При этом обнаруживают вторичные очаги в коже, мышцах, костях, печени, ЦНС. Болезнь принимает генерализованное течение.

Клиническая картина. Выделяют четыре основные формы болезни: острую легочную, хроническую легочную, хроническую с внелегочными проявлениями, диссеминированную.

Острая легочная форма. Инкубационный период длится 10–20 дней. Болезнь развивается остро, сопровождается лихорадкой, ознобом, катаральными явлениями, кашлем с мокротой, иногда кровохарканьем, болями в грудной клетке. Рентгенологически — пневмония, увеличение лимфатических узлов корней легких, возможен плеврит. У части больных возникают токсико-аллергические реакции — боли в суставах, крапивница, узловатая эритема. Большинство больных через несколько недель выздоравливают. У части из них происходит некроз пневмонических очагов, фор-

мируются тонкостенные каверны. Болезнь принимает хроническое течение. В ткани легких образуются гранулемы, в которых сохраняются жизнеспособные сферулы.

У части больных с хроническим легочным процессом через несколько месяцев после инфицирования наблюдаются внелегочные проявления — язвенно-некротические поражения кожи, абсцессы в мягких тканях, остеомиелиты, артриты, полиаденит. Наиболее тяжелое осложнение хронического кокцидиоидоза с внелегочными проявлениями — развитие вялотекущего менингита, заканчивающегося смертельным исходом.

У больных СПИДом и при других иммунодефицитах развивается тяжелая диссеминированная инфекция, характеризующаяся высокой лихорадкой с ознобом и потом, потерей массы тела, часто двусторонним поражением легких, кровохарканьем, распадом легочной ткани, плевритом, поражением лимфатических узлов, кожи, мягких тканей, почек, ЦНС, прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом болезни.

Диагностика. Клиническая диагностика представляет трудности. Для подтверждения диагноза используют микологическое исследование мокроты, гнойного отделяемого абсцессов, биоптатов, окрашенных по Романовскому—Гимзе, в которых обнаруживают сферулы и эндоспоры гриба. Возможно также получение культуры гриба в специализированных лабораториях с высокой степенью бактериологической защиты. Используют внутрикожную алергологическую пробу с кокцидиоидином.

Дифференциальную диагностику проводят с другими глубокими микозами, туберкулезом, сифилисом, остеомиелитом.

Лечение. Лечение проводят амфотерицином В в дозе 0,5–1,0 мг/кг в/в 2 раза в сутки или флуконазолом (дифлюканом*) по 200–400 мг/сут. Длительность лечения составляет не менее 2 мес. Для предупреждения рецидивов проводят поддерживающую терапию этими же препаратами. При локализованных поражениях легких применяют хирургические методы лечения.

Прогноз. У лиц без нарушений в иммунной системе прогноз при острой легочной форме благоприятный. При хронизации процесса прогноз серьезный. У больных СПИДом прогноз неблагоприятный.

Профилактика. Специфическая профилактика не разработана. Лицам, страдающим иммунодефицитом, не рекомендуют пребыва-

ние в эндемичных регионах. Больных ВИЧ-инфекцией в эндемичных регионах обследуют для раннего выявления кокцидиоидоза.

Контрольные вопросы и задания

- Каково распространение болезни?
- Опишите этиологию. Какие известны формы существования возбудителя?
- Опишите кокцидиоидоз как сапронозный микоз.
- Опишите патогенез.
- Опишите клиническую картину. Укажите основные формы болезни.
- Опишите принципы диагностики (специфическая терапия, прогноз).

5.5. Криптококкоз

Криптококкоз — оппортунистический глубокий микоз, характеризующийся полиорганностью поражений, тяжелым течением болезни при поражении ЦНС.

Распространение. Криптококкоз распространен повсеместно, но чаще наблюдается в странах с субтропическим и тропическим климатом.

Этиология. Возбудитель криптококкоза — *Cryptococcus neoformans*. Имеет 4 серовара А, В, С, D. Образует в культуре круглые дрожжеподобные почкующиеся клетки размером 4–8 мкм, покрытые капсулой. Основной фактор патогенности — мукополисахаридная капсула, которая препятствует фагоцитозу и синтезу провоспалительных цитокинов, фактором патогенности является также фермент феноксидаза.

Эпидемиология. Источником криптококков является почва, содержащая органические вещества (помет голубей), реже гниющие фрукты, овощи, растения. Болезнь встречается у грызунов, кошек, собак, домашнего скота. Заражение происходит воздушно-пылевым путем при вдыхании бескапсульных клеток и цист, реже через поврежденную кожу и слизистые оболочки. Восприимчивы люди, больные ВИЧ-инфекцией при наличии иммунодефицита, также при наличии иммунодефицита другой этиологии. Криптококкоз — СПИД-индикаторное заболевание.

Патогенез. Возбудитель первично размножается в легочной ткани, вызывая пневмонию, при отсутствии иммунодефицита,

протекающую доброкачественно. При наличии иммунодефицита пневмония принимает хронический прогрессирующий характер, возбудитель распространяется гематогенно, проникает в различные органы, вызывая диссеминированную инфекцию с поражением костей, кожи и ЦНС. Поражение ЦНС приводит к развитию менингоэнцефалита, протекающего с картиной прогрессирующего ОНГМ, приводящего к дислокации мозга и к смерти больного.

Клиническая картина. Инкубационный период не установлен. Поражение легких протекает бессимптомно. Возможен продуктивный кашель. При ВИЧ-инфекции наблюдаются лихорадка, одышка, развитие плеврита. Мокрота может быть с примесью крови, возможно образование каверн, плевральный выпот. Нарастает дыхательная недостаточность, которая является причиной смерти.

Как самостоятельная форма болезни и проявление диссеминированного криптококкоза является поражение кожи. Элементы сыпи сначала представлены папулами, которые трансформируются в плоские бляшки, затем изъязвляются. Элементы сыпи располагаются на волосистой части головы и лице, без лечения существуют длительно, без тенденции к заживлению. Поражение костей характеризуются остеоллизом с образованием очагов остеопороза. Возможно поражение органов зрения, предстательной железы.

Наиболее распространенной формой болезни является криптококковый менингоэнцефалит. Болезнь развивается подостро, так как возбудитель не вызывает первичной воспалительной реакции. Появляются лихорадка, упорные головные боли, сопровождающиеся тошнотой, реже рвотой. При осмотре выявляют менингеальный синдром, выраженный слабо или умеренно, обычно не в полном объеме. СМЖ при пункции вытекает струей, ее давление повышено до 300–500 мм вод.ст. и выше. При исследовании мазка выявляется смешанный или лимфоцитарный 2–3-значный плеоцитоз, часто обнаруживаются клетки возбудителя. Повышено содержание белка, понижено содержание глюкозы. Характерно повышение уровня лактата до 5 ммоль/л и выше. Болезнь имеет прогрессирующее течение, однако больные длительно сохраняют активность, затем наступает внезапное резкое ухудшение, обусловленное дислокацией мозга, сопровождающееся судорогами, потерей сознания, нарушением дыхания, приводящим к развитию апноэ и к смерти больного. Дислокация мозга возможна в течение 10–12 дней на фоне лечения.

Картина крови малохарактерна, часто наблюдают повышение уровня ЛДГ в крови и СМЖ.

Диагностика. Клиническая картина малохарактерна. Диагноз подтверждается обнаружением в СМЖ, мокроте, мазках из кожных элементов, иногда в крови дрожжевых клеток, окруженных капсулой. В крови и СМЖ методом ПЦР обнаруживают генетический материал возбудителя, при посеве возбудителя на среду Сабуро, выделяют чистую культуру возбудителя, определяют его чувствительность к антимикотическим препаратам.

Дифференциальный диагноз проводят с вирусными, туберкулезным и другими бактериальными менингитами.

Лечение проводят вориконазолом, флуконазолом, амфотерицином В (при поражении ЦНС) и другими антимикотическими препаратами. При поражении ЦНС они вводятся в/в в максимальных дозах. В связи с резистентностью возбудителя к антимикотическим средствам до определения чувствительности применяют 2 препарата. Эффективность лечения определяют методом количественной ПЦР по снижению микробной нагрузки, микроскопии СМЖ и других субстратов, санации СМЖ. Применяют патогенетическую терапию ОНГМ, у больных ВИЧ-инфекцией — АРВТ.

Профилактика. Методы профилактики не разработаны. У больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС обязательно исследование СМЖ на криптококкоз.