

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра инфекционных болезней

Е. Л. КРАСАВЦЕВ, В. М. МИЦУРА

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов лечебного факультета,
факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран,
4–5 курсов медико-диагностического факультета
медицинских вузов

Гомель
ГомГМУ
2017

УДК 616.92/.93 (072)

ББК 55.144.4я73

К 78

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры инфекционных болезней
Белорусского государственного медицинского университета

С. В. Жаворонок;

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Н. В. Голобородько

Красавцев, Е. Л.

К 78 Геморрагические лихорадки: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов лечебного факультета, факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран, 4–5 курсов медико-диагностического факультета медицинских вузов / Е. Л. Красавцев, В. М. Мицура. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 68 с.

ISBN 978-985-506-985-1

В учебно-методическом пособии рассматриваются вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики геморрагических лихорадок. Особое внимание уделено профилактике заболевания. Пособие соответствует программе по инфекционным болезням

Предназначено для студентов 4–6 курсов лечебного факультета, факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран, 4–5 курсов медико-диагностического факультета медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 13 июня 2017 г., протокол № 5.

УДК 616.92/.93 (072)

ББК 55.144.4я73

ISBN 978-985-506-985-1

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Геморрагические лихорадки (общая характеристика)	4
2. Арбовирусные (комариные и клещевые)	
геморрагические лихорадки	6
Желтая лихорадка	6
Лихорадка денге	11
Лихорадка долины Рифт	17
Конго-крымская лихорадка	20
Омская геморрагическая лихорадка	25
Лихорадка чикунгунья	28
Болезнь Кьясанурского леса	31
3. Контагиозные геморрагические лихорадки	34
Лихорадка Ласса	35
Южноамериканские геморрагические лихорадки	39
Аргентинская геморрагическая лихорадка	39
Боливийская геморрагическая лихорадка	42
Бразильская геморрагическая лихорадка	45
Венесуэльская геморрагическая лихорадка	48
Лихорадка Марбург	50
Геморрагическая лихорадка Эбола	53
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	58

1. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

(общая характеристика)

Геморрагические лихорадки — группа острых природно-очаговых вирусных болезней человека, характеризующаяся интоксикацией и развитием универсального геморрагического васкулита, проявляющегося геморрагическим синдромом, признаками поражения различных органов и систем.

Геморрагические лихорадки регистрируются практически на всех континентах. Одни из них известны в течение столетий, как, например, желтая лихорадка, лихорадка денге, другие стали известны сравнительно недавно, как, например, лихорадка Рифт — Валли (1977).

Эти заболевания приобретают все большее значение в последние годы с учетом их распространения, возникновения эпидемий, высокой контагиозности и летальности при некоторых из них. В современном мире в связи с миграцией населения, освоением новых территорий, развитием туризма геморрагические лихорадки, несмотря на их природную очаговость, могут заноситься далеко за пределы своей эндемичной территории. Перелетные птицы также могут переносить вирусы геморрагических лихорадок из эндемичных очагов зимовок с формированием сезонных или новых стойких природных очагов. В конце XX в. были описаны новые страшные геморрагические лихорадки — Эбола, Марбург, Ласса. В настоящее время различают 15 геморрагических лихорадок (ГЛ). Не все возбудители геморрагических лихорадок относятся к арбовирусам (передающиеся переносчиками-членистоногими), только 7 передаются с помощью переносчиков.

Возбудители четырех геморрагических лихорадок относятся к семейству *Flaviviridae*, роду флавивирусов. Это возбудители желтой и денге лихорадок, Кьясанурской лесной болезни и омской лихорадки (последняя в тропиках не встречается). Возбудители конго — Крымской и Рифт — Валли лихорадок, геморрагической лихорадки с почечным синдромом относятся к семейству *Bunyaviridae*, но к разным родам, соответственно к нейровирусам, флебовирусам и Hantavirus. Вирусы геморрагических лихорадок Эбола и Марбург относят к филовирусам (род *Filovirus*), Ласса, аргентинской и боливийской, бразильской и венесуэльской геморрагических лихорадок — к ареновирусам (род *Arenavirus*).

Общие эпидемиологические признаки ГЛ

1. Геморрагические лихорадки «привязаны» к определенным территориям (климатические условия, ландшафт, особенности флоры и фауны), в основном в странах субтропического и тропического климата.

2. Все геморрагические лихорадки — зоонозы, так как резервуаром вируса являются животные: приматы, грызуны, сумчатые, сельскохозяйственные животные, адаптированные к жизни именно на этих территориях.

3. Арбовирусные геморрагические лихорадки имеют выраженную сезонность, определяемую активностью переносчика;

4. Обычно заболеваниям среди людей предшествуют вспышки среди диких животных, затем развиваются эпизоотии среди домашних животных.

Эпидемиологические различия геморрагических лихорадок

Геморрагические лихорадки отличаются друг от друга механизмом передачи. В соответствии с этим Чумаков М. П. (1977) и Simpson (1978) предложили эпидемиологическую классификацию лихорадок. В зависимости от переносчика они делятся на комариные и клещевые. Для некоторых геморрагических лихорадок возможны и другие пути передачи, помимо трансмиссивного: воздушно-пылевой, контактный, парентеральный. Эти геморрагические лихорадки называют контагиозными. Некоторые авторы считают возможным передачу арбовирусов при определенных условиях «при дыхании, глотании, посредством других механизмов».

Патогенез. Вирус проникает в организм человека в основном трансмиссивным путем, реже контактным, воздушно-капельным и парентеральными путями. Затем вирус попадает в региональные лимфоузлы, где размножается с последующим выходом в кровь и проникновением в эндотелий капилляров и мононуклеарные фагоциты внутренних органов (печень, селезенка, костный мозг). Вторичный выход вируса из инфицированных тканей приводит к развитию вирусемии и клинических проявлений.

Поражение клеток эндотелия приводит к развитию универсального васкулита. По мере накопления антител наблюдается образование комплексов антиген-антитело с последующей их фиксацией на стенках сосудов, что приводит к развитию воспалительной реакции по типу феномена Артюса.

Клинические проявления, в основном, обусловлены именно этим воспалением, а не прямым действием вируса. Специфические факторы вирусентности, которые вызывают общий тяжелый интоксикационный синдром, недостаточно изучены. Утверждается, что предварительная сенсibilизация антигенно родственными вирусом вызывает иммунопатологический ответ, как например при геморрагической лихорадке денге.

Клиника. Для вирусных геморрагических лихорадок характерны сходные клинические проявления, но все различаются по этиологии и эпидемическим проявлениям. Для этих заболеваний характерны: короткий инкубационный период (3–18 дней), постепенное или острое развитие симптомов интоксикации в течение 3-х дней, при тяжелом течении могут развиваться энцефалопатии и энцефалиты, после которых развивается короткий период ремиссии на несколько часов; затем следует внезапное быстрое ухудшение состояния на 3–4-й день болезни. Среди клинических симптомов этого периода наиболее характерны склонность к кровотечениям. Это кожные геморрагии, носовые кровотечения, кровотечения из десен. Внут-

ренные кровотечения появляются в виде кровавой рвоты, мелены, гематурии и вагинальных кровотечений.

Вторая клиническая отличительная черта — кардиоваскулярные проявления, которые ведут к шоковому синдрому (обратимому или необратимому).

Могут развиваться и другие осложнения, включая обезвоживание, печеночную кому, гемолиз, ацидоз, поражение центральной нервной системы, вторичную бактериальную инфекцию.

Клиническая картина может очень сильно варьировать от легких, abortивных форм до тяжелых, приводящих к летальным исходам. Более того, эти инфекции могут протекать совершенно незаметно, иногда субклинически, оставляя после себя стойкий иммунитет. Соотношение клинически выраженных и инаппарантных форм составляет от 1:40 до 1:400, т. е. из 40–400 заразившихся только у одного наблюдаются клинические проявления.

Восприимчивость к геморрагическим лихорадкам высокая, особенно для неиммунных лиц. Местное население переносит легкие и стертые формы.

Диагностика геморрагических лихорадок сложна. При этом учитывается географический (эпидемиологический) анамнез и клинические особенности.

Значение имеет выделение вируса из крови в первые 3–4 дня (самое позднее — до 7 дня) или из тканей, полученных посмертно. Выделение осуществляют путем заражения мышей-сосунков (церебрально) или чувствительных клеток позвоночных или насекомых (переносчиков). После инкубации в течение 3–4 дней клетки исследуют на наличие вируса методом иммунофлюоресценции.

Для специфической диагностики все чаще используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Но более массово применяют иммуноферментный анализ (ИФА) или другие серологические тесты (иммунофлюоресценция, латекс-агглютинация и др.).

Морфологические изменения во внутренних органах не носят специфического характера.

2. АРБОВИРУСНЫЕ (КОМАРИНЫЕ И КЛЕЩЕВЫЕ) ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

Желтая лихорадка

Желтая лихорадка — острое природно-очаговое арбовирусное заболевание, передаваемое комарами, характеризуется лихорадкой, высокой двухфазной лихорадкой, геморрагическим синдромом, тяжелой интоксикацией, поражением почек и печени и других органов.

Этиология. Возбудитель — вирус *Viscerophilus tropicus*, РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Flaviviridae* семейства *Togaviridae*, является арбовирусом антигенной группы В. Диаметр сферических вирусных частиц до 40 нм. Вирус желтой лихорадки имеет антигены, родственные антигенам многих других флавивирусов: лихорадки Западного Нила, японского энцефалита, денге и энцефалита Сент — Луис, вируса Зика. Этот вирус имеет один серотип, но 2 серологических варианта (африканский и южноамериканский). Вирус культивируется в развивающихся куриных эмбрионах и культурах тканей, вызывает заболевания у обезьян, белых мышей, а при внутримозговом заражении патогенен и для морских свинок, у инфицированных крыс, хомяков, кроликов возникает субклиническая инфекция. При длительном культивировании вируса на куриных эмбрионах получены авирулентные штаммы (например, 17-D), которые используются как вакцинальные. Вирус весьма чувствителен к действию высоких температур (разрушается через 10 мин при температуре +60 °С, при кипячении мгновенно), при низких сохраняется годами, выдерживает высушивание, губительны для него многие дезинфицирующие средства, но он резистентен к действию фенола и сулемы.

Эпидемиология. Желтая лихорадка относится к карантинным болезням. В настоящее время случаи заболевания желтой лихорадкой регистрируются в Центральной и Западной Африке и Южной Америке (Боливия, Бразилия, Колумбия, Перу, Эквадор и др.). Переносчики — комары. Известны два эпидемиологических типа желтой лихорадки: 1) городской (антропонозный) и 2) сельский (желтая лихорадка джунглей). В первом случае заражение комара (*Aedes aegypti*, обитает лишь в тропических и субтропических странах) происходит при укусе больного человека в конце инкубационного периода или в первые 3–4-го дня заболевания и приводит к развитию эпидемий. В слюне комара вирусы появляются на 8–12 день после кровососания. Инфицированный комар заразен в течение всей жизни (1–2 месяца). Описана и трансвариальная передача у некоторых видов комаров. При сельском типе желтой лихорадки источником инфекции являются обезьяны-мармозеты, а переносчиком — комары *Aedes africanus*, *Aedes simpsoni*, чаще при этом встречается спорадическая заболеваемость. Иногда источником и резервуаром инфекции служат другие дикие животные (опоссумы, редко другие виды). В Америке основными переносчиками желтой лихорадки являются комары рода *Haemagogus*. Комары-переносчики обитают и в Азии, но желтая лихорадка там не встречается. Так как путь передачи этой инфекции трансмиссивный, то при отсутствии переносчика (комара) пациент эпидемиологической опасности не представляет. Но заражение возможно при попадании крови инфицированного человека (до 3–4 дня болезни) на поврежденную кожу или слизистые оболочки неиммунного человека. Описаны случаи заражения при лаборатор-

ных исследованиях при работе с инфицированным биологическим материалом. Восприимчивость у людей всеобщая, в эндемичных очагах чаще болеют дети и приезжие (отсутствует приобретенный иммунитет). Врожденного иммунитета к желтой лихорадке не существует, переболевшие приобретают стойкий пожизненный иммунитет.

Патогенез. Вирус желтой лихорадки проникает в организм человека со слюной при укусе инфицированным комаром, не вызывая реакции в области входных ворот. Известны случаи лабораторных заражений аэрогенным путем. От места внедрения возбудитель распространяется лимфогенным путем и достигает регионарных лимфатических узлов, где размножается и накапливается в течение 3–6, реже 9–10 дней (инкубационный период). Потом вирус проникает в кровь (фаза вирусемии), эта фаза продолжается в течение 3–5 дней. Вирус в это время распространяется практически по всем органам и тканям (печень, селезенка, почки, костный мозг, лимфатические узлы), вызывая их поражение. Развивается универсальный капилляротоксикоз, что приводит к геморрагическому синдрому. В это время появляются множественные кровоизлияния в различных органах. Увеличивается печень, в ней происходит очаговый некроз печеночных клеток. Характерно образование телец Каунсельмена (внутриклеточные гиалиновые отложения) и Торреса (внутриядерные эозинофильные включения). В центральных зонах печеночных долек отмечают белковую и жировую дегенерацию гепатоцитов. Поражение печени проявляется синдромами цитолиза и холестаза. В основе повреждений других органов также лежат сосудистые нарушения. В почках, селезенке, миокарде, лимфатических узлах обнаруживают отек, кровоизлияния, некроз почечных канальцев. После перенесенной болезни развивается напряженный иммунитет.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 3 до 6 сут (до 10 дней). В клиническом течении желтой лихорадки можно выделить 4 периода:

- начальный лихорадочный период (стадия гиперемии);
- период ремиссии;
- реактивный период (стадия венозного стаза);
- реконвалесценции

При тяжелых формах болезни период ремиссии может отсутствовать.

Характерно острое начало с выраженным ознобом, с появлением сильной головной боли, выраженных болей в пояснице, спине, конечностях. Температура тела уже к концу первых суток достигает 40–41 °С и выше. Пациенты жалуются на тошноту, многократную рвоту. При осмотре наблюдается гиперемия шеи, верхней части туловища, гиперемии одутловатость лица, верхней части туловища, отечность век, инъекция сосудов склер и конъюнктив («кроличьи глаза»), слизистая оболочка полости рта гиперемирована, язык сухой, края языка покрасневшие. Пульс учащается до 100–130 в 1 мин. Пациенты могут быть эйфоричны, иногда возникает бред. К концу первого периода (3–4-й день болезни) могут появиться циа-

ноз, желтуха. Печень и селезенка увеличиваются, появляется их чувствительность при пальпации. В это время могут появиться носовые кровотечения, кровоточивость десен. Тахикардия сменяется брадикардией, гипертензия — гипотензией. Появляется характерная «амаррильная маска»: лицо багрово-синее, одутловатое, губы ярко-красного цвета, конъюнктивы гиперемированы, глаза блестящие, появляется слезотечение. На 4–5-й день болезни стадия гиперемии сменяется кратковременной ремиссией: самочувствие больного улучшается, температура тела снижается до субфебрильной, появляется аппетит, уменьшаются головные и мышечные боли. Но через несколько часов (иногда через 1–2 сут) температура вновь повышается, состояние больного прогрессивно ухудшается, наступает реактивный период (период венозных стазов). В этом периоде состояние больного ухудшается, присоединяются мучительная жажда, возникают носовые кровотечения, примесь крови обнаруживается в рвотных массах и кале. Нарастает слабость, появляется бред. Геморрагический синдром усиливается: появляются кровавая рвота, кровотечения из носа, кишечника, матки, на коже появляются петехии и даже крупные кровоизлияния. Гиперемия лица сменяется цианозом. Пульс редкий (до 60 уд/мин), значительно отстаёт от температуры (симптом Фаже), АД падает. Развивается олигоурия, иногда вплоть до анурии. В моче повышено содержание белка, появляются гиалиновые и зернистые цилиндры. В тяжелых случаях смерть наступает от почечной или печеночной недостаточности, либо инфекционно-токсического или геморрагического шока, отека мозга.

Если больной не погибает, то с 7–9-го дня его состояние постепенно улучшается. В легких случаях симптомы болезни не выражены, желтухи и геморрагического синдрома может не быть. Наблюдаются и молниеносные формы, когда больные умирают на 3-й день и даже раньше, ещё до появления желтухи. При этом наблюдается быстрое развитие клинических симптомов (желтуха, «черная» рвота). Смерть наступает от тяжелейших сосудистых расстройств.

Могут развиваться следующие осложнения: пневмония, миокардит, гангрена мягких тканей или конечностей, абсцессы в различных органах, чаще в почках, сепсис в результате наслоения вторичной бактериальной микрофлоры.

Диагностика. Большое значение в диагностике имеют эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости желтой лихорадкой и др.).

При лабораторном исследовании крови наблюдаются: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, в моче — обнаружение белка (чаще значительное) и эритроцитов, цилиндров, в сыворотке крови — увеличение содержания билирубина, остаточного азота, креатинина, мочевины и значительное повышение активности аминотрансфераз (больше АСТ, чем АЛТ).

При гистологическом исследовании биоптатов печени также имеются специфические изменения.

Вирусологическая диагностика: выделение вируса из биологических жидкостей (цереброспинальная жидкость, кровь, моча) путем заражения клеточных культур (культура клеток москитов, Vero) или путем введения материала в грудную полость москитов. Возможно заражение новорожденных и взрослых мышей. Идентификация вируса — в реакции нейтрализации или в ПЦР.

Серологические исследования проводят в динамике, результат оценивают по нарастанию титра антител. Все шире применяется иммуноферментный анализ для диагностики желтой лихорадки: обнаружение антител класса IgM к вирусу желтой лихорадки, а также антигенов вируса, что позволяет подтвердить диагноз в течение 3 ч.

Лечение. Этиотропное лечение не разработано. Эффект лечения препаратами интерферонов неубедителен. В некоторых случаях эффективно назначение плазмы или иммуноглобулинов, приготовленных из крови реконвалесцентов.

Назначается строгий постельный режим, молочно-растительная диета, комплекс витаминов. Обязательно назначают Р-витаминные препараты. Для коррекции ДВС-синдрома назначают гепарин в дозе 20 000–60 000 ЕД/сут (внутривенно по 5000–10 000 ЕД каждые 4 ч или капельно с растворами глюкозы). Действие препарата контролируется коагулограммой. Применяют преднизолон по 40–60 мг/сут как противовоспалительное, десенсибилизирующее и сосудостроительное средство. При упорной рвоте — парентерально гидрокортизон до 300 мг/сут.

Дезинтоксикационная терапия осуществляется во все периоды болезни. Основа патогенетической терапии при желтой лихорадке — коррекция всех нарушенных функций организма. Очередность назначения, комбинации препаратов зависят от клинической ситуации и определяются врачом.

При острой почечной недостаточности и угрозе уремической комы проводят гемодиализ. При наложении вторичной бактериальной инфекции назначают антибиотики.

Прогноз. При своевременно начатом лечении прогноз относительно благоприятный. При тяжелом течении во время последних эпидемических вспышек летальность достигала 40–80 %. Прогностически неблагоприятным следует считать появление «черной» рвоты, а также анурии.

Цифры летальности можно считать несколько завышенными, так как легкие формы желтой лихорадки обычно не выявляются и не учитываются.

Профилактика и мероприятия в очаге. Профилактика желтой лихорадки предполагает своевременное выявление, изоляцию и лечение больных, уничтожение комаров-переносчиков болезни и защиту человека от их укусов.

Основу специфической профилактики желтой лихорадки является иммунизация населения. В соответствии с решением ВОЗ (1989) прививки против желтой лихорадки включены в расширенную программу иммунизации. Вакцинация проводится двумя типами живых вакцин: американской из штамма 17D, полученного при длительном пассаже вируса желтой лихорадки в культуре ткани, и французской вакцины «Даккар», изготовленной при длительных внутримозговых пассажах вируса на белых мышах.

Подозрительные лица и больные, прибывшие из эндемических мест, подвергаются изоляции на 6 сут. Направляющиеся в эндемичные районы Южной Америки и Африки прививаются не позднее за 10 дней до выезда.

В соответствии с Международными медико-санитарными правилами обо всех случаях заболевания желтой лихорадкой каждое государство обязано немедленно информировать ВОЗ и правительства других стран.

Лихорадка денге

Лихорадка денге (синонимы: костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка жирафов, пятидневная лихорадка, семидневная лихорадка, финиковая болезнь) — острая трансмиссивная вирусная болезнь, протекающая с лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией. Некоторые варианты лихорадки денге протекают с геморрагическим синдромом.

Этиология. Возбудители лихорадки денге относятся к вирусам семейства *Togaviridae* рода *Flavivirus* (арбовирусы антигенной группы В). Содержат РНК, имеют двухслойную липидную оболочку из фосфолипидов и холестерина, размеры вириона до 50 нм в диаметре. Инактивируется при обработке протеолитическими ферментами, формалином и при прогревании выше 60 °С, под влиянием ультрафиолетового облучения. В сыворотке крови пациентов вирус сохраняется при комнатной температуре до 2 мес., а высушенный — до 5 лет, хорошо переносит низкие температуры.

Известно 4 типа вируса денге, различных в антигенном отношении. Вирусы денге имеют антигенное родство с вирусами желтой лихорадки, японского и западно-нильского энцефалитов. Размножается на культурах тканей и клетках почек обезьян, хомяков, куриных эмбрионах и др. Чувствительны к этому вирусу белые мыши.

Эпидемиология. Первое описание болезни под названием костоломной лихорадки было дано еще в 1780 г. (BenjaminRush). Свое название заболевание получило в 1828 г. во время эпидемии на Кубе (от искаженного английского «dandy» — щеголь). В последние годы наблюдается значительное повышение заболеваемости в различных регионах. Сообщалось о значительных вспышках лихорадки денге в Китайской Народной Республике, Вьетнаме, Индонезии, Таиланде и на Кубе. Причины подъема заболеваемости остаются неясными, несмотря на большой интерес к проблеме лихорадки денге. В Юго-Восточной Азии это заболевание является одной из основных причин смертности детей.

Источником инфекции служат больной человек, обезьяны и, возможно, летучие мыши. Передача инфекции у человека осуществляется комарами *Aedes aegypti*, у обезьян — *A. albopictus*. Комар *A. aegypti* становится заразным через 8–12 дней после питания кровью больного человека, и остается инфицированным до 3 мес. и более. Вирус способен развиваться в теле комара лишь при температуре воздуха не ниже 22 °С. В связи с этим лихорадка денге распространена в тропических и субтропических районах (от 42 ° северной до 40 ° южной широты). Лихорадка денге встречается в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Океании, Африки, бассейна Карибского моря. Заболевают преимущественно дети, а также вновь прибывшие в эндемичный район лица. Различные типы вирусов встречаются в разных регионах мира: так, на Кубе регистрируется преимущественно 2-й тип вируса, в Индонезии — 3-й, в Таиланде выделены все 4 типа вируса. Как и при желтой лихорадке, описаны две эпидемиологические формы заболевания: лихорадка городов и лихорадка джунглей. Восприимчивость всеобщая, перекрестного иммунитета между различными вирусами нет, поэтому возможны повторные заболевания при заражении другим типом вируса. Тяжелее протекают повторные заболевания, особенно у детей. У девочек тяжелые заболевания встречаются чаще, чем у мальчиков.

Патогенез. Заражение происходит трансмиссивно, при укусе человека самками инфицированных комаров. На месте ворот инфекции через 3–5 дней возникает ограниченное воспаление, где происходит размножение и накопление вируса. В последние 12 ч инкубационного периода отмечается проникновение вируса в кровь. Вирусемия продолжается до 3–5-го дня лихорадочного периода. Лихорадка денге может протекать в классической и геморрагической формах. Строгой зависимости между типом вируса и клинической картиной не отмечается. От больных так называемой филиппинской геморрагической лихорадкой выделялись вирусы денге 2, 3 и 4 типов, при сингапурской геморрагической лихорадке — все 4 типа, при оценке этиологии таиландской геморрагической лихорадки одно время писали о новых типах вируса денге (5 и 6). В дальнейшем наличие этих типов вируса не было подтверждено.

В настоящее время установлено, что геморрагическая лихорадка денге и шоковый синдром денге могут вызывать все четыре серотипа вируса денге. В патогенезе заболевания особо важную роль играет внедрение в организм человека вирусов серотипов 1, 3 или 4, за которым через несколько лет следует и серотип 2. В развитии геморрагической лихорадки денге особое значение имеют иммунологические факторы, так как кроме нейтрализующих антител появляются и другие, получившие название «усиливающих антител». При низком содержании нейтрализующих антител, а количество «усиливающих антител» остается достаточно высоким, повторное заражение другим типом вируса приводит к бурному размножению вируса и развитию геморрагической формы лихорадки денге. Таким

образом, геморрагические формы возникают в результате повторного инфицирования местных жителей или при первичном инфицировании новорожденных, получивших антитела от матери. Интервал между первичным (сенсibiliзирующим) и повторным (разрешающим) заражением может колебаться от 3 мес. до 5 лет. При первичной инфекции любым типом вируса возникает классическая форма денге. Вновь пребывающие в эндемический очаг заболевают только классической формой денге.

Комплексы вирус–антитело присоединяются, а затем внедряются в моноклеарные моноциты с помощью Fc-рецепторов. Активная репликация вируса в этих клетках может приводить к серии вторичных реакций (активация комплемента, системы кинина и др., обладающих свойствами анафилотоксинов), к повышению проницаемости сосудистой стенки и к развитию ДВС-синдрома. С этими клетками вирусы проникают в печень, почки, селезенку, легкие, лимфатические узлы, где происходит репликация и накопление вирусов, что приводит к дегенеративным и деструктивным изменениям. Морфологические изменения в органах нестойкие. Кожные высыпания появляются вследствие инфильтрации отежных сосочков кожи лимфоцитами и моноцитами. Генерализованная лимфаденопатия обусловлена активацией В-клеточной системы иммунитета.

Геморрагическая форма развивается лишь у местных жителей. При этой форме поражаются преимущественно мелкие сосуды, где выявляются набухание эндотелия, периваскулярный отек и инфильтрация моноклеарами. Повышение проницаемости сосудов приводит к нарушению объема плазмы, аноксии тканей, метаболическому ацидозу. С поражением сосудов и нарушением агрегатного состояния крови связано развитие распространенных геморрагических явлений. В более тяжелых случаях возникают множественные кровоизлияния в эндо- и перикарде, плевре, брюшине, слизистой оболочке желудка и кишечника, в головном мозге. Особенностью геморрагического шока при этом заболевании является сохранность компонентов плазмы в организме человека, только они находятся в тканях, а не в сосудистом русле. Такая особенность получила название «шоковый синдром денге». Общее содержание жидкости в организме остается в норме. При выздоровлении жидкость вновь возвращается в сосудистое русло из тканей.

Вирус денге оказывает также токсическое действие, с которым связаны дегенеративные изменения в печени, почках, миокарде. После перенесенного заболевания иммунитет длится около 2 лет, однако он типоспецифичен, возможны повторные заболевания в тот же сезон (через 2–3 мес.) за счет заражения другим типом вируса.

Клиника. Инкубационный период длится от 3 до 15 дней (чаще 5–7 дней). Заболевание обычно начинается внезапно. Лишь у отдельных больных за 6–10 ч отмечаются нерезко выраженные продромальные явления в виде разбитости и головной боли. Обычно среди полного здоровья появляются озноб, головная боль, боли в области орбит, боли в спине, крестце, позво-

ночнике, суставах (особенно коленных). Лихорадка наблюдается у всех больных, температура тела быстро повышается до 39–40 °С. Отмечаются резкая адинамия, анорексия, тошнота, головокружение, бессонница; у большинства больных — гиперемия и пастозность лица, инъекция сосудов склер, гиперемия слизистой ротоглотки. Иногда беспокоит кашель, возникает бред.

По клиническому течению различают лихорадочную форму денге (классическую) и геморрагическую лихорадку денге.

Классическая лихорадка денге протекает благоприятно, хотя у отдельных больных (менее 1 %) может развиваться коматозное состояние с остановкой дыхания. При классической лихорадке денге характерна динамика пульса: вначале он учащен, затем со 2–3-го дня появляется брадикардия до 40 уд/мин. У большинства больных увеличиваются периферические лимфатические узлы. Выраженные артралгии, миалгии и мышечная ригидность затрудняют передвижение больных. Спустя 2–3 дня температура тела понижается. Ремиссия длится 1–3 дня, затем снова повышается температура тела, появляются основные симптомы болезни. Общая длительность лихорадки 2–9 дней. Сыпь может появиться иногда во время первой лихорадочной волны, чаще при втором повышении температуры тела, а иногда в периоде апиреksии после второй волны, на 6–7-й день болезни. Однако у многих больных денге может протекать и без сыпи. Экзантема отличается полиморфизмом. Чаще она макулопапулезная (кореподобная), но может быть петехиальной, скарлатиноподобной, уртикарной. Сыпь обильная, зудящая, сначала появляется на туловище, затем распространяется на конечности, оставляет после себя шелушение. Локализуется сыпь на туловище, разгибательных поверхностях конечностей. Затем может распространяться на лицо и сгибательную поверхность конечностей. Элементы сыпи сохраняются в течение 3–7 дней. Геморрагические явления наблюдаются редко (у 1–2 % больных). В периоде реконвалесценции длительно (до 4–8 нед.) остаются астения, слабость, понижение аппетита, бессонница, мышечные и суставные боли. Это заболевание может протекать и в атипичной форме, когда длительность заболевания не превышает 2–3 сут. Симптомы заболевания выражены умеренно и быстро исчезают.

Геморрагическая лихорадка денге (филиппинская геморрагическая лихорадка, таиландская геморрагическая лихорадка, сингапурская геморрагическая лихорадка) протекает более тяжело, чаще регистрируется при повторном инфицировании. Болезнь начинается внезапно, начальный период характеризуется повышением температуры тела, кашлем, анорексией, тошнотой, рвотой, болями в животе, иногда очень сильными. Начальный период длится 2–4 дня. В отличие от классической формы денге, миалгии, артралгии и боли в костях возникают редко. При обследовании отмечается повышение температуры тела до 39–40 °С и выше, слизистая оболочка миндалин и задней стенки глотки гиперемирована, пальпируются увеличенные лимфатические узлы, печень увеличена. Лихорадка держится 2–7 дней. Ре-

цидивов лихорадки не бывает. В период разгара состояние больного быстро ухудшается, нарастает слабость. Для оценки тяжести процесса ВОЗ предложила клиническую классификацию геморрагической лихорадки денге (1987). Выделяют 4 степени, которые характеризуются следующими клиническими симптомами:

I. Лихорадка, симптомы общей интоксикации, появление кровоизлияний в локтевом сгибе при наложении манжетки или жгута («проба жгута»), тромбоцитопения и признаки сгущения крови.

II. Имеются все проявления, характерные для степени I + спонтанные кровотечения (внутрикожные, из десен, желудочно-кишечные), при исследовании крови - более выраженные гемоконцентрация и тромбоцитопения.

III. См. II + циркуляторная недостаточность, возбуждение. Лабораторно: гемоконцентрация и тромбоцитопения.

IV. См. степень III + глубокий шок (артериальное давление 0). Лабораторно-гемоконцентрация и тромбоцитопения.

Степени III и IV характеризуются как шоковый синдром денге. При обследовании больного в период разгара болезни отмечается беспокойство больного, конечности у него холодные и липкие, туловище теплое. Отмечается бледность лица, цианоз губ, у половины больных выявляются петехии, локализующиеся чаще на лбу и на дистальных участках конечностей. Реже появляется пятнистая или макулопапулезная экзантема. Снижается АД, уменьшаются пульсовое давление, появляются тахикардия, цианоз конечностей, появляются патологические рефлексy. Смерть чаще наступает на 4–5-й день болезни. Кровавая рвота, кома или шок являются прогностически неблагоприятными признаками. Распространенный цианоз и судороги представляют собой терминальные проявления болезни. Больные, пережившие критический период болезни (период разгара), быстро начинают поправляться. Рецидивов болезни не бывает.

Геморрагическая лихорадка денге чаще наблюдается у детей. У детей до 7 лет наиболее часто возникает «шоковый синдром денге» (инфекционно-токсический шок), а у подростков более выражен геморрагический синдром. Летальность при этой форме у нелеченых пациентов достигает 50 %.

Осложнения: энцефалит, менингит, миокардит, гломерулонефрит, психоз, полиневрит, пневмония, паротит, отит.

Диагностика. При распознавании учитываются эпидемиологические предпосылки (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости и др.). В период эпидемических вспышек клиническая диагностика не представляет трудностей и основывается на характерных клинических проявлениях (двухволновая лихорадка, экзантема, миалгия, артралгия, лимфаденопатия).

Диагностика геморрагической лихорадки денге основывается на критериях, разработанных ВОЗ. К ним относятся:

- лихорадка — острое начало, высокая, стойкая, продолжительностью от 2 до 7 дней;

- геморрагические проявления, включая, по меньшей мере, положительную пробу жгута и любой из следующих критериев: петехии, пурпура, экхимозы, носовые кровотечения, кровотечения из десен, кровавая рвота или мелена;
- увеличение печени; тромбоцитопения не более $100 \times 10^9/\text{л}$, гемоконцентрация, повышение гематокрита не менее чем на 20 %.

Критерии для диагностики шокового синдрома денге — быстрый, слабый пульс с уменьшением пульсового давления (не более 20 мм рт. ст.), гипотензия, холодная, липкая кожа, беспокойство. Классификация ВОЗ включает описанные ранее четыре степени тяжести. При классической лихорадке денге могут возникать слабо выраженные геморрагические симптомы, не отвечающие критериям ВОЗ для диагностики геморрагической лихорадки денге. Эти случаи следует рассматривать как лихорадку денге с геморрагическим синдромом, но не как геморрагическую лихорадку денге.

Наблюдается значительная лейкопения ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) с относительным лимфо- и моноцитозом, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови отмечается снижение содержания белка, факторов свертывания крови, небольшое повышение активности АСТ и АЛТ.

Лабораторно диагноз подтверждают выделением вируса из крови (в первые 2–3 дня болезни). Материалом заражают комаров, культуры комариных клеток. Разработаны методы обнаружения вируса денге с помощью моноклональных антител (метод флуоресцирующих антител), иммуноферментного анализа.

Серологические исследования не используются из-за перекрестных реакций при японском энцефалите, желтой лихорадке и др.

Дифференцируют от малярии, лихорадки чикунгунья, паппатачи, желтой лихорадки, других геморрагических лихорадок, инфекционно-токсического шока при бактериальных заболеваниях (сепсис, менингококцемия и др.).

Лечение. Этиотропного лечения лихорадки денге нет. Большое значение имеет патогенетическое лечение. Используются методы дезинтоксикации, коррекции ДВС-синдрома. Применяются также анальгетики и десенсибилизирующие средства.

В случаях тяжелой денге медицинская помощь врачей и медицинских сестер, имеющих опыт в области проявлений и развития болезни, может способствовать спасению жизни и снижению показателей смертности более чем с 50 до менее 1 %. При лечении тяжелой денге критическое значение имеет поддержание объема жидкостей организма пациента на надлежащем уровне.

Профилактика. В настоящее время единственным способом контроля или предотвращения передачи вируса денге является борьба с комарами-переносчиками с помощью следующих мер:

- предотвращение доступа комаров в места для откладки яиц путем управления состоянием окружающей среды и соответствующих изменений;

- надлежащая утилизация твердых отходов и уничтожение искусственных, сделанных человеком, сред обитания;
- хранение домашних запасов воды в закрытых емкостях и их еженедельное опорожнение и мытье;
- применение надлежащих инсектицидов для емкостей с водой, хранящихся вне помещений;
- использование индивидуальных средств защиты, таких как оконные противомоскитные сетки, одежда с длинными рукавами, обработанные инсектицидом материалы, спирали и испарители;
- улучшение участия и мобилизации отдельных сообществ для устойчивой борьбы с переносчиками инфекции;
- во время вспышек болезни чрезвычайные меры по борьбе с переносчиками могут также включать применение инсектицидов для распыления;
- для определения эффективности мероприятий по борьбе с переносчиками необходимо проводить активный мониторинг и эпиднадзор за переносчиками.

Вакцины для защиты от денге нет. Разработка вакцин против лихорадки денге затруднена, хотя в последнее время в этой области достигнут прогресс. ВОЗ предоставляет странам и частным партнерам технические рекомендации и руководство для поддержки научных исследований и оценки вакцин. Несколько кандидатных вакцин находятся на разных фазах клинических испытаний.

Лихорадка долины Рифт (Rift Valley fever)

Геморрагическая лихорадка долины Рифт (лихорадка Рифт — Валли) — вирусная зоонозная инфекция, для которой характерен трансмиссивный механизм возбудителя, проявляется лихорадкой, геморрагическим синдромом, ретинитом и энцефалитом.

Этиология. Возбудитель лихорадки долины Рифт — РНК-содержащий арбовирус рода *Phlebovirus* из семейства *Bunyaviridae*. В большинстве клеточных культур, в которых он размножается, под его воздействием наблюдается цитопатический эффект.

Вирус впервые был выделен и идентифицирован от больных овец в Кении (название местности — долина Рифт) в 1930 г., позже — в некоторых регионах Северной Африки южнее Сахары. При проведении исследований ученые (Daubney, Hudson) сами тяжело заболели. Работавший с ними врач Гарнхэм (Garnham, 1931) доказал зоонозный характер лихорадки долины Рифт, воспроизведя болезнь на добровольцах.

Эпидемиология. Лихорадка долины Рифт — энзоотический гепатит крупного рогатого скота. Это остро протекающая болезнь овец, коз и крупного рогатого скота. Между животными передается членистоногими и проявляется лихорадкой, некротическим гепатитом. Гибель домашнего скота от лихорадки долины Рифт приводит к серьезным экономическим

проблемам. Для человека источник возбудителя и резервуар инфекции — крупный и мелкий рогатый скот, верблюды, лошади, антилопы и обезьяны. Овцы более восприимчивы по сравнению с другими животными. При эпизоотии среди овец летальность у ягнят достигает 90 %, у овец — 10 %. Важным сигналом начала эпидемии является массовые спонтанные аборт у овец.

В период вирусемии человек также является источником инфекции для комара.

Переносчиками инфекции являются не менее 30 разновидностей комаров, относящихся к пяти родам (*Aedes*, *Culex*, *Mansonia* и другие виды). Зараженные комары способны передавать вирус в течение всей жизни. Комары рода *Aedes* могут передавать инфекцию трансвариально. Инфицированные яйца комаров могут длительно (месяцы, годы) сохраняться в сухих условиях. Интенсивность передачи возрастает в дождливые периоды года, когда возрастает количество и активность переносчиков. В различных географических областях преобладает конкретный переносчик.

Передача инфекции людям возможна:

- трансмиссивным путем (через укусы комаров);
- при контакте с кровью (другими жидкостями, органами) зараженного животного, при употреблении молока от больных животных;
- ингаляционным пути заражения (описан случай лабораторного заражения).

В сентябре 2000 г. появилось первое сообщение о случаях геморрагической лихорадки долины Рифт вне Африки (Саудовской Аравии и Йемене). Переносчиком на Аравийском полуострове был в основном *Aedes (Aedimorphus) vexans*.

Патогенезу человека мало изучен. Вирус проникает при укусе комаров через кожу и через слизистые при воздушно-пылевом пути передачи. Установлена высокая гепатотропность вируса у животных: у новорожденных ягнят выявлялись массивный некроз гепатоцитов, эозинофильная инфильтрация. У экспериментальных грызунов происходит развитие поражений печени и ЦНС (энцефалит). Также у животных отмечены выраженные изменения лимфатических узлов, где наблюдаются некротические изменения с серозным или геморрагическим экссудатом. В почках установлены поражения гломерулярного и тубулярного аппарата.

У человека установлены (в единичных исследованиях) поражение печени, дегенеративные процессы в миокарде, интерстициальная пневмония. В патогенезе заболевания отмечается роль сниженного функционального состояния макрофагальной системы, высокого уровня провоспалительных цитокинов (особенно при повреждении эндотелия сосудов).

Клиника. Инкубационный период составляет от 2 до 6 дней. Геморрагическая лихорадка долины Рифт начинается внезапно с повышения температуры, симптомов интоксикации. Часто пациентов беспокоят слабость, миалгии, боль в пояснице, головная боль, рвота, боли в животе. При

осмотре в начале заболевания лицо, склеры и конъюнктивы гиперемированы. Пальпируются увеличенные печень и селезенка, лимфатические узлы.

Через 2–3 сут отмечается временно улучшение состояния на 1–2 дня с последующим повторным повышением температуры.

При тяжелом течении преобладают симптомы поражения печени с развитием желтухи, явлений почечной недостаточности, геморрагического синдрома. На коже появляется петехиальная сыпь или крупные подкожные кровоизлияния, кровотечения различной локализации.

В настоящее время рассматривают 3 типа осложненного течения геморрагической лихорадки долины Рифт:

- развитие ретинита (чаще в центральных отделах сетчатки) в 0,5–2 % случаев (через 1–3 недели после начала заболевания), по характерным изменениям сетчатки ретроспективно можно судить о возможном наличии в анамнезе перенесенной геморрагической лихорадки долины Рифт. При осмотре глазного дна выявляется экссудат с геморрагиями в области желтого пятна. Пациенты жалуются на снижение зрения или даже полную слепоту. После перенесенного ретинита у большинства пациентов прогноз обычно благоприятный — зрение восстанавливается, но при формировании рубца зрение может снижаться и даже остается слепота;

- развитие менингоэнцефалита в 1 % случаев, часто приводящего к смерти;

- развитие геморрагического синдрома (кровотечения, геморрагическая сыпь и др.), ДВС-синдрома.

Неосложненное течение геморрагической лихорадки долины Рифт наблюдается в 98 % всех случаев, длительность заболевания составляет от 4 до 7 дней. После заболевания часто отмечается длительный астенический синдром. Летальность при различных вспышках колеблется от нескольких процентов до 50 %.

Диагностика. В первые 2–3 дня заболевания вирус выделяют из крови, фекалий и глоточных смывов путем заражения новорожденных белых мышей и культур клеток. Серологическая диагностика геморрагической лихорадки долины Рифт основана на определении специфических антител в ИФА (IgM). Для обнаружения антигенов вируса применяют РИФ. Прижизненное выявление маркеров вируса проводится в крови, а посмертно — из тканей с помощью ПЦР.

Лечение. Специфическое противовирусное лечение геморрагической лихорадки долины Рифт не разработано. В экспериментальных условиях установлена эффективность рибавирина, клиническая его эффективность у людей не доказана. В основном, патогенетическое лечение геморрагической лихорадки долины Рифт направлено на дезинтоксикацию, купирование геморрагического синдрома. В настоящее время в стационарных условиях при адекватной патогенетической терапии летальность не превышает 1 %.

Профилактика направлена на:

- вакцинацию животных двумя видами вакцин — живой аттенуированной и убитой; после вакцинации аттенуированной вакциной иммунитет сохраняется пожизненно;
- профилактику заболевания у людей с помощью убитой формалином вакцины; применение живой аттенуированной вакцины в настоящее время находится на стадии клинической апробации;
- выявление, ранняя диагностика и изоляция больных людей и животных;
- уничтожение комаров, защита от их укусов.

Конго-крымская лихорадка

Геморрагическая лихорадка Крым–Конго (ККГЛ, синонимы: геморрагическая лихорадка Крым — Конго — Хазер, крымско-конголезская лихорадка, среднеазиатская геморрагическая лихорадка, карахалак; Crimean–Congo hemorrhagic fever, Crimean hemorrhagic fever — англ.) — острое вирусное заболевание, относящееся к зоонозам с природной очаговостью. Характеризуется внезапным началом, двухволновой лихорадкой, значительной общей интоксикацией и выраженным геморрагическим синдромом.

Этиология. Болезнь обнаружена в 1944 г. в Крыму, а возбудитель был открыт в 1945 г. М. П. Чумаковым. В 1956 г. сходное заболевание было зарегистрировано в Конго, а выделенный позже из крови больного лихорадкой мальчика вирус оказался идентичным по антигенному составу. Возбудитель получил название вирус Конго. Является РНК–содержащим вирусом, относится к семейству Bunyaviridae, род Nairovirus. Вирионы сферической формы 92–96 нм в диаметре, при электронной микроскопии описаны овальные и нитевидные формы вируса. Вирус имеет однослойную липидную оболочку. На поверхности располагаются 2 гликопротеида, которые определяют высокие патогенные свойства вируса.

Наиболее чувствительны к вирусу клетки почек эмбриона свиней, сирийских хомячков и зеленых мартышек. В культурах, где происходит размножение и накопление вирусов, не выявляется цитопатогенный эффект. Вирус локализуется преимущественно в цитоплазме. Новорожденных мышей и крыс заражают инфицированным материалом внутрибрюшинно или в мозг. Взрослые лабораторные животные после инфицирования обычно переносят бессимптомную инфекцию. Вирус плохо выживает в окружающей среде, при кипячении погибает мгновенно, при 37 °С — через 20 ч, при 45 °С — через 2 ч. В высушенном виде он сохраняет жизнеспособность в течение двух лет, при низких температурах (-20...-70 °С) — не менее 3 мес.

Предполагают, что различия в течении заболевания в Африке и Европе могут быть связаны с различной патогенностью вирусов (летальность колеблется от 5 до 50 %).

Эпидемиология. Резервуаром вируса являются дикие мелкие млекопитающие: лесная мышь, малый суслик, заяц-русак, ушастый еж. Многие птицы являются устойчивыми в отношении данной инфекции, но страусы к ней чувствительны, и в эндемичных районах они являются источником инфекции в случаях заболевания людей. Так, например, одна из вспышек болезни произошла на страусиной бойне в Южной Африке. Птицы играют существенную роль в распространении ККГЛ, механически перенося клещей при своих миграциях. Вирус ККГЛ может находиться также у ряда диких и домашних животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы и козы.

Животные инфицируются в результате укуса инфицированных клещей, и вирус остается в их кровотоке примерно в течение одной недели после заражения, что при последующих укусах клещей обеспечивает продолжение цикла «клещ-животное-клещ». И хотя вирусом ККГЛ могут инфицироваться несколько видов клещей (более 20), основными переносчиками являются клещи вида *Hyalomma*. Считается, что инфекцию человеку переносят только половозрелые клещи, так как личинки и нимфы паразитируют в основном на мелких животных и птицах.

Заболеваемость характеризуется сезонностью с максимумом с мая по август. Болезнь наблюдалась в Крыму, Астраханской, Ростовской областях, Краснодарском и Ставропольском краях, Донецкой, Волгоградской, Херсонской областях, Азербайджане, а также в Средней Азии, Китае, Болгарии, бывшей Югославии, в большинстве стран Африки к югу от Сахары (Конго, Кения, Уганда, Нигерия и др.). В 80 % случаев заболевают лица в возрасте от 20 до 60 лет. Вирус ККГЛ передается людям либо при укусах клещей, либо при контакте с инфицированными кровью или тканями животных во время и непосредственно после забоя. Большинство случаев заражения происходит у людей, занятых в промышленном животноводстве, таких как сельскохозяйственные рабочие, работники скотобоен и ветеринары.

Передача от человека человеку может происходить в результате тесного контакта с кровью, выделениями, органами или другими жидкостями организма инфицированных людей. Могут также происходить и случаи внутрибольничной инфекции в результате ненадлежащей стерилизации медицинского оборудования, повторного использования игл и заражения материалов медицинского назначения. Не исключается возможность воздушно-пылевого заражения.

Патогенез. Воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща или мелкие травмы при контакте с кровью больных людей (при внутрибольничном заражении). На месте ворот инфекции выраженных изменений не наблюдается. Вирус проникает в кровь и накапливается в клетках регионарных лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, купферовских клетках печени. В дальнейшем после накопления в пораженных клетках возникает вторичная более массивная вирусемия, тогда и появляются признаки общей интоксикации, поражение эндотелия сосудов и развивается

разной выраженности геморрагический синдром. Вирус непосредственно повреждающе действует на эндотелий сосудов, их тонус, проницаемость. Активируется система комплемента, происходят изменения гипоталамуса, коры надпочечников. Вследствие поражения костного мозга развивается тромбоцитопения, печени — снижение факторов свертывания крови.

Патологоанатомические изменения характеризуются множественными геморрагиями в слизистые оболочки желудка и кишечника, наличием крови в их просвете, однако воспалительные изменения отсутствуют. Головной мозг и его оболочки гиперемированы, в них обнаруживаются кровоизлияния диаметром 1–1,5 см с разрушением мозгового вещества. По всему веществу мозга выявляют мелкие кровоизлияния. Кровоизлияния также наблюдаются в легких, почках и др. Морфологические изменения не специфичны, они похожи на изменения при других геморрагических лихорадках, геморрагических васкулитах. Характер и выраженность клинических проявлений будут зависеть от глубины поражений органов, которые при этом заболевании носят не воспалительный, а сосудистый характер. Многие вопросы патогенеза лихорадки Крым-Конго остаются неизученными.

Клиника. Продолжительность инкубационного периода зависит от способа заражения вирусом. После заражения в результате укуса клеща инкубационный период обычно продолжается 1–3 дня, при максимальной продолжительности в 9 дней. Инкубационный период после контакта с инфицированными кровью или тканями обычно длится 5–6 дней с документально зафиксированным максимальным периодом в 13 дней.

Продромальных явлений не бывает. Болезнь начинается внезапно, больные могут назвать даже час начала заболевания. Температура тела быстро повышается (иногда с потрясающим ознобом) и даже при легких формах болезни достигает 39–40 °С.

В начальном (предгеморрагическом) периоде отмечают лишь признаки общей интоксикации, характерные для многих инфекционных болезней. Первые признаки заболевания: озноб, жар, повышение температуры тела до 39–41 °С, сильная головная боль, боли в пояснице, суставах, мышцах, ломота во всем теле, нередко тошнота, общая слабость. При осмотре отмечается гиперемия кожи, брадикардия, приглушенность сердечных тонов.

Лихорадочный период с высокой температурой 39–40 °С может продолжаться до 12 дней (чаще в течение 1–5 дней). Отмечается покраснение кожи лица, шеи и верхней половины туловища, мелкие кровоизлияния на коже, склерах и конъюнктиве. Возможно возникновение кровотечений из различных органов.

К более редким проявлениям начального периода относится упорная головная боль, головокружение, нарушение сознания, сильные боли в икроножных мышцах, признаки воспаления верхних дыхательных путей. Лишь у некоторых больных еще до развития геморрагического периода появляются характерные для этой болезни симптомы: повторная рвота, не

связанная с приемом пищи, боли в пояснице, боли в животе, преимущественно в эпигастральной области. При появлении геморрагического синдрома отмечается снижение температуры тела до субфебрильной, через 1–2 дня температура тела вновь повышается, что обуславливает характерную для этой болезни «двугорбую» температурную кривую. Вторая волна лихорадки более короткая и менее выраженная.

Геморрагический период соответствует периоду разгара заболевания. Сроки появления и выраженность геморрагического синдрома определяют тяжесть и исход болезни. У большинства больных на 2–4-й день болезни (реже на 5–7-й день) появляется геморрагическая сыпь на коже и слизистых оболочках, гематомы в местах инъекций, наложения жгута, могут быть кровотечения (желудочные, кишечные и др.). Состояние больного резко ухудшается. Гиперемия лица сменяется бледностью, лицо становится одутловатым, появляются цианоз губ, акроцианоз. Сыпь на коже вначале петехиальная, в это время появляется энантема на слизистых оболочках ротоглотки, могут быть более крупные кровоизлияния в кожу. Возможны носовые, маточные кровотечения, кровохарканье, кровоточивость десен, языка, конъюнктив. Прогностически неблагоприятно появление массивных желудочных и кишечных кровотечений. Состояние больных становится еще более тяжелым, отмечают нарушения сознания. Характерны боли в животе, рвота, понос; печень увеличена, болезненна при пальпации, симптом Пастернацкого положительный. Брадикардия сменяется тахикардией, артериальное давление снижено. У некоторых больных отмечается олигурия, нарастает остаточный азот. Нормализация температуры тела и прекращение кровотечений характеризует переход к периоду выздоровления. Длительно сохраняется астенизация (до 1–2 мес.). У отдельных больных могут быть легкие формы болезни, протекающие без выраженного геморрагического синдрома, но они, как правило, остаются не выявленными.

Осложнения. Массивные кровотечения, геморрагический и инфекционно-токсический шок, сепсис, отек мозга, очаговая пневмония, отек легких, острая почечная недостаточность, отит, тромбозы вен.

Диагностика. С первых дней обнаруживается выраженная лейкопения со сдвигом до юных форм нейтрофилов, анэозинофилия, резко снижается количество тромбоцитов. Содержание эритроцитов уменьшается на фоне возникающего геморрагического синдрома. В моче эритроциты появляются уже в первые дни болезни, выявляется протеинурия. В дальнейшем эти изменения могут прогрессировать. Однако исследования, характеризующие функциональное состояние почек, изменяются мало или даже остаются нормальными. Иногда повышается уровень билирубина, активность АЛТ и АСТ повышена умеренно. Изменяются показатели гемостазиограммы.

Инфицирование вирусом ККГЛ может быть диагностировано несколькими различными лабораторными тестами:

- иммуноферментный анализ (ИФА);

- выявление антигенов;
- сывороточная нейтрализация;
- полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР);
- изоляция вируса в клеточных культурах.

У смертельно больных пациентов, а также у пациентов в первые несколько дней заболевания обычно не происходит образования антител, поддающегося измерению, поэтому диагностика у таких пациентов осуществляется путем выявления вируса или его РНК в образцах крови или тканей.

Тестирование образцов пациентов представляет чрезвычайно высокий биологический риск, и его следует проводить только в условиях максимальной биобезопасности. Однако если образцы инактивированы (например, вируцидами, гамма-излучением, формальдегидом, воздействием высоких температур и т. д.), с ними можно работать в условиях базовой биобезопасности.

Лечение. Основным подходом к ведению ККГЛ у людей является обычная симптоматическая и патогенетическая терапия.

В первые три дня вводят специфический иммуноглобулин, полученный из сыворотки крови тех, кто уже переболел лихорадкой или получил прививку против этого заболевания. Но эффективность этого метода лечения оспаривается многими. Запрещается применение препаратов, побочными эффектами которых может стать нарушение работы почек.

Противовирусный препарат рибавирин приводит к очевидным положительным результатам в лечении инфекции ККГЛ. Эффективными являются как пероральные, так и внутривенные лекарственные формы.

После выздоровления пациенты должны находиться под наблюдением врача в течение 6 мес. (иногда 1–2 года).

Профилактика. Проводить профилактику инфекции ККГЛ среди животных и клещей и бороться с ней сложно, поскольку цикл «клещ — животное — клещ» обычно проходит незаметно и инфекция у домашних животных обычно протекает без явных признаков. Кроме того, клещи, являющиеся переносчиками болезни, многочисленны и широко распространены, поэтому единственным практическим вариантом для предприятий животноводческого производства является борьба с клещами с помощью акарицидов (химических веществ, предназначенных для уничтожения клещей). Каких-либо вакцин для использования среди животных не существует.

Несмотря на то, что против ККГЛ была разработана инактивированная вакцина, полученная из тканей мозга мышей, которая в небольших масштабах использовалась в Восточной Европе, в настоящее время не существует безопасной и эффективной вакцины для широкого использования.

Медицинские работники, осуществляющие уход за пациентами с предполагаемой или подтвержденной ККГЛ или работающие с образцами, взятыми у них, должны соблюдать стандартные меры инфекционного кон-

троля. Они включают основную гигиену рук, использование индивидуальных средств защиты, практику безопасных инъекций и безопасные способы захоронения.

В качестве одной из мер предосторожности медицинские работники, осуществляющие уход за пациентами непосредственно за пределами зоны вспышки ККГЛ, также должны соблюдать стандартные меры инфекционного контроля.

Омская геморрагическая лихорадка

Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ) — острое зоонозное, эндемичное вирусное заболевание, которое передается клещами и характеризуется волнообразной лихорадкой, интоксикационным и геморрагическими синдромами, доброкачественным течением.

Этиология. Впервые заболевание описано в 1940–1943 гг. в Сибири, но вирус выделен лишь в 1947 г. после комплексной экспедиции, в состав которой входили М. П. Чумаков, А. Ф. Билибин и другие известные ученые.

Возбудителем ОГЛ является РНК-содержащий вирус рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*, существует в двух серологических вариантах. По антигенным свойствам близок к другим вирусам группы клещевого энцефалита. Вирус имеет сферическую форму, диаметром до 40 нм, покрыт двухслойной оболочкой, состоящей из липидов и белков. Вирус ОГЛ неустойчив в окружающей среде. Он гибнет при кипячении, замораживании, под действием обычных дезинфицирующих растворов, но в высушенном состоянии может сохраняться до 3–4 лет.

Для культивирования этих вирусов используют клеточные культуры эмбрионов кур, хомяков, белых мышей, обезьян. Цитопатогенный эффект наблюдается только в тканевой культуре свиней. При внутримозговом заражении заболевают не только новорожденные мыши, но и взрослые. При заражении обезьян развиваются тяжелые паралитические формы заболевания.

Эпидемиология. В последние годы заболевание не регистрируется. Но в Омской, Новосибирской, Курганской области, на севере Казахстана при обследовании диких животных и проживающих в этих регионах людей обнаруживаются специфические антитела, что указывает на существование природных очагов ОГЛ. Есть точка зрения, что буковинская лихорадка, встречающаяся на западе Украины, является одним из вариантов ОГЛ.

В эндемичных очагах резервуаром инфекции служат грызуны (ондатры, водяные крысы, суслики, мыши-полевки и др.). У ондатр развивается острая инфекция, у остальных (местных) грызунов инфекция протекает в бессимптомной форме и они остаются пожизненными носителями вируса ОГЛ.

Иксодовые клещи, питаясь кровью инфицированных грызунов, становятся переносчиками ОГЛ. Клещи остаются пожизненными носителями вируса и способны передавать ОГЛ трансвариально и в процессе метаморфоза. Клещи в стадии личинки и нимфы паразитируют на мелких гры-

зунах и птицах, а взрослые клещи питаются на крупных животных, в том числе коровах и лошадях, а также на человеке. Клещи могут переползать на человека и от собак. Обсуждается роль некоторых видов комаров в передаче ОГЛ. Считают, что при миграции береговых чаек (перенос инфицированных клещей) ОГЛ может распространяться на дальние расстояния.

Описано заражение человека контактным путем при разделывании тушек инфицированных животных. Не исключается водный путь передачи при умывании или питье некипяченой воды из водоёма. В лабораторных условиях возможен воздушно-пылевой путь при работе с культурами тканей, инфицированных вирусом ОГЛ.

Восприимчивость всеобщая. Сезонность заболеваемости определяется хозяйственной деятельностью человека, а также сроками выплода клещей и их активностью. В апреле–мае заболевают преимущественно сельскохозяйственные работники, а в августе–сентябре — охотники.

Патогенез. Основные механизмы развития заболевания напоминают патогенез других геморрагических лихорадок. При ОГЛ часто наблюдаются рецидивы, что сопровождается повторной волной вирусемии за счет сохранения вирусов в различных органах и их размножения с последующей диссеминацией. При ОГЛ вирусы чаще поражают надпочечники, кроветворные органы, клетки вегетативной нервной системы и, особенно, эндотелий мелких кровеносных сосудов. Сосудистые стазы, пропитывание окружающих тканей кровью выявляются в центральной нервной системе, спинальных ганглиях, сердце, легких, желудке, надпочечниках, селезенке. Наименьшие морфологические изменения обнаруживаются в печени и почках. Выраженность геморрагического синдрома меньше, чем при ККГЛ, так как при ОГЛ поражаются преимущественно мелкие сосуды и глубина их повреждения меньше.

Клиника. Инкубационный период длится всего 2–4 дня. Иногда регистрируется продромальный период в течение нескольких часов и даже суток. При этом пациентов беспокоят слабость, головная боль, головокружение, мышечные боли, тошнота. В это время уже может быть кровоточивость десен, носовые кровотечения.

Чаще заболевание начинается остро с внезапного повышения температуры до фебрильных цифр, сопровождающего ознобом, сильной головной болью с тошнотой и рвотой, ломотой во всем теле. Лихорадка держится 5–15 дней. У пациентов отмечается покраснение верхней части туловища, лица и его одутловатость, инъекция сосудов склер. Часто выявляется энантема на мягком небе, при этом слизистая оболочка ротоглотки ярко красная с неровными краями («пылающая»), отёчная. На 1–2 день болезни появляется геморрагический синдром: на боковой поверхности туловища, живота, в области крестца, голени возникает геморрагическая сыпь от петехий до крупных кровоизлияний. В это же время положительны симпто-

мы «щипка», «жгута». Появляются носовые кровотечения, кровотечения из десен. Вокруг носа и губ появляются черные засохшие корочки, изо рта ощущается гнилостный запах. Могут развиваться желудочные, кишечные, маточные кровотечения, но обычно они не такие обильные, как при ККГЛ, и редко бывают опасными для жизни. Иногда увеличиваются умеренно шейные и подмышечные лимфатические узлы.

Характерна общая гиперестезия (поражение солнечного сплетения, шейных симпатических ганглиев), болезненность при пальпации по ходу нервных стволов (поражены клетки спинного мозга). При сохраненном сознании пациенты вялые, лежат неподвижно с закрытыми глазами. Часто пациенты лежат с запрокинутой головой, у них выявляется ригидность мышц затылка.

У пациентов снижается артериальное давление, выявляется относительная брадикардия и дикротия пульса. Тоны сердца приглушены, границы сердца расширены влево.

На 3–5 день болезни появляются признаки поражения органов дыхания: одышка, мелкопузырчатые хрипы. Кашель может отсутствовать, как и характерные перкуторные и рентгенологические признаки пневмонии. Возможна примесь крови в мокроте. Эти признаки свидетельствуют о развитии вирусного поражения легких, что раньше называлось атипичной пневмонией.

В редких случаях развивается острая почечная недостаточность на фоне падения артериального давления при поражении надпочечников, сердца, развитии шока. Но симптом Пастернацкого бывает положительным с первых дней болезни.

Печень и селезенка увеличиваются, но желтуха не развивается.

У каждого второго пациента отмечают волнообразное течение заболевания с рецидивами лихорадки, при этом высота температурной реакции меньше, а длительность её короче.

Среди осложнений описываются нарушения коронарного кровообращения, кровотечения, тромбозы, инфекционно-токсический шок, присоединение вторичной инфекции.

В период выздоровления длительно сохраняется повышенная утомляемость, раздражительность, головокружение, сердцебиение, снижение слуха.

Регистрируются и легкие формы заболевания с субфебрильной лихорадкой в течение 1–3 дней с умеренными симптомами интоксикации без геморрагического синдрома.

Летальность не превышает 1–5 %.

Диагностика. В общем анализе крови с первых дней наблюдается выраженная лейкопения, относительный нейтрофилез, тромбоцитопения. СОЭ в пределах нормы. Количество эритроцитов уменьшается на фоне массивных кровотечений, иногда увеличивается вследствие сгущения крови.

Удельный вес мочи может повышаться на фоне уменьшения объема циркулирующей крови. Отмечается протеинурия, редко — микрогематурия, цилиндрурия. Появление в осадке мочи вакуолизированных и зернистых клеток почечного эпителия является характерной особенностью для этого заболевания.

Биохимические параметры обычно не изменяются. Необходим контроль параметров коагулограммы, так как есть опасность образования тромбозов и тромбоэмболий.

Обнаружение вируса в крови возможно во время появления лихорадки (в первые пять дней заболевания или во время рецидива). Используются культуральные или биологические методы. Серологические методы (ИФА, МФА) показаны только для ретроспективной диагностики.

Лечение. Этиотропной терапии не существует, показана симптоматическая и патогенетическая терапия. Осторожно необходимо назначать гемостатические препараты из-за угрозы развития тромбозов. Назначаются антибиотики, так как трудно дифференцировать ОГЛ от бактериальных пневмоний, особенно в первые дни заболевания. Из-за опасности рецидивов пациентов выписывают из стационара не ранее 10–14 дня нормальной температуры. Рекомендуют наблюдение после выписки у лечащего врача или врача поликлиники, иногда невролога. Сроки такого наблюдения решаются индивидуально.

Профилактика. Основой профилактики является защита людей от нападения клещей. С этой целью проводят обработку акарицидами сельскохозяйственных животных, необходимо соблюдать рекомендации при посещении природных очагов (носить специальную одежду). При разделке тушек убитых животных требуется надевать резиновые перчатки.

Существует вакцина, приготовленная из зараженного мозга белых мышей (длительность иммунитета не менее 2 лет). Прививают в эндемичных очагах до начала охотничьего сезона или до начала проведения сельскохозяйственных работ.

Некоторые авторы считают эффективной вакцину против клещевого энцефалита из-за сходства антигенной структуры обоих вирусов.

Для экстренной профилактики рекомендуют использовать специфический иммуноглобулин.

Лихорадка чикунгунья

Лихорадка чикунгунья — вирусная зоонозная природно-очаговая инфекция, для которой характерен трансмиссивный механизм возбудителя, проявляется лихорадкой с миалгиями и артралгиями и иногда развитием геморрагического синдрома и шока.

Этиология. Возбудитель был выделен R. W. Ross в 1956 г. из крови больного во время эпидемии в Танзании.

Возбудитель — Chikungunya virus относится к роду Alphavirus семейства Togaviridae и входит в состав антигенного комплекса Semliki Forest. Вирионы имеют сферическую форму со средним диаметром около 70 нм и содержат геномную РНК и структурные белки, собранные в тримеры. Описано несколько различающихся по экологии и патогенности геновариантов возбудителя: западноафриканский, азиатский, восточно-центрально-южноафриканский (ECSA) и индокитайский (линия Индийского океана).

Эпидемиология. Болезнь встречается в тропических регионах Азии и Африки. На языке маконде слово «чикунгунья» означает «то, что изгибы вверх». В Танзании давно известна как «болезнь, переламывающая, сгибающая пополам».

За последние годы отмечается резкий рост заболеваемости и расширение географической распространенности лихорадки чикунгунья, что связано с легкостью распространения заболеваний, передающимися насекомыми, с развитием миграции, транспортных и торговых связей между различными регионами мира. Вспышки чикунгуньи регистрируются в Индии, странах Индийского океана, включая Коморские острова, Маврикий, Мадагаскар, Майотту, Мальдивские острова, Реюньон (Франция) и Сейшельские острова, страны восточной и центральной Африки. В настоящее время болезнь распространилась и регистрируется в Северной и Южной Америке, Австралии, Юго-Восточной Азии и даже в странах Европы (вспышка в сентябре 2007 г. в северной части Италии).

Выделяют сельские и городские очаги болезни. В сельских очагах инфекции естественным резервуаром вирусов являются обезьяны. В Африке основным переносчиком являются зоофильные комары рода *Aedes*. В городских очагах источником болезни служат люди в период виремии, а основным переносчиком возбудителей служат поселковые комары *Aedes aegypti*. В азиатских очагах основным переносчиком вирусов также являются *Aedes aegypti*.

Эпидемии лихорадки чикунгунья возникают во влажные сезоны, когда растет численность переносчиков. Чаще болеют люди молодого возраста и дети, но тяжелые формы болезни преобладают у взрослых.

Патогенез. Так как лихорадка чикунгунья протекает доброкачественно, патогенез и патологоанатомические изменения болезни изучены недостаточно. При геморрагических формах, как и при других геморрагических лихорадках, иммунопатологические и аутоиммунные процессы имеют очень большое значение. После болезни развивается гомологичный стойкий иммунитет.

Клиника. Инкубационный период продолжается от 2 до 12 дней. В среднем болезнь появляется на 4–8 день после укуса инфицированным комаром. Выделяют доброкачественную, «классическую», и более редкую геморрагическую формы чикунгунья.

Продолжительность лихорадка чикунгунья обычно составляет от пяти до семи дней. Пациентов часто беспокоят сильные боли в суставах. При этом они достаточно долго ограничивают функции суставов.

Тяжелая клиническая картина инфекции чаще наблюдается у взрослых. Заболевание начинается остро с появления лихорадки, выраженных болей в суставах, озноба, головной боли, светобоязни, потери аппетита, тошноты и болей в животе. При осмотре отмечается гиперемия конъюнктив. Поражаются в основном мелкие суставы кистей и стоп, запястья и лодыжки. Крупные суставы страдают реже.

Характерной чертой для этой болезни является появление сыпи. Её можно заметить с самого начала или спустя 2–3 сут, во время спада лихорадки. Наиболее обильные высыпания наблюдаются на туловище и конечностях. Сыпь иногда заканчивается шелушением. Редко возникают проявления геморрагического синдрома: петехии и носовые кровотечения. Другие кровотечения встречаются крайне редко.

От снижения температуры до полного выздоровления может пройти несколько недель. У носителей антигена HLA-B27 (особенно пожилых) надолго сохраняются боли в суставах и их тугоподвижность, время от времени появляется суставной выпот. Редко встречаются формы с органными поражениями: глазными, неврологическими, сердечными и нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта.

Осложнения встречаются редко. Среди пожилых людей встречаются летальные случаи болезни. Часто болезнь протекает в легкой форме с незначительными симптомами, что затрудняет диагностику лихорадки чикунгунья. В регионах распространения вируса денге труден дифференциальный диагноз между этими заболеваниями, так как симптомы чикунгуньи и вируса Денге очень похожи.

Геморрагическая форма встречается редко, выраженный геморрагический синдром развивается на 3–5-й дни болезни, сопровождается тромбоцитопенией, признаками шока и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Прогноз. В основном заболевание протекает доброкачественно. При геморрагической форме летальность колеблется от 1 до 5 %.

Диагностика. В общем анализе крови у некоторых пациентов наблюдается лейкопения. Регистрируют повышенные активность АСТ и концентрацию С-реактивного белка. Слегка снижено число тромбоцитов.

Для специфической диагностики могут использоваться различные методы. При использовании ИФА самые высокие уровни антител IgM обнаруживают через 3–5 нед. после начала болезни и сохраняются в течение 2 мес.

Вирус можно найти в течение первых дней после попадания его в кровь. Применяется для диагностики и полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР). Этот метод может быть использован для

генотипирования вируса, что позволит отличить вирусы из различных географических районов.

Лечение. Этиотропного и специфического лечения этой болезни нет, но для облегчения боли и при отечности суставов можно использовать анальгетики и нестероидные противовоспалительные лекарства. Не следует принимать аспирин из-за опасности появления геморрагического синдрома.

Профилактические меры заключаются в защите от комариных укусов, уничтожении мест размножения комаров. Эффективной и безопасной вакцины против лихорадки чикунгунья не существует.

Болезнь Кьясанурского леса

Болезнь Кьясанурского леса (БКЛ) — острое природно-очаговое арбовирусное заболевание, передаваемое человеку иксодовыми клещами и сопровождающееся лихорадкой, часто протекающей двухфазно, характеризующееся тяжелым течением с выраженным геморрагическим синдромом.

Этиология. В 1957 г. Т. Н. Work и его коллеги от обезьян и больных людей выделили вирус БКЛ. Вирусы достаточно хорошо культивируются на клеточных культурах. Доказана их патогенность для белых мышей и обезьян.

Возбудитель относится к роду *Flavivirus*. Вирус близок к возбудителям омской геморрагической лихорадки, желтой лихорадки и денге. Он содержит односпиральную РНК, покрыт липид-содержащей оболочкой. В настоящее время проведено секвенирование важнейших белков вириона, по результатам которых возможно получение рекомбинантной вакцины. Вирус агглютинирует гусиные эритроциты (оптимум рН 6,4–6,6; t° 37 °С), чувствителен к дезинфектантам, растворяющим жиры. Размер вирионов 35–40 нм. Сборка вирионов происходит в цитоплазме почкованием из клеточных мембран.

Эпидемиология. Начиная с 1955 г. в Индии, на небольшой территории тропических лесов в штате Майсор (в настоящее время штат Карнатака), провинции Шимога ежегодно наблюдались вспышки ранее неизвестной болезни среди лиц, работавших на заготовке леса. Все случаи заболеваний приходились на весенне-летние месяцы, а наибольшая часть их наблюдалась в апреле-мае. Практически все заболевшие отмечали, что за 7–10 дней до начала заболевания они подвергались нападению клещей. Как самостоятельное заболевание БКЛ было выделено в 1957 г. В этом году было выявлено множество погибших обезьян, что явилось первым сигналом появления неизвестной ранее болезни. Эпизоотии наблюдались среди обезьян *Macaca radiata* и *Presbytis entellus*, в изобилии заселяющих эту местность. Среди крупных животных именно эти виды приматов играют важную роль в поддержании циркуляции вируса.

Резервуаром инфекции в природе являются клещи вида *Haemaphysalis spinigera*. Они инфицируются в личиночной и нимфальной стадиях при пи-

тании на мелких млекопитающих, а при переходе в имагинальную стадию развития преимущественно нападают на крупных млекопитающих (коровы, обезьяны) и птиц. В некоторых очагах роль переносчика инфекции выполняют клещи *Rhipicephalus rattachandrai*. Таким образом, клещи являются основными хранителями вирусов в межэпидемический период.

Патогенез. После внедрения вирус БКЛ поражает макрофагальную систему и сосуды, после репликации вируса возникает вирусемия, приводящая к специфической интоксикации. Развивается гиперплазия органов макрофагальной системы и дистрофические изменения в печени и сердечной мышце. В печени обнаруживается некроз средней зоны печени и ацидофильные цитоплазматические включения, напоминающие тельца Каунсилмена при желтой лихорадке. Эти изменения обусловлены как нарушением кроветворения, так и повреждением капилляров, выраженность их определяется специфической локализацией патологического процесса. Развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови различной степени выраженности. Повреждение сосудов на этом фоне приводит к обширным кровоизлияниям в желудок, кишечник, почки. Смерть обычно наступает от мозговой комы, которая развивается вследствие энцефалопатии, а не энцефалита. Смерть обычно наступает на 2-й неделе заболевания.

Клиника. Инкубационный период составляет 3–8 дней. Заболевание начинается внезапно, температура тела повышается до 39–40 °С с потрясающим ознобом. Выражены симптомы интоксикации: пациенты жалуются на сильную головную боль, выраженную общую слабость, мышечные боли (особенно в поясничной области и в мышцах голени). Появляются ретроорбитальные боли, кашель и боли в животе, боли в суставах. В начале болезни возникает распространенная гиперестезия кожи. Развивается фотофобия. Развивается апатия, прострация.

На 3–4-й день болезни состояние больных ухудшается. Пациенты отмечают появление тошноты, рвоты, поноса. При осмотре выявляется гиперемия видимых слизистых оболочек, инъекция сосудов конъюнктивы и склер. Большое диагностическое значение имеет появление на слизистой мягкого неба папул и везикул. В это время начинаются проявления геморрагического синдрома: кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта (у некоторых больных можно наблюдать кровавую рвоту), кровохарканье. Может появиться геморрагическая сыпь на коже. Пальпируются увеличиваются шейные и подмышечные лимфатические узлы, но может развиваться и генерализованная лимфаденопатия.

В утренние часы до 7–11-го дня болезни температура тела немного снижается, иногда до нормальных цифр, но к вечеру вновь повышается до

прежних цифр. Отмечается брадикардия. При аускультации выслушиваются нежные и грубые сухие хрипы в легких. Звучные мелкопузырчатые влажные хрипы в легких появляются при кровохарканьи. При пальпации живот мягкий, при глубокой пальпации определяется различной интенсивности развитая болезненность. Гепатоспленомегалия выявляется не всегда.

Температура снижается, но у 50 % больных развивается вторая фаза повышения температуры тела, сохраняющаяся в течение 2–12 дней. Длительность ремиссии составляет 7–21 день. Вторая волна болезни сопровождается вновь появлением синдрома интоксикации, тяжелыми головными болями, тугоподвижностью шеи. Развивается менингеально-эцефалитический синдром, для которого характерно расстройство сознания, грубый тремор, головокружение, патологические рефлексy.

При тяжелом течении болезни температура тела повышается до 40–41 °С. Тяжесть состояния обусловлена выраженным геморрагическим синдромом, обезвоживанием организма. Летальность от БКЛ колеблется от 1 до 10 %.

Период реконвалесценции длительный (до 30–45 дней). При выздоровлении отмечается длительный астенический синдром. Стойких остаточных явлений, как правило, не наблюдается.

Диагностика. Диагноз болезни ставят на основании данных эпидемиологического анамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований (острое начало болезни, сильные головные боли, озноб, болезненность в поясничной области и в конечностях, гиперемия слизистых, инъекция сосудов склер и конъюнктив, геморрагический синдром).

В общем анализе крови характерны лейкопения, тромбоцитопения. Лейкопения сочетается с нейтропенией. При второй волне заболевания может выявляться лейкоцитоз.

В моче обнаруживается умеренное количество лейкоцитов, клетки почечного эпителия.

В цереброспинальной жидкости может обнаруживаться лимфоцитарный цитоз, свидетельствующий о развитии серозного менингита.

При специфической диагностике возможно выделение вируса из крови, так как вирусемия сохраняется в течение продолжительного времени. Также используют современные методы диагностики — ИФА, МФА, ПЦР.

Лечение. Этиотропная терапия не разработана. Назначается патогенетическое и симптоматическое лечение. При миалгии и головной боли показаны анальгетики. Для борьбы с ДВС-синдромом применяют переливание крови и кровезаменители, гемостатические препараты.

Профилактика. Для уничтожения клещей используют акарицидные средства. При посещении леса большое значение в профилактике заболевания имеет своевременное применение репеллентов (диэтилтолуамид и др.). В 90-х гг. разработана высокоэффективная вакцина от этого заболевания, которая с успехом используется в эндемичных районах Индии.

3. КОНТАГИОЗНЫЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

В данную группу заболеваний входят:

- геморрагические лихорадки, вызываемые аренавирусами: лихорадка Ласса, аргентинская геморрагическая лихорадка (АГЛ) и боливийская геморрагическая лихорадка (БГЛ), бразильская геморрагическая лихорадка (БрГЛ) и венесуэльская геморрагическая лихорадка (ВГЛ);
- геморрагические лихорадки, вызываемые филовирусами: Марбургская вирусная болезнь и лихорадка Эбола;
- геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Актуальность заболеваний определяется тяжелым течением с высокой частотой летальных исходов (от 10 до 90 %) и возможностью их завозов в различные регионы мира.

Геморрагические лихорадки, вызываемые аренавирусами — природно-очаговые болезни. В настоящее время известны: лихорадка Ласса (вызываемая вирусом Ласса), АГЛ (вирус Хунин), БГЛ (вирус Мачупо), БрГЛ (вирус Сабиа) и ВГЛ (вирус Гуанарито). В естественных условиях возбудители циркулируют среди грызунов, обитающих в экваториальной, субэкваториальной, тропической и субтропической зонах. С этим связана эндемичность аренавирусных лихорадок.

Лихорадка Ласса приурочена к территориям Западной Африки, где обитают многососковая крыса и другие мышевидные, являющиеся резервуаром вируса Ласса в природе. АГЛ регистрируется в северо-восточных сельскохозяйственных провинциях Аргентины, БГЛ — на северо-востоке Боливии, БрГЛ — в сельских районах Бразилии, ВГЛ — в центральной части Венесуэлы.

Природным резервуаром вирусов Хунин и Мачупо являются хомяковые грызуны. В эпизоотии вовлекаются синантропные грызуны, особенно в периоды миграции диких грызунов к населенным пунктам. Аренавирусная инфекция у грызунов протекает бессимптомно, при этом они выделяют большое количество вируса с выделениями (прежде всего с мочой) и загрязняют ими элементы внешней среды.

Заражение людей от грызунов происходит во время сельскохозяйственных работ и других видов деятельности человека на земле, а также в жилищах, где обитают грызуны. Факторами передачи возбудителей являются пища, вода, предметы обихода, загрязненные выделениями грызунов, а также воздух, содержащий инфицированный аэрозоль (капельки мочи, пыль из подсохших выделений). Аренавирусным лихорадкам свойственна сезонность, которая объясняется сезонными сельскохозяйственными работами и сезонной миграцией грызунов.

При лихорадках Ласса, БГЛ больной человек заразен, он наряду с грызунами является источником инфекции. Этим объясняется возникнове-

ние вторичных заболеваний в семьях, а также внутрибольничные заражения больных и персонала.

Факторами риска для медицинского персонала являются работа с кровью и выделениями больных, перевязки, манипуляции в полости рта, порезы и уколы при выполнении этих работ. Факторами передачи может быть плохо обеззараженный медицинский инструментарий.

Патогенез аренавирусных геморрагических лихорадок связан с прямым повреждающим действием вирусов. Входные ворота — пищеварительный, дыхательный тракт, поврежденная кожа. Вирусы размножаются в региональных лимфатических узлах и распространяются по всей макрофагальной системе. Происходит массивное повреждение капилляров.

Основной синдром — геморрагический, проявляющийся различными кровотечениями, геморрагической сыпью. Механизм развития геморрагий включает внутрисосудистый тромбоз, повреждение клеток костного мозга, поражение печени (снижение продукции факторов свертывания крови). Развиваются органные поражения — некроз гепатоцитов, некроз почечных канальцев, поражения головного мозга, селезенки, миокардит, интерстициальная пневмония.

Инфекционный процесс у человека может проявляться различно — от бессимптомных и субклинических до тяжелых, летальных форм с молниеносным течением. Доля тяжелых форм сильно варьирует и может достигать 30–50 %. Летальность составляет от 10 до 30 % (в Сьерра-Леоне при лихорадке Ласса летальность госпитализированных — 16 %, всех больных — 1–2 %).

Лечение аренавирусных геморрагических лихорадок основывается в целом на симптоматической терапии. Специфической терапии нет, за исключением использования рибавирина при лихорадке Ласса и некоторых других. В тяжелых случаях есть опыт применения интерферона в больших дозах.

Лихорадка Ласса

Лихорадка Ласса — острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся полиорганностью поражений и геморрагическим синдромом.

Этиология. Лихорадка Ласса вызывается РНК-содержащим вирусом семейства *Arenaviridae* рода *Arenavirus*. Вирус чаще округлой формы, диаметром 70–130 (до 300) нм в диаметре. На липидной оболочке расположены шипы длиной до 6–10 нм. Вирус содержит включения (гранулы, являющиеся рибосомами), похожие на песчинки, из-за чего семейство вирусов и получило своё название (от латинского *arenosus* — песок). Репродукция вируса происходит в инфицированной клетке, но созревает на клеточной мембране, поэтому выход из клетки не сопровождается её гибелью, созревший вирус отделяется от клетки почкованием. Для специфических гликопротеинов вируса характерна антигенная вариабельность. Белок N

вируса Ласса может давать перекрестные реакции с антигенами других аренавирусов при проведении иммуноферментного анализа. Вирус Ласса образует 4 субтипа: три из них обнаружены в Нигерии, а четвертый — в Гвинее, Либерии и Сьерра-Леоне.

Вирус устойчив во внешней среде, но быстро погибает при нагревании (при 60 °С — в течение часа, при кипячении — мгновенно). Инактивируется в кислой и щелочной средах, при действии жирорастворителей, под действием прямых ультрафиолетовых лучей. Замораживание и невысокую влажность переносит хорошо.

Вирус хорошо размножается в культурах клеток (Vero, перевиваемая культура клеток почек зеленых мартышек), на куриных эмбрионах. Восприимчивы к этому вирусу макаки-резус, чувствительность белых мышей зависит от возраста: взрослые мыши обычно погибают, а у новорожденных формируется бессимптомное носительство с длительным выделением вируса с мочой.

Эпидемиология. Заболевание встречается в Западной Африке (Нигерия, Сенегал, Сьерра-Леоне, Либерия и др.). Описаны случаи заболевания и в Центральной Африке. Болезнь впервые описана в 1969 г., когда в одной из нигерийских больниц три медицинских сестры заболели «новой болезнью». Только одну из них удалось спасти (была доставлена в одну из клиник США). В честь поселка Ласса, откуда была одна из погибших медицинских сестер, заболевание и было названо.

В природе резервуаром инфекции являются многососковые крысы, которые выделяют вирус в течение всей жизни. Крысы, обитая вблизи поселений людей, загрязняют почву, пищу и воду, предметы быта мочой, выделениями из носа и слюной. Заражение людей происходит алиментарным, водным путем, при контакте с предметами быта, разделке тушек зараженных крыс (при наличии царапин и микротравм), воздушно-пылевым путем. Распространение заболевания человеку от человека возможно воздушно-капельным путем, при прямом контакте с кровью пациента (в острую стадию), мокротой, его мочой (до 3–9 нед. от начала болезни). Опасно попадание биологических жидкостей на кожу и слизистые. Поэтому вероятно заражение медицинского персонала при оказании помощи пациентам и при лабораторных исследованиях. Возможны внутрибольничные вспышки при многократном использовании медицинских инструментов (игл, шприцев, катетеров и т. д.). Описан и половой путь передачи, так как вирус Ласса сохраняется в семенной жидкости до 3 мес. Не доказана вероятность передачи инфекции с помощью кровососущих насекомых. Повышение заболеваемости отмечается в сухой сезон (январь–апрель).

Патогенез. При лихорадке Ласса первичное размножение вируса происходит в регионарных лимфатических узлах в соответствии со входными воротами вируса. Затем возникает гематогенная диссеминация с пораже-

нием практически всех органов, особенно паренхиматозных, где формируются зоны поражения. При анализе летальных случаев наибольшие изменения обнаруживались в центральной нервной системе, печени, легких, железах внутренних секреции, поджелудочной железе. Эти изменения обусловлены тотальным поражением сосудистой системы с повышением проницаемости капилляров. Вследствие сосудистых поражений возникают очаговые некрозы в органах. Местные воспалительные реакции чаще бывают незначительными. Изменения в эндотелии сосудов вызываются не самим вирусом, а неизвестными факторами. Доказано, что при этом заболевании обнаруживается ингибитор функции тромбоцитов, а тромбоциты, кроме участия в процессе свертывания крови, поддерживают нормальную структуру и функцию микрососудов, уменьшают проницаемость стенки сосудов. В то же время массивные кровотечения при лихорадке Ласса могут возникать и при нормальном количестве тромбоцитов и фибриногена. Пациенты теряют жидкость в результате её перераспределения и скопления в плевральной, в брюшной полостях, перикарде, в результате рвоты, диареи, наступающего отека легких, тканей лица и шеи. Предполагается существенная роль аутоиммунных механизмов в патогенезе заболевания.

Клинические проявления. Инкубационный период длится 7–21 день, Начало болезни всегда включает лихорадочный и болевой синдромы (головная, мышечные боли). Начинается обычно постепенно, редко встречается внезапное, острое начало. В первые дни болезни отмечается небольшое повышение температуры, признаки интоксикации: слабость, недомогание, головная боль, преимущественно в лобной области. Эти симптомы усиливаются в вечернее время. Специфический симптом при лихорадке Ласса в начальном периоде — фарингит (часто некротический), который проявляется неприятными ощущениями в горле или болью при глотании. При осмотре выявляется отек слизистой оболочки задней стенки глотки, гипертрофия фолликулов, отек и гипертрофия миндалин, петехиальные кровоизлияния и даже мелкие язвочки на слизистой оболочке мягкого неба, дужек и задней стенки глотки. Язвочки могут сливаться, образуя поверхностные дефекты, покрытые налетами, как при дифтерии. Через несколько дней температура достигает высоких цифр (39–40 °С) и остается постоянной (прогностически неблагоприятно) или принимает ремитирующий характер. Пациентов в это время беспокоит сильная боль в суставах, за грудиной, в позвоночнике. Появляется непродуктивный кашель (за счет развития пневмонита, отека легких), конъюнктивит, тошнота, рвота, диарея. С 5–7 дня при нарастании интоксикации развивается геморрагический диатез. Выраженность его может быть различна — от единичных геморрагий до массивных кровотечений. Вследствие повышенной проницаемости капилляров могут развиваться отеки, экссудаты (плевральный, перикардальный). Угрожающим признаком является отек лица и шеи. Отеки соче-

таются с плевральным и перикардальным выпотом. Поражения сердца регистрируются у 70 % пациентов. В первые дни отмечается относительная брадикардия, дикротия пульса. На фоне кровотечений, интоксикации, обезвоживания брадикардия сменяется тахикардией. Вследствие полиорганности поражений возникают необычные, не характерные для других заболеваний сочетания: боль за грудиной с диареей и болью в горле; фарингит с диареей и протеинурией; конъюнктивит с диареей и отеком лица и шеи; отек лица и шеи с диареей и кровоизлияниями в слизистые оболочки. Наиболее частое сочетание — лихорадка, боль за грудиной, протеинурия. Течение болезни осложняют миокардит, отек легких, мозга, уремия, энцефалопатия, инфекционно-токсический и гиповолемический шок. Желтуха не характерна, но возможна. У мужчин иногда развивается орхит. На 2–3-й неделе болезни примерно у трети пациентов выявляется одно- или двустороннее поражение слуховых нервов, но слух обычно восстанавливается через 1–3 мес., хотя возможна и полная его потеря. В тяжелых случаях заболевание длится до 2 нед. и заканчивается летально. Основными причинами смерти являются острая сердечная недостаточность, отек легких, кровотечения. Особенно тяжело болеют дети младшего возраста и беременные. Период реконвалесценции при лихорадке Ласса длительный, с астенией, неврологическими нарушениями, выпадением волос и др. Иммуноцитет длительный и стойкий.

Диагностика аренавирусных геморрагических лихорадок основывается на клинических и эпидемиологических данных. Дифференциальный диагноз следует проводить с малярией, брюшным тифом, гриппом, дифтерией (при наличии некротического фарингита). Диагноз подтверждается вирусологическими и иммунологическими исследованиями.

В общем анализе крови возможна лейкопения, но чаще количество лейкоцитов остается в пределах нормы. Количество тромбоцитов также остается нормальным, лишь иногда их количество снижается. В анализе мочи характерна протеинурия и гематурия. Активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) резко возрастает.

Материал для вирусологического исследования (кровь, моча, глоточные смывы) берут в первые дни болезни. Ими заражают культуры клеток Vero или лабораторных животных. Используется и метод ПЦР. Клинический диагноз должен быть уточнен до 3–4-го дня болезни, т. к. в последующие дни состояние больного может резко ухудшиться. В более поздние сроки (не ранее 2–3 нед.) диагноз может быть подтвержден с помощью серологических тестов — реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и ИФА или в РСК и РТГА (4-х кратное диагностическое нарастание титров).

Лечение. При лихорадке Ласса в качестве противовирусного средства используют рибавирин. Чем раньше начато лечение, тем чаще встречается выздоровление, однако положительный ответ наблюдается при использова-

нии препарата в любые сроки болезни. Рибавирин назначается внутривенно, после первой «нагрузочной» дозы 30 мг/кг вводится по 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней и далее по 7,5 мг/кг 3 раза в день в течение 6 дней. Побочным эффектом терапии может быть обратимая анемия. При тяжелом течении требуется биохимический мониторинг жизненно важных функций организма. Рекомендована госпитализация на срок не менее 30 дней.

Профилактика. Необходимы мероприятия, препятствующие проникновению грызунов в жилища и истребительная дератизация в населенных пунктах. Противоэпидемические мероприятия при лихорадке Ласса включают:

- своевременную изоляцию больных;
- дезинфекцию в жилищах препаратами хлора;
- карантин соприкасавшихся с больными, состоящий в их изоляции дома или в стационаре и наблюдении;
- строгий противоэпидемический режим в стационарах при поступлении больных (помещение их в боксы, текущая дезинфекция препаратами хлора, защитная одежда персонала).

Южноамериканские геморрагические лихорадки

Южноамериканские геморрагические лихорадки — аргентинская геморрагическая лихорадка, боливийская геморрагическая лихорадка, венесуэльская геморрагическая лихорадка и бразильская геморрагическая лихорадка. Эти заболевания сходны по клинической картине, но различаются в эпидемиологическом отношении, поскольку их резервуарами служат разные грызуны. От лихорадки Ласса южноамериканские геморрагические лихорадки отличают два существенных признака:

— во-первых, при них часто развиваются тромбоцитопения (иногда глубокая) и кровоточивость;

— во-вторых, намного чаще наблюдается поражение ЦНС, проявляющееся спутанностью сознания, тремором рук и языка, мозжечковой симптоматикой.

Иногда неврологические расстройства преобладают, что служит плохим прогностическим признаком. Выявление тромбоцитопении, лейкопении и протеинурии важно для постановки диагноза.

Аргентинская геморрагическая лихорадка

Аргентинская геморрагическая лихорадка (АГЛ) (геморрагическая лихорадка Хунин) — зоонозное природно-очаговое вирусное инфекционное заболевание, характеризующееся тяжелым течением, развитием геморрагического синдрома, петехиальными высыпаниями.

Этиология. Возбудитель аргентинской геморрагической лихорадки — вирус Хунин (по названию города, где зарегистрированы первые случаи

болезни в 1955 г.) относится к аренавирусамантигенного комплекса Такарибе. На основе сравнения сиквенса генов N, вирус Хунин вместе с близкородственными вирусами Мачупо, Сабия и Гуанарито составляют группу В аренавирусов Нового Света.

В настоящее время описаны два природных (Х1 и МС2) и несколько полученных в лабораторных условиях штаммов вируса Хунин. Эти вирусы разделены на три филогенетические группы, которые совпадают с зоогеографическими регионами Аргентины. Вирус патогенен для новорожденных белых мышей и хомяков. Культивируют на куриных эмбрионах и в культуре перевиваемых клеток.

Эпидемиология. Ареал инфекции — влажная экосистема пампасов Аргентины. Резервуаром и источником инфекции являются хомякообразные грызуны *Calomys laucha*, *Calomys musculinus*, у которых развивается латентная форма инфекции, при этом возбудитель выводится с мочой. Вирус Хунин — единственный из аренавирусов, формирующий устойчивые длительно существующие природные очаги. Переносчиками инфекции служат гамазовые клещи *L. Echidninus*. К тупиковым хозяевам относят летучих мышей, зайцев и человека. Ареновирус распространяется с выделениями грызунов и передается человеку без участия членистоногих. Для заболеваемости типична сезонность — с февраля по июнь, с пиком в мае. Заболевают преимущественно сельские жители. Заражение человека чаще происходит воздушно-пылевым путем, когда во время различных работ вдыхается пыль, инфицированная грызунами. Возможен и пищевой путь через продукты питания, инфицированные мочой грызунов. Эпидемические вспышки наблюдались ежегодно, число заболевших колебалось от 100 до 3500 человек. Передача возбудителя от человека к человеку и больничные вспышки хоть и редко, но встречаются. Известны случаи заражения жен от переболевших аргентинской лихорадкой мужей, поэтому при всех аренавирусных геморрагических лихорадках рекомендуют в течение нескольких недель после выздоровления воздерживаться от половых контактов. Известно о 23 внутрилабораторных случаях заражения аргентинской геморрагической лихорадкой.

Патогенез. Механизм развития АГЛ у человека изучен весьма недостаточно и фрагментарно. На месте ворот инфекции первичного аффекта не наблюдается. Первичное размножение вируса проходит в макрофагах и бронхопульмональных лимфатических узлах, затем гематогенно и лимфогенно разносится по организму. В лимфоидных фолликулах селезенки и лимфатических узлах возникает некроз. Большую роль в патогенезе играет развитие геморрагического синдрома. Как и при других геморрагических лихорадках, повреждение вирусом капилляров приводит к кровотечениям, гиповолемическому шоку, дисфункции паренхиматозных органов.

Клиника. Инкубационный период продолжается от 8 до 15 дней. Для аргентинской геморрагической лихорадки типично постепенное начало. В первые 3–4 дня отмечается субфебрилитет, появляется слабость, головная боль, нарушение сна, раздражительность, боли в мышцах, тошнота, рвота, анорексия. Лихорадка нарастает и достигает 39–40 °С, отмечается гиперестезия кожи, может развиваться миокардит. Типичным считается развитие брадикардии. При осмотре выявляется гиперемия лица, шеи, инъекция сосудов склер, конъюнктивит, небольшое увеличение лимфатических узлов. Редко появляется сыпь на лице и шее, отечность лица. Возможно развитие катаральных явлений, геморрагической энантемы на слизистой оболочки полости рта.

На 3–5-й день при более тяжелых формах развиваются выраженные проявления геморрагического синдрома: кровавая рвота, мелена, кровоточивость десен, носовые кровотечения, гематурия. Развивается геморрагический шок, АД падает до 50–100 мм рт. ст., нарастает олигурия. Возможны изменения нервной системы — возбуждение, делириозное состояние, ступор, появление признаков энцефалита. Продолжительность лихорадочного периода — 8–10 дней. При тяжелой форме с летальным исходом длительность заболевания может не превышать 5–11 сут. В летальных случаях причиной смерти обычно является отек легкого.

В эпидемических очагах клинически выраженные формы регистрировались у 76–97 % пациентов, инapparантные — у 2–4 %. Иммуитет после перенесенной аргентинской геморрагической лихорадки стойкий, вируснейтрализующие антитела выявляются через много лет после заболевания.

Прогноз: Смертность обычно составляет от 3 до 15 %.

Диагностика. Учитывают эпидемиологические данные (пребывание в эндемичной местности, уровень заболеваемости и др.) и характерную клиническую симптоматику.

В общем анализе крови выявляют лейкопению (до $1-2,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопению (до $40-80 \times 10^9/\text{л}$), повышение вязкости крови. В общем анализе мочи обнаруживается протеинурия, которая может приводить к потере более 10 г белка в сутки. В разгар заболевания резко повышается уровень α -интерферона.

Работа по специфической расшифровке диагноза может проводиться лишь в лабораториях, специально оборудованных для работы с особо опасными вирусами. Согласно рекомендации ВОЗ, для вирусологического, серологического и иммунохимического исследований при аренавирусных инфекциях кровь берут в период до 7 сут. заболевания (для выявления возбудителя) или через 14 дней от начала заболевания (выявление специфических антител различными методами).

Глоточные смывы и мочу исследуют также в первые 7 дней заболевания, осветляют центрифугированием и замораживают. Применяется также

полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР) — единственный достаточно чувствительный способ подтверждения диагноза на ранней стадии заболевания, когда еще возможно эффективное применение иммунной плазмы.

Лечение. Введение иммунной плазмы существенно снижает летальность (с 16 до 1 %). Доказана эффективность применения рибавирина. Он эффективен при всех южноамериканских лихорадках; схема лечения — такая же, как и при лихорадке Ласса. Проводят патогенетическую терапию (дезинтоксикация, регидратация, гемодиализ и др.).

Профилактика. Уничтожение грызунов, обитающих в домах. Применение респираторов при работах в помещениях, где могут обитать грызуны.

В 1985 г. аргентинским вирусологом доктором Хулио Баррера-Оро была создана вакцина от АГЛ. Вакцина была изготовлена в Институте Солка в США и стала доступна в Аргентине с 1990 г.

Боливийская геморрагическая лихорадка

Боливийская геморрагическая лихорадка — острое зоонозное вирусное природно-очаговое инфекционное заболевание, регистрирующееся на территории Боливии (Южная Америка), протекающее с лихорадкой, геморрагическим синдромом, поражением сердечно-сосудистой и нервной систем.

Этиология. Боливийскую геморрагическую лихорадку вызывает РНК-содержащий вирус Мачупо семейства *Arenaviridae*, комплекс Такарибе (вирус по антигенной структуре близок к вирусу Хунин, вызывающему Аргентинскую геморрагическую лихорадку). Вирионы вируса Мачупо сферической формы или плеоморфные, окружены плотной оболочкой с ворсинками длиной 10 нм. Размер вирионов колеблется. По одним источникам, он составляет 110–130 нм в диаметре, по другим — от 85 до 300 нм. Белок GP1 вирусов группы В Нового Света связывает вирион с поверхностью чувствительных клеток млекопитающих через трансферриновый рецептор TfR1, образуя структуру GP1-TfR1. Вирус патогенен для новорожденных хомячков и мышей при внутримозговом или внутрибрюшном введении. Филогенетический анализ гена нуклеокапсидного протеина всех исследованных культур позволил обнаружить 8 групп штаммов возбудителя.

Считается, что цинксвязывающий белок Z аренавирусов Нового Света, в том числе и вируса боливийской геморрагической лихорадки, играет существенную роль в патогенезе, ингибируя активацию гена I – клеточного сенсора вирусной РНК, регулирующего выработку β-интерферона. При этом белок, как антагонист интерферонового ответа клетки, активирует IRF-3 (interferon regulatory factor 3).

Эпидемиология. Эндемичная зона боливийской геморрагической лихорадки расположена в бассейне Амазонки. Заболевание регистрируется в течение всего года, болеют люди всех возрастных групп, чаще — мужчины.

БГЛ впервые была зарегистрирована в Боливии в 1959 г. Вирус Мачупо впервые выделен в 1963 г., получил имя по названию реки возле г. Сан-Жоакин. Резервуаром и источником инфекции являются хомякообразные грызуны *Calomys callosus*. Высокочувствительны к данному вирусу обезьяны (макаки резус и циномальгус).

В последующие годы описано много вспышек заболевания, во время которых выделялся вирус боливийской геморрагической лихорадки. Во время вспышек болезнь ежегодно уносила жизни от 100 до 500 человек. Заболеваемость носит сезонный характер. Вспышки регистрируются с марта по июнь. Членистоногие к распространению инфекции непричастны. Основные пути передачи вируса — воздушно-пылевой, пищевой и водный. Они реализуются через зараженные фекалиями или мочой грызунов воду, продукты питания, пыль. Возможен и контактный путь заражения через поврежденную кожу или слизистые оболочки. Была описана внутрибольничная вспышка в Кочабамба, где единственным источником этого заболевания был пациент, поэтому инфекция является зооантропонозом. При эпидемиологическом анализе этой вспышки было доказано, что передача вируса Мачупо от человека к человеку осуществлялась как воздушно-капельным путем, так и парентерально, поэтому возможна передача вируса Мачупо и от больного человека.

Патогенез боливийской геморрагической лихорадки у человека до настоящего времени изучен недостаточно. Входными воротами инфекции являются слизистые дыхательных путей, пищеварительного тракта, кожные покровы, легкие. Вирус захватывается макрофагами и размножается в регионарных лимфатических узлах, а затем гематогенно разносится по организму. Размножение вируса в лимфоидных фолликулах селезенки и лимфатических узлах приводит к их некрозу из-за разрушения клеток эндотелия сосудов. Также поражается вся иммунная система. Повреждение капилляров приводит к кровотечениям и гиповолемическому шоку, повреждению внутренних органов и другим патологическим процессам, которые возникают вследствие дисфункции эндотелия и нарушениями в системе гемостаза организма. При вскрытии выявляли некроз печени, интерстициальную пневмонию, тромбоз сосудов с повреждением клеток эндотелия и кровоизлияния в органах. Описаны также периваскулярные кровоизлияния, некроз почечных канальцев, лимфоцитарная инфильтрация селезенки, признаки внутрисосудистой коагуляции.

У половины погибших выявлены пневмония с некрозом бронхов, легочная эмболия, лимфоидные инфильтраты и кровоизлияния в перикард, сопровождаемые интерстициальными миокардитами; у большинства обследованных диагностирован тубулярный некроз надпочечников.

Клиника. Инкубационный период составляет 7–14 сут (максимально до 25 сут). Характерен постепенный подъем температуры тела до 39–40 °С. В начальный период заболевания отмечаются головные боли и головокруже-

ния, недомогание, боли в пояснице и конечностях, мышцах, гиперемия конъюнктив и слизистой полости рта. У некоторых пациентов можно выявить высыпания на слизистой глотки и сыпь на коже с отеком лица, шеи и верхней части грудной клетки.

В период разгара болезни наблюдается усиление интоксикации, появление рвоты и диареи. Лихорадка может сохраняться в течение 9–16 сут. Геморрагические проявления возникают примерно с 4-го дня заболевания. Примерно у каждого третьего больного развиваются геморрагические проявления: появляются петехиальная сыпь на коже верхней части туловища и слизистых оболочках полости рта, кровотечения из десен, носа, желудочно-кишечного тракта. При тяжелом течении болезни наблюдается снижение пульсового давления. Неблагоприятными признаками являются сгущение крови и увеличение гематокрита.

У заболевших отмечается мелкоразмашистый тремор языка и рук, повышенная чувствительность кожи. В тяжелых случаях неврологическая симптоматика нарастает, могут появиться судороги, атаксия, бред, эпилептические припадки, неспособность глотать и членораздельно говорить, комой, состоянием *delirium tremens*, нередко с последующим летальным исходом. Для детей раннего возраста характерно развитие коматозных состояний. При боливийской лихорадке чаще, чем при аргентинской, развивается пневмония, нарушения со стороны почек встречаются реже и менее выражены. Смерть при боливийской геморрагической лихорадке обычно наступала через 7–12 сут. после начала заболевания. Причиной летального исхода, как правило, были острая сердечно-сосудистая недостаточность, кома, массивные кровопотери. Иногда пациенты погибали от паралича дыхательного центра. Период выздоровления длительный — от 2 до 6 мес. После заболевания может развиваться полиневрит, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, импотенция и алопеция. Отмечаются значительная астения, нарушение координации движений.

Диагностика. Диагноз ставят на основании эпидемиологического анамнеза (пребывание в странах Южной Америки, контакт с больным), характерной клинической картины и данных лабораторного исследования.

При лабораторном исследовании у всех пациентов выявлялась тромбоцитопения и гематурия, увеличивалось время кровотечения и протромбиновое время, уменьшался уровень II и VII факторов свертывания крови. В моче было высоким содержание белка, при развитии олиго- и анурии выявлялись признаки снижения функции почек.

Так как вирусемия у человека невысокая, а концентрация вируса в моче и мазках из ротоглотки также незначительна, необходимо обогащение проб на новорожденных хомячках, мышцах или культурах клеток. Последующая идентификация проводится иммунохимическими или молекулярно-биологическими методами.

Вируснейтрализующие антитела у человека при боливийской геморрагической лихорадке появляются через 2–4 нед. от начала заболевания. Поэтому позволяет реакция нейтрализации используется лишь для ретроспективной диагностики. Описано также использование твердофазного радиоиммунологического метода для выявления антигенов вируса Мачупо.

Лечение. Лечение симптоматическое и патогенетическое, такое же, как при аргентинской геморрагической лихорадке. Для купирования геморрагического синдрома необходима гемотрансфузия (восполнение факторов свертывающей системы крови, эритроцитов и тромбоцитов). Показано применение рибавирина.

Профилактика. В профилактике основное значение придается уничтожению грызунов и защите от них жилых и производственных помещений, проведение дератизационных мероприятий. Можно успешно использовать для профилактики боливийской геморрагической лихорадки вакцину от аргентинской геморрагической лихорадки, так как вирус Мачупо по антигенной структуре близок вирусу Хунин.

Бразильская геморрагическая лихорадка

Бразильская геморрагическая лихорадка — природно-очаговое вирусное заболевание, характеризующееся повышением температуры, головной болью, рвотой, диареей, миалгией и проявлениями геморрагического синдрома.

Этиология. Бразильскую геморрагическую лихорадку вызывает аренавирус Нового Света группы В, входящий в комплекс Такарибе, рода *Arenavirus*, семейство *Arenaviridae*. Возбудитель был изолирован в 1990 г. в Сан-Паулу и получил название вирус Сабиа от деревни, где проживала умершая пациентка с предварительным диагнозом «желтая лихорадка», от которой и был выделен новый вирус.

Для культивирования этого вируса используют линию постоянных культур, в основном клеток Vero. Вирус Сабиа, как и другие патогенные для человека аренавирусы, размножается в цитоплазме инфицированных клеток. Вирус Сабиа вызывает гибель белых мышей-сосунков при внутри-мозговом инфицировании на 4–5-е сут. после заражения.

Чувствительность вируса Сабиа к дезинфектантам и неблагоприятным условиям внешней среды не отличается от других аренавирусов.

Эпидемиология. Бразильская геморрагическая лихорадка (БрГЛ) наименее изучена из всех аренавирусных геморрагических лихорадок. Природный резервуар вируса Сабиа точно не установлен.

Количество случаев БрГЛ с естественными механизмами заражения очень невелико. С 1990 г. по настоящее время было зарегистрировано только 3 случая заболевания, причем 2 из них стали следствием внутрилабораторного заражения. Предполагают, что грызуны *Akadon azarae*, обитающие в сельских районах Бразилии, являются резервуаром БрГЛ. Счита-

ется, что контакт человека с инфицированными грызунами и их выделениями при БрГЛ маловероятен. Но вследствие изменения условий в природных очагах БрГЛ (освоение новых территорий, урбанизация и т. д.) исключить возможность повышения частоты таких контактов в будущем нельзя.

Патогенез. Из-за редкости БрГЛ изучен недостаточно. Считается, что основные механизмы развития заболевания сходны с другими геморрагическими лихорадками.

Клиника. В клинической картине БрГЛ отсутствуют патогномоничные симптомы, однако ряд признаков позволяет заподозрить геморрагическую лихорадку. В каждом случае крайне важно собрать полный эпидемиологический анамнез.

Первый случай заболевания БрГЛ был зарегистрирован у женщины 25 лет, работавшей сельскохозяйственным инженером. В течение 2 мес., предшествовавших заболеванию, она не покидала пределы штата Сан-Паулу. Работа была связана с пребыванием в административном помещении предприятия. Пациентка поступила в госпиталь 12 января 1990 г., на 12-й день заболевания. У нее наблюдались головная боль, мышечная боль, тошнота, рвота, астения. При осмотре отмечалась гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Лабораторные исследования выявили выраженную лейкопению, повышение уровня аспаргатаминотрансферазы. Проводилась дезинтоксикационная терапия (внутривенно вводили изотонический раствор натрия хлорида), назначались цефокситин (1 г каждые 6 ч) и амикацин (500 мг каждые 12 ч). В течение 3 сут. после поступления в госпиталь состояние больной резко ухудшилось: отмечены кровавая рвота, маточные кровотечения, петехии конъюнктивы, повышенная сонливость, тремор, затруднения при ходьбе, генерализованные судороги. На 3-й день больная впала в кому, а на следующий день умерла. На вскрытии выявлялся отек легких, гиперемия с кровоизлияниями во внутренние органы, обширные очаги некроза печени с точечными кровоизлияниями, острый некроз канальцев почек, увеличение селезенки, массивные желудочно-кишечные кровотечения. Гистопатологические данные при аутопсии печени не отличались от таковых при желтой лихорадке. Кровь, взятая у больной незадолго до смерти, была передана в Институт Эвандро Чагаса для внутримозгового инфицирования белых мышей-сосунков, из мозга которых в дальнейшем и был выделен вирус Сабиа.

Следующим пациентом был лаборант 39 лет, проводивший исследования с вирусом БрГЛ. Высокая температура (38–40 °С), озноб, недомогание, головная и мышечные боли, боль в горле, конъюнктивит, тошнота, рвота, понос, боли в желудке, кровоточивость десен. Симптомы отмечались в течение 15 дней. Кроме выраженной лейкопении ($2-5 \times 10^9/\text{л}$), все остальные лабораторные показатели были в пределах нормы. Также проводилась дезинтоксикационная терапия (внутривенное введение изотони-

ческого раствора натрия хлорида). Пациент поправился, при исследовании парных сывороток обнаружилось нарастание вирус специфических антител к вирусу БрГЛ.

Третий случай описан в 1994 г., когда 46-летний вирусолог в лаборатории уровня BSL-3 проводил центрифугирование культурального препарата вируса Сабиа(накопление в клетках Vero) при 10 000 об/мин в течение 10 мин при температуре 40 °С. При открытии крышки ротора оператор заметил, что поверхность одного из центрифужных флаконов и нижняя часть ротора были влажными от просочившейся жидкости. Оператор был одет в одноразовую защитную одежду, резиновые перчатки и хирургическую маску. У него не было ссадин или царапин на руках, при дезинфекции ротора оператор надел вторую пару перчаток, но не стал надевать защитный респиратор. Внутреннюю поверхность ротора обеззараживали, заливая внутрь 5,25 % раствор гипохлорита натрия и смачивая этим раствором поверхность центрифужного флакона, из которого просочился культуральный препарат, с последующим протиранием бумажными полотенцами. После этого оператор продолжал работу в течение как минимум 3 ч и не доложил о случившемся. Через 8 сут. у него появились легкая головная боль, миалгия, лихорадка. В течение 2 дней самостоятельно принимал ибупрофен, за медицинской помощью не обращался. При осмотре у больного отмечались температура тела 37,6 °С, пульс — 89 в мин., АД — 130/80 мм рт. ст., инъекция конъюнктивы, увеличение передних шейных лимфатических узлов. При лабораторном обследовании отмечался повышенный показатель гематокрита, умеренно выраженная лейкопения и тромбоцитопения, повышенный уровень аланинаминотрансферазы и креатинкиназы. Диагноз БрГЛ был подтвержден выявлением геномной РНК в сыворотке крови, взятой на 2-й день заболевания. Также был обнаружен антиген, специфичный для комплекса Такарибе, непрямым методом флюоресцирующих антител (МФА). На 35-е сут. заболевания были выявлены специфические антитела к вирусу Сабиа, относящиеся к изотипам IgM и IgG. Пациент помимо патогенетического лечения получал рибавирин (в первых двух случаях БрГЛ рибавирин больным не вводили). Этот пациент также успешно выздоровел.

Диагностика. Для диагностики БрГЛ используются методы выявления антигена, антител класса IgM, выделения вируса в культуре клеток, визуализации с помощью электронной микроскопии, а также с помощью иммуногистохимических реакций и ОТ-ПЦР.

Лечение. При БрГЛ лечение патогенетическое и симптоматическое. При лечении одного из больных с успехом был использован рибавирин.

Профилактика. Средства специфической профилактики БрГЛ в настоящее время отсутствуют.

Венесуэльская геморрагическая лихорадка

Венесуэльская геморрагическая лихорадка (ВГЛ) — природно-очаговое вирусное заболевание, характеризующееся повышением температуры, головной болью, рвотой, диареей, артралгией, миалгией и многочисленными проявлениями геморрагического синдрома.

Этиология. Вирус ВГЛ выделен в 1989 г. от больного, умершего в городе Гуанарито Западной Венесуэлы, по месту выделения называется также вирусом Гуанарито. Вирус ВГЛ — РНК-содержащий вирус семейства *Arenaviridae*, рода *Arenavirus*, группа В комплекса Такарибе, аренавирус Нового Света. Средний диаметр вирионов составляет 92 нм. Вирионы имеют оболочку с гликопротеиновыми пепломерами длиной 8–10 нм, представляющими собой тетрамеры гликопротеинов GP1 и GP2. Морфологически вирус ВГЛ не отличается от других аренавирусов. Внутри вирионов находятся нефункциональные рибосомы, похожие на песчинки. В настоящее время выделяют 9 различных генотипов вируса Гуанарито, причем 6 из них вызывают заболевание человека.

В культурах клеток почки африканской зеленой мартышки, а также диплоидных клеток человека вирус ВГЛ размножается в цитоплазме инфицированных клеток и формирует негативные колонии. Для воспроизводства экспериментальной инфекции ВГЛ используют золотистых сирийских хомячков. После подкожного инфицирования вирусом ВГЛ у этих животных повышается температура, появляются вялость, петехии, тремор, параличи конечностей, снижение массы тела. Животные погибают через 14–21 сут. после инфицирования.

Вирус инактивируется при воздействии низких и высоких значений рН, высоких температур и ультрафиолетового облучения. Для уничтожения вируса ВГЛ используют органические растворители (эфир, хлороформ) дезинфицирующие растворы β-пропиолактона, гипохлорита натрия и дезоксихолата натрия.

Эпидемиология. Резервуар инфекции в природных очагах — хлопковые хомяки (*Sigmodon alstoni*) и короткохвостые камышовые хомячки (*Zygodontomys brevicauda*). Болезнь у них протекает в хронической и персистирующей формах, авирус ВГЛ выделяется с носовым секретом, слюной жидкостью, мочой, фекалиями непрерывно, что приводит к заражению воды, пищи, различных предметов окружающей среды. ВГЛ может передаваться и другим мелким грызунам в регионе равнины Льянос (центральная часть Венесуэлы): черным крысам, щетинистым и бурым рисовым хомячкам. Они не имеют значения в распространении вируса ВГЛ, так как являются тупиковыми хозяевами. Человек заражается, вдыхая пыль при работе с зерном, контаминированным экскрементами грызунов.

Наиболее часто вспышки ВГЛ регистрировали с ноября по январь, когда ведутся наиболее интенсивно сельскохозяйственные работы в эндемичных областях Венесуэлы. Заболевания ВГЛ встречаются в трех относительно ограниченных эндемических регионах, расположенных в центральной части страны: штаты Португеза, Баринас и Гуарико. В прилегающих штатах Апуре и Кохедес также есть повышенный риск заражения.

У мужчин летальный исход наблюдается значительно чаще, чем у женщин и детей. С сентября 1989 г. по настоящее время известно о 618 случаях заболевания. В межэпидемический период регистрируются единичные случаи.

Патогенез. Воротами инфекции являются слизистые оболочки респираторных органов. Вирус ВГЛ, как и другие патогенные для человека аренавирусы, размножается в лимфоидной ткани, что приводит к длительной виремии. Вследствие поражения сосудистой стенки развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) и тромбоцитопения.

Клиника. Инкубационный период длится 6–12 дней. Заболевание начинается с резкого подъема температуры тела — до 40 °С и выше, симптомов интоксикации. Первые симптомы ВГЛ — головная, мышечная, суставная боль, сыпь, катаральные явления (кашель, сухость в горле), нарушения психической деятельности. Кроме повышения температуры наблюдается одышка, небольшая брадикардия, снижение артериального давления, кровоизлияние под конъюнктиву, фарингит, лимфаденопатия. У некоторых пациентов развивается делирий, эпилептические припадки, признаки поражения мозжечка и мозговая кома, что является признаками энцефалита.

Геморрагические симптомы развиваются позднее и включают петехиальные высыпания, пурпуру, кровоизлияние в слизистые оболочки и конъюнктиву, гематурию, рвоту с кровью и мелену. Геморрагический синдром встречается не у всех пациентов.

В дальнейшем могут появиться желудочно-кишечные расстройства, головокружение, фотофобия, ретроорбитальная боль, тахикардия, петехии и глухота. Тяжелые неврологические нарушения и проявления геморрагического синдрома приводят к гибели больных.

Таким образом, патогномичные признаки заболевания отсутствуют (что характерно и для других вирусных геморрагических лихорадок), поэтому часто возникают диагностические ошибки при спорадической заболеваемости. Кроме этого, могут быть стертые и инаппарантные формы заболевания.

Диагностика. Предварительный диагноз болезни базируется на клинико-эпидемиологических данных (привязанность конкретного случая заболевания к известному очагу, сезон, профессиональная деятельность или посещение очага) и лабораторных данных. У пациентов выявляются лей-

копения, анемия, тромбоцитопения и повышенный уровень печеночных ферментов.

Вирус ВГЛ выделяется из сыворотки крови больных, полученной в острой фазе заболевания (с первых по 10-е сутки после начала клинических проявлений болезни) или же из органов погибших людей. Для выделения и идентификации возбудителя используют постоянную линию культуры клеток Vero E-6.

Для специфической диагностики чаще всего рекомендуется полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющие идентифицировать возбудитель путем выявления его РНК, антигенов, либо (ретроспективно) — специфических антител.

Лечение. Госпитализация заболевших в инфекционный стационар обязательна. Необходимо соблюдение всех санитарно-гигиенических мер личной защиты и дезинфекционных мероприятий во избежание дальнейшего распространения инфекции.

С целью этиотропной терапии используют внутривенно рибавирин как при лихорадке Ласса.

Профилактика. Основное значение имеет проведение дератизационных мероприятий и применение средств индивидуальной защиты при сельскохозяйственных и других видов работ. Средства специфической профилактики ВГЛ отсутствуют.

Геморрагический лихорадки, вызываемые филовирусами — Марбург и Эбола — это особо опасные эндемичные инфекции. Они отличаются особенно тяжелым течением с частыми летальными исходами и высокой контагиозностью больных. Большой риск возникновения внутрибольничных заражений и завозов из эндемичных регионов во все страны мира определяют актуальность геморрагических лихорадок Марбург и Эбола.

Этиология. Вирусы Марбург и Эбола характеризуются уникальной морфологией и антигенной структурой, в связи с чем они выделены в самостоятельное семейство Filoviridae. Вирусы имеют вид длинных филламентов с оболочкой и однонитевой минус-РНК. Экология этих возбудителей не изучена, резервуар вирусов в природе неизвестен.

Эпидемиология. Заболевания людей носят эндемичный характер, они приурочены к африканскому континенту. Вспышки заболеваний регистрировались в Кении, Судане, Заире, ЦАР, Гвинее, Габоне, Нигерии, Эфиопии. Регистрируются завозы инфекции больными в страны Западной Европы.

Лихорадка Марбург

Лихорадка Марбург — острое высоко контагиозное вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся множественностью путей передачи, тяжелым течением, полиорганными поражениями и геморрагическим синдромом, высокой летальностью.

Этиология. Вирусы Марбург относятся к семейству Filoviridae и имеют вид длинных нитей (филаментов), длина которых 665–1200 нм, диаметр — 80 нм с липидной оболочкой с шипами, содержат однонитчатую минус-РНК. В состав вируса входят гликопротеин, полимераза, нуклеокапсидный протеин, матриксный протеин и др. Структура антигенов вирусов Марбург и Эбола различаются. Вирус Марбург не имеет растворимого протеина, токсически действующего на эндотелий сосудов, в отличие от вируса Эбола. Различают по патогенности 2 субтипа вируса Марбург, между которыми отсутствует перекрестный иммунитет.

Вирус устойчив к нагреванию (инактивируется в течение 30 мин при температуре 60 °С). При комнатной температуре вирус, содержащийся в биологическом материале, сохраняет инфекционность в течение 4–5 нед. Хорошо переносит низкие температуры. В ткани печени при — 70 °С вирус сохраняется до года. Вирус Марбург достаточно устойчив к действию дезинфицирующих средств. Погибает через 30–120 с под действием ультрафиолетовых лучей.

Отличием вируса Марбург от вируса Эбола является отсутствие цитопатического эффекта в культурах клеток.

Высококочувствительны к этому вирусу обезьяны и морские свинки, не восприимчивы — белые мыши и взрослые хомяки.

Эпидемиология. Несмотря на то, что во время вспышки в Марбурге в 1967 г. все заболевшие имели контакт с завезенными из Африки обезьянами (зелеными мартышками), роль этих животных как резервуара вирусов в природе не доказана. Существует гипотеза, что вирусы Эбола и Марбург являются вирусами растений. Заболевание встречается в Восточной и Южной Африке. Описаны случаи заболевания в Кении, Уганде, Зимбабве, ЮАР.

Условия первичных заражений людей в эндемичной зоне неизвестны. Достоверно установлена возможность заражения человека от человека. С начала болезни вирусы содержатся в крови, носоглоточной слизи, длительно содержатся в моче и сперме (до 12 нед.), описаны случаи выделения вирусов из конъюнктивальной жидкости. Все эпидемиологические наблюдения указывают, что заражение от больного происходит при тесном контакте с ним или с его биологическим материалом в условиях лаборатории.

Факторами передачи являются предметы, загрязненные кровью и выделениями больных и животных. Риск заражения увеличивается при нарушении целостности кожных покровов и слизистых. Возможен половой путь заражения. Воздушно-капельный путь вероятен, но не доказан. Большую опасность для персонала и больных представляют внутрибольничные заражения лихорадками Марбург и Эбола. В больницах возможны не только вторичные, но и третичные заболевания. Очень высок риск заражения при работе с кровью, выделениями пациентов, при уходе за ними. Доказана роль плохо обеззараженных инструментов в передаче вирусов. В Заире

описаны случаи парентерального заражения со 100 % летальностью.

Патогенез. В месте внедрения вирусов первичная реакция не развивается, они сразу попадают в кровь и гематогенно разносятся по внутренним органам (печени, селезенки, почкам, лимфатическим узлам, костному мозгу и т. д.). В органах вирусы, внедряясь в клетки, обладают прямым цитопатогенным действием. В них образуются коагуляционные некрозы без воспалительных реакций.

После размножения вирусов в тканях и органах вирусы вновь попадают в кровь, обуславливая начало клинических проявлений. Развивается геморрагический синдром, генез которого всё ещё недостаточно изучен. Способствует усилению геморрагического синдрома снижение количества тромбоцитов и факторов свертывания крови.

В центральной нервной системе выявляются отек и гиперемия мягких оболочек, глиальные узелковые повреждения в белом и сером веществе, застойные явления в сосудах головного мозга, что соответствует картине энцефалита. Выраженные изменения возникают в яичках (некроз) и семявыводящих протоках (полное разрушение). Долго сохраняются вирусы в передней камере глаза, может развиваться увеит.

Клинические проявления. Инкубационный период — 2–15 дней (чаще 3–9). Начало болезни внезапное, на фоне озноба быстро повышается температура до высоких цифр, развивается болевой синдром — головная боль (в лобной и височных областях), мышечные и суставные боли (особенно сильные в мышцах спины и поясницы), боли в груди и горле при глотании. Температура сохраняется на уровне 39–40 °С около нед., но лихорадка сохраняется около 2–3 недель на более низких цифрах (через 12–14 дней часто отмечается кратковременный «подскок» на 1,5–2 °С).

Ранние признаки — конъюнктивит и энантема. Характерны желудочно-кишечные расстройства — тошнота, рвота, жидкий водянистый стул с кровью (с 3–4 дня). Диарея может приводить к дегидратации. Рвота и понос сохраняются около недели. При лихорадке Марбург увеличиваются преимущественно затылочные, шейные и подмышечные лимфатические узлы. В первые дни на фоне яркой гиперемии слизистой мягкого и твердого неба можно увидеть мелкие везикулы, превращающиеся в поверхностные эрозии, исчезающие через несколько дней. На 5–8-й день у всех больных появляется макуло-папулезная сыпь темно-красного цвета на коже ягодиц, верхних конечностей, туловища, которая может сливаться и сопровождается зудом. С 3-й недели сыпь заканчивается шелушением. Нередко возникает дерматит в области мошонки и малых половых губ. При тяжелом течении на коже лица, туловища и конечностей развивается синеватая эритема. На поверхности некоторых элементов могут появиться мелкие везикулы. Пальпация мышц живота, поясницы резко болезненна. Почти у половины больных развивается геморрагический диатез — различные

кровотечения, гематурия, петехиальная сыпь, кровотечения на месте укулов, наиболее часто выявляется на 4–5-й день болезни. Кровотечения прогнозируют возможный летальный исход болезни. В тяжелых случаях развиваются нарушения ЦНС (прострация, менингеальный синдром, парестезии, тремор конечностей). Смерть наступает на 6–14 день от токсемии, церебральной комы, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, инфекционно-токсического и геморрагического шока.

У мужчин поражение сосудов мошонки может приводить к развитию орхита.

В остром периоде могут появиться миелит, психоз, панкреатит, увеит. При выздоровлении — длительная реконвалесценция с астенией, выпадением волос и др. Иногда длительно сохраняются возникшие в остром периоде психические расстройства. Летальность при лихорадке Марбург достигает 33 %.

Диагностика. Кроме эпидемиологического анамнеза учитывается отсутствие эффекта от антибактериальной и противомаларийной терапии.

В разгаре заболевания регистрируется выраженная лейкопения с появлением незрелых нейтрофилов, тромбоцитопения, при развитии геморрагического синдрома анемия. В период выздоровления обнаруживается лимфоцитоз и эозинофилия.

В анализе мочи возможна не только микро-, но и макрогематурия, выявляется протеинурия. При развитии острой почечной недостаточности повышается уровень мочевины и креатинина.

Содержание билирубина обычно остается в пределах нормы, но повышается активность трансаминаз, причем АСТ больше, чем АЛТ. Уменьшается содержание факторов свертывания крови, белков крови.

Для специфической диагностики материал от больных (кровь, мочу, носоглоточную слизь, слюну и др.) или ткани (печени, почки, селезенки) погибших вносят в культуру клеток Vero или морским свинкам. РИФ, ИФА, ПЦР применимы и для прямого обнаружения вирусов в исследуемом материале. Серологическая диагностика возможна только со 2-й недели заболевания (РНИФ, ИФА).

Лечение симптоматическое, в том числе регидратация, коррекция солевого баланса и др. Показано введение плазмы реконвалесцентом и интерферона.

Профилактика. Для предупреждения вторичных заражений от больных: в семейных очагах — срочная госпитализация больных; в стационарах — размещение больных в стационарных или переносных изоляторах; защитная одежда персонала (защитные лицевые экраны, маски или респираторы), дезинфекция выделений больных, профилактика парентеральных заражений.

Геморрагическая лихорадка Эбола

Лихорадка Эбола — острое вирусное природно-очаговое заболева-

ние, характеризующееся высокой контагиозностью, множественностью путей передачи, тяжелым течением, полиорганными поражениями и геморрагическим синдромом и очень высокой летальностью.

Этиология. Впервые вирус Эбола был выявлен в 1976 г. при одновременном обнаружении 2 вспышек болезни — в Судане и Конго. Вирус Эбола относится к роду семейства *Filovirus*, семейства *Filoviridae* отряда *Mononegavirales*. По своей морфологии этот вирус практически не отличается от вируса Марбург, только он несколько длиннее (не менее 970 нм) и чаще выглядит в виде прямых линий. Иногда вирионы имеют вид длинных нитей, которые могут ветвиться, быть похожими на букву U, цифру 6 или кольцо и внешне схожи с рабдовирусами, хотя и не имеют антигенного родства с ними. Наружный диаметр вирионов — 70–100 нм, средняя длина — 665 нм, в электронно-микроскопических препаратах встречаются частицы длиной до 14000 нм. Геном вируса Эбола представлен одной молекулой одноцепочечной минус-РНК с молекулярной массой 4,0–4,2 МДа, что соответствует длине примерно в 19 200 нуклеотидов и 1,1 % массы вириона. Вирус Эбола отличается от вируса Марбург геномной организацией, размерами структурных белков вируса, поэтому между этими вирусами нет перекрестных серологических реакций. В состав вириона, так же как и у вируса Марбург, входит 7 структурных белков и один неструктурный. Большое значение в патогенезе имеет белок, оказывающий прямое разрушающее действие на эндотелий сосудов, что обуславливает повышение проницаемости сосудов и развитие массивных кровотечений.

На 3–4-й день в клеточных культурах Vero можно иногда обнаружить отдельные очаги с округленными клетками под действием этого вируса. К вирусу Эбола высокочувствительны молодые морские свинки и молодые белые мыши. У обезьян этот вирус вызывает тяжелые заболевания со смертельным исходом.

Известно 5 видов вирусов, которые относятся к роду Эбола: заирский, суданский, рестонский, кот-дивуарский (вирус тайского леса). Систематическое положение пятого вида бундибуджио *ebolavirus* пока еще не определено, в отчетах ВОЗ его условно называют *Ebolavirus*. Рестонский *ebolavirus* (вирус RESTV) менее патогенен для людей по сравнению с остальными видами данного вируса.

Эпидемиология. Заболевания людей геморрагической лихорадкой Эбола носят эндемичный характер, они приурочены к африканскому континенту. Регистрируются завозы инфекции больными в страны Западной Европы. С 1976 по 2012 гг. всего зарегистрировано 24 вспышки болезни. Наиболее крупной является начавшаяся в апреле 2014 г. в Гвинее. Вспышка охватила ряд стран в Западной Африке (Гвинея, Сьерра-Леоне, Либерия, Нигерия и Конго, появились сообщения о заболевании и в Сенегале). Летальность в этих странах более 50 %.

Природным источником вируса считаются плотоядные летучие мыши, вероятно, плоядные крыланы семейства *Pteropodidae* из родов *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* и *Myonycteris torquata*, однако конкретные виды животных, являющихся естественным резервуаром, достоверно неизвестны, несмотря на интенсивные исследования.

Первые случаи болезни чаще встречаются у людей, которые посещали джунгли. Чаще поэтому заболевания встречаются у мужчин. Условия первичных заражений людей в эндемичной зоне неизвестны. Достоверно установлена возможность заражения человека от человека. С начала болезни вирусы содержатся в крови, носоглоточной слизи, длительно содержатся в моче и сперме (до 12 нед.), описаны случаи выделения вирусов из конъюнктивальной жидкости. Все эпидемиологические наблюдения указывают, что заражение от больного происходит при тесном контакте с ним. Пациенты не заразны до появления первых клинических симптомов заболевания. Обсуждается возможность участия насекомых в распространении этого заболевания среди диких животных.

Факторами передачи являются предметы, загрязненные кровью и выделениями больных (мочой, слюной, мокротой и т. д.). Риск заражения увеличивается при нарушении целостности кожных покровов и слизистых. Возможны воздушно-капельный и половой пути заражения. В больницах регистрируются не только вторичные, но и третичные заболевания. Очень высок риск заражения при работе с кровью, выделениями пациентов, при уходе за ними, при использовании инфицированных и плохо обработанных медицинских инструментов, в том числе шприцев. Большую опасность для персонала и больных представляют внутрибольничные заражения. В Заире описаны случаи парентерального заражения со 100 % летальностью, в том числе и среди медицинского персонала.

Патогенез. Вопросы патогенеза лихорадки Эбола остаются малоизученными, но в общих чертах патогенез сходен с лихорадкой Марбург.

Вирус проникает через поврежденную кожу и слизистые оболочки полости рта, дыхательных путей, конъюнктиву, не формируя местных реакций. Для того чтобы вирус Эбола попал в клетку и начал цикл воспроизведения, необходимы рецепторы *NPС1*, а также протеины, которые транспортируют холестерол. В связи с этим было высказано предположение, что мутации гена *NPС1* у некоторых людей может обеспечивать невосприимчивость к геморрагической лихорадке Эбола — одному из наиболее летальных заболеваний на планете. Гематогенно затем вирусы вновь попадают в кровь и возникает массивная вирусемия, которая и обуславливает клинические проявления заболевания. При этом вирус Эбола попадает во внутренние органы, где происходит его массивное размножение и накопление. Развивается выраженный геморрагический синдром как вследствие действия растворимого протеина, разрушающего эндотелий сосудов, так и

развития тромбоцитопении, обусловленного поражением костного мозга вирусом Эбола. Ткани пациента буквально пропитываются кровью, а сосудистое русло постепенно запустевает. Возникают полиорганные поражения, усиливающиеся эффектами образующихся цитокинов, снижением выработки клетками интерферонов. Усиливается гипоксия органов и тканей, которая приводит к выраженным метаболическим нарушениям, вследствие чего ещё больше усиливается интоксикация.

Посмертно некрозы выявляются во всех органах и тканях. Наиболее они выражены в лимфатических узлах, печени и селезенке. Очень часто обнаруживается геморрагический отек мозга. Смерть пациентов возникает уже на первой неделе заболевания от массивных кровотечений, инфекционно-токсической шока.

Клинические проявления. Инкубационный период — от 2 до 21 дня. Начало внезапное. В первые несколько часов температура поднимается до 39–40 °С без озноба (через 7–8 дней температура снижается, но через 12–14 дней — второй подъем температуры), быстро развивается болевой синдром — сильная разлитая головная боль, мышечные боли, боли в груди при дыхании. Часто возникает разлитая боль в животе и боль в глазных яблоках, усиливающаяся при надавливании.

Ранние признаки — конъюнктивит и энантема. Заболевание быстро прогрессирует. Уже на 2–4-й день характерны желудочно-кишечные расстройства — тошнота, рвота, жидкий водянистый стул с кровью, часто алой. Диарея может приводить к дегидратации. Появляются сухая кожа, запавшие глазные яблоки, лицо с заострившимися чертами, тахикардия. Движения у таких пациентов заторможенные. Увеличивается печень.

Для лихорадки Эбола характерны ангины и поражения легких. Пациентов беспокоят боли в горле, при осмотре выявляются изменения, характерные для ангины и фарингита. На слизистой полости рта появляются множественные поверхностные язвочки. Присоединяется кашель, появляются влажные хрипы в легких. Непостоянными признаками могут быть легкие поражения верхних дыхательных путей.

На 5–8-й дни у всех больных появляется макуло-папулезная сыпь на ягодицах, туловище и верхних конечностях. Эта сыпь часто с трудом rozpoзнается на фоне темной кожи. Сыпь локализуется на лице, туловище, конечностях. Она более обильна на коже разгибательных поверхностей плеч и бедер. Через 4–6 дней сыпь исчезает, заканчиваясь шелушением без зуда.

Почти у половины больных развивается геморрагический диатез — различные кровотечения, гематурия, на коже петехиальная сыпь и обширные гематомы, кровотечения на месте уколов. Иногда эти геморрагические проявления описывают выражением «сосуды лопаются под пальцами». Кровотечения прогнозируют возможный летальный исход болезни. В тяжелых случаях развиваются нарушения ЦНС; смерть наступает на 6–14-й день от полиорганной недостаточности: инфекционно-токсического и геморра-

гического шока, тяжелого обезвоживания, церебральной комы, сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, отека легких. Возможно развитие бактериальных осложнений.

У беременных женщин это заболевание протекает исключительно тяжело. На фоне геморрагического синдрома при лихорадке Эбола у беременных бывают самопроизвольные аборт, преждевременные роды. У мужчин поражение сосудов мошонки может приводить к развитию орхита.

Острый период продолжается около 2 нед., затем — длительная реконвалесценция с астенией, неуверенностью и шаткостью походки, выпадениями волос и др. Летальность при лихорадке Эбола может достигать 90 %.

Диагностика. В остром периоде заболевания в общем анализе крови обнаруживается лейкопения, тромбоцитопения, анемия, увеличивается СОЭ. Увеличивается гематокрит. В общем анализе мочи наблюдается протеинурия, микро- и макрогематурия. В биохимическом анализе крови повышается активность трансаминаз (больше АСТ, чем АЛТ), уровень билирубина обычно не повышается. Изменяется содержание и нарушается соотношение факторов свертывания крови.

Диагноз лихорадки Эбола подтверждается вирусологически и серологически. Материал от больных (кровь, мочу, носоглоточную слизь, кусочки органов погибших и др.) вносят в культуру клеток Vero или морским свинкам. Идентификация вируса проводится в РИФ, ИФА, ПЦР. Антитела обнаруживают путем непрямой иммунофлюоресценции или другими серологическими реакциями. Субтипы вируса Эбола имеют общие антигены, поэтому серологически не определяются.

Лечение. Этиотропное лечение не разработано. Во время вспышки в Западной Африке применяется экспериментальный препарат Zmapp (моноклональные антитела к вирусам лихорадки Эбола), с которым связывают большие надежды. Показано симптоматическое и патогенетическое лечение, в том числе регидратация, коррекция солевого баланса, ДВС-синдрома и др. Введение плазмы реконвалесценто, специфического иммуноглобулина и интерферона не показало своей эффективности.

При выраженной рвоте переходят на парентеральное питание. Лечение таких пациентов очень индивидуально, объем медикаментозного вмешательства и его характер определяются особенностями развития заболевания и возникающих осложнений.

Профилактика. Для предупреждения вторичных заражений от больных: в семейных очагах — срочная госпитализация больных; в стационарах — размещение больных в стационарных или переносных изоляторах; защитная одежда персонала (защитные лицевые экраны, маски или респираторы) при тесном контакте (ближе одного метра), дезинфекция выделений больных, профилактика парентеральных заражений.

Специфическая профилактика лихорадки Эбола не применяется, раз-

работана вакцина, которая проходит фазу клинических испытаний.

В настоящее время ВОЗ оценивает риск завоза лихорадки Эбола в страны Европы и другие регионы мира как низкий. В тоже время следует устанавливать медицинское наблюдение за путешественниками, студентами-иностранцами и другими лицами, посещавшими страны Западной Африки, если они выезжали в эндемичные районы в течение последних 3 нед., при появлении признаков заболевания необходима срочная госпитализация в инфекционный стационар.

Территория, где регистрировались случаи заболевания лихорадкой Эбола, считается свободной от этого заболевания, если в течение 2 инкубационных периодов (42 дня) не было новых случаев этого заболевания.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, своеобразным поражением почек и развитием геморрагического синдрома.

Синонимы: геморрагический нефрозонефрит, эпидемический нефрозонефрит, дальневосточная геморрагическая лихорадка, корейская геморрагическая лихорадка, маньчжурская геморрагическая лихорадка, скандинавская эпидемическая нефропатия; hemorrhagic fever with renal syndrome — англ.

Этиология. Вирусная природа геморрагической лихорадки с почечным синдромом была доказана еще в 1944 г. А. А. Смородинцевым, однако лишь в 1976 г. южно-корейскому ученому Н. W. Lee удалось выделить вирус Hantaan (по названию реки Хантаан, протекающей по 38-й параллели Корейского полуострова). Впервые заболевание под названием «маньчжурский гастрит» описывалось ещё в 1913 г. Сходные вирусы выделялись в дальнейшем в Финляндии, США, России, КНР и других странах.

Возбудители ГЛПС являются представителями рода Hantavirus, входящих в семейство буньявирусов (Bunyaviridae). В настоящее время известны 4 патогенных для человека хантавирусов, которые различаются по антигенным свойствам, адаптации к различным видам грызунов и вызывают различные нозогеографические варианты заболевания: Hantaan, Puumala, Seoul и Dobrava-Belgrade. Тяжесть заболевания, вызванного различными вирусами, также различается. Так, вирус Puumala («скандинавская нефропатия») вызывает в основном легкие формы болезни, а дальневосточный вариант Hantaan — более тяжелые. Выделены также и два хантавируса, непатогенных для человека: Prospect Hill и Tchoupitoulast. Вирусы ГЛПС — РНК-содержащие. Гликопротеиды, входящие в состав оболочки вирусов ГЛПС, обеспечивают проникновение вирусов в клетки. В ответ на них в организме образуются нейтрализующие антитела и гемагглютинины. Нуклеокапсидный белок является общим для всего семейства буньявирусов.

Возбудители ГЛПС — сферические РНК-содержащие вирусы диаметром 90–110 нм. Вирусы относительно устойчивы во внешней среде, длительно сохраняются при низких температурах, инактивируются при температуре 50 °С в течение 30 мин, разрушаются многими дезинфектантами. Средами для выделения вирусов ГЛПС являются Vero-6 или CV-6. Чувствительными к этим вирусам оказались мыши-сосунки и песчанки.

Эпидемиология. ГЛПС относится к зоонозам с природной очаговостью. Источник инфекции — мышевидные грызуны, наиболее часто — полевая мышь, рыжая полевка, крапчатый суслик, серая и черная крысы. В европейской части России в эндемичных очагах инфицированность рыжей полевки достигает 40–57 %. В городах резервуаром инфекции, вероятно, могут быть домовые крысы. У мышей эта инфекция протекает бессимптомно в виде латентного вирусоносительства. Возбудитель выделяется с калом, мочой. Передача между грызунами осуществляется в основном через дыхательные пути.

Чаще всего заражение человека происходит воздушно-пылевым путем, при вдыхании высохших испражнений инфицированных грызунов. Передача вируса возможна также при соприкосновении с грызунами или инфицированными объектами внешней среды (хворост, солома, сено). Допускается возможность заражения человека алиментарным путем, например, при употреблении продуктов, которые не подвергались термической обработке (капуста, морковь и др.) и были загрязнены грызунами. Передача инфекции от человека к человеку не происходит.

Заболеваемость в странах с умеренным климатом характеризуется выраженной сезонностью, чаще всего заражение происходит в июне–октябре и практически не встречается с января по май, что связано с резким сокращением численности мышевидных грызунов в зимнее время. Болеют люди всех возрастов, однако более часто заболевание регистрируется у лиц в возрасте от 20 до 50 лет. Чаще болеют мужчины (70–80 %). Заболеваемость имеет преимущественно спорадический и групповой характер, возможны эпидемические вспышки. Относительно часто болеют люди, недавно прибывшие в эпидемически неблагоприятный район.

Геморрагическая лихорадка распространена по всему миру, однако, в разных странах представлена различными хантавирусами. Вирус Хантаан циркулирует в природных очагах Дальнего Востока России, Кореи, Китая, Японии, в последние годы его ареал расширяется. Вирус Сеул имеет повсеместное распространение, вирус Доброва–Белград характерен для Западной и Южной Европы, Средиземноморья. Вирус Пуумала обнаружен в Скандинавии, странах Европы, в Беларуси и европейской части России, западной Азии.

В последние годы более половины случаев ГЛПС выявляется в азиатском регионе (Китай, Корея, азиатская часть России). В России наиболее

активные очаги существуют между Волгой и Уралом (Башкирия, Татария, Удмуртия, Самарская и Ульяновская области).

Патогенез. Воротами инфекции является слизистая оболочка дыхательных путей, реже кожа и слизистая оболочка органов пищеварения. На месте ворот инфекции существенных изменений не наблюдается. Первоначально вирусы размножаются в клетках макрофагальной системы. Начальные проявления болезни обусловлены вирусемией и интоксикацией. Возбудитель ГЛПС обладает выраженной вазотропностью, и основным в патогенезе болезни является поражение сосудистой стенки. Вирус, активированные макрофаги, тромбоциты, провоспалительные цитокины повреждают эндотелий сосудов и повышают его проницаемость. Следствием этого являются характерная для ГЛПС плазморея в окружающие ткани, гиповолемия и сгущение крови. Наиболее выражены изменения в почках, надпочечниках, гипоталамусе, слизистой оболочке кишечника, половых органах. Из-за пропитывания тканей и геморрагий в различных органах возникают ишемические инфаркты. Развивается легочный дистресс взрослых и отек легких. В период разгара болезни может наблюдаться гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая недостаточность. Описывают кровоизлияния в гипофиз, который напоминает во время вскрытия вишню (симптом «спелой вишни»). Поражение сосудов обуславливает также геморрагический синдром. В результате нарушения свертывающей и антисвертывающей систем развивается ДВС-синдром разной степени выраженности.

Поражение почек, свойственное ГЛПС, не носит воспалительного характера. Развитию ОПН способствует серозно-геморрагический отек межуточного вещества пирамид со сдавлением канальцев, сопровождающийся дегенеративными изменениями в эпителиальных клетках и их слущиванием. Канальцы заполняются фибрином. Развивается двусторонний интерстициальный серозно-геморрагический нефрит и деструктивно-обструктивный гидронефроз. Имеет значение и иммунопатологический фактор в поражении почек. В результате нарушается клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция, развивается массивная протеинурия. Отек почек вызывает их увеличение, что может привести к разрыву капсулы почек с массивным кровотечением и гибели пациента.

После перенесенной ГЛПС остается прочный иммунитет. Повторных заболеваний не наблюдается.

Клиника. Инкубационный период колеблется от 7 до 49 дней, наиболее часто составляя 2–3 нед. Болезнь характеризуется четкой цикличностью течения. Выделяют следующие периоды: начальный, олигоурический, полиурический и реконвалесценции.

Начальный (лихорадочный) период продолжается от 1 до 3 дней и характеризуется острым, бурным началом. Лишь у небольшой части больных могут быть кратковременные (1–3 дня) продромальные явления: ощущение разбитости, общее недомогание, слабость, снижение аппетита, суб-

фебрильная температура, боль и першение в горле. Чаще начало заболевания характеризуется высокой лихорадкой (38–40 °С) ремиттирующего или неправильного типа. Появляются сильная головная боль преимущественно в лобной и височной областях (но нет болей в надбровных дугах и глазных яблоках), слабость, миалгии, сухость во рту. Признаков воспаления верхних дыхательных путей не отмечается. При осмотре отмечается гиперемия и одутловатость лица, пастозность век, гиперемия шеи и верхнего отдела грудной клетки (симптом «капюшона»). Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, сосуды склер инъецированы, в отдельных случаях наблюдаются небольшие кровоизлияния в конъюнктиву и слизистую оболочку мягкого неба. Иногда возможны нарушения сна, бред.

С первых дней болезни возникает характерное для ГЛПС нарушение зрения, обусловленное нарушением микроциркуляции в сетчатке глаз: «мелькание мушек», «сетка» или «туман» перед глазами, снижение остроты зрения, светобоязнь. Отмечается гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер, иногда блефароспазм.

Со стороны внутренних органов в начальном периоде особых изменений выявить не удастся. Возможна умеренная брадикардия, у некоторых больных тупые боли в пояснице, чувство тяжести в пояснице, положительный симптом Пастернацкого. Относительно редко при тяжелых формах могут быть явления менингизма. Может быть рвота, боли в животе, отвращение к пище, вздутие живота, запоры.

Олигоурический период длится со 2–4-го по 8–11-й день болезни. Это период почечных и геморрагических проявлений. Температура тела остается на уровне 38–40 °С и держится до 4–7-го дня болезни, однако снижение температуры тела не сопровождается улучшением состояния больного, чаще оно даже ухудшается.

Наиболее типичным проявлением болезни является поражение почек. Оно характеризуется наличием болей в пояснице различной выраженности — от неприятных ощущений до резких мучительных. Симптом Пастернацкого положительный или резко положительный. Проверять его следует с большой осторожностью, путем легкого надавливания пальцем в области костовертебрального угла, так как энергичное поколачивание, также как и неосторожная транспортировка больных, может приводить к надрыву коркового вещества почек. Отсутствие болей позже 5-го дня болезни при выраженности лихорадки и симптомов интоксикации заставляет сомневаться в диагнозе ГЛПС. Олигоурия развивается со 2–4-го дня, в тяжелых случаях может доходить до анурии. Отеков не бывает. У большинства больных через 1–2 дня после появления болей в пояснице возникает уремическая рвота до 6–8 раз в сутки и больше. Она не связана с приемом пищи или лекарств. В эти же сроки появляются боли в животе, часто отмечается вздутие живота. Поражение нервной системы проявляется резкой головной болью, бессонницей, в более тяжелых случаях — инфекционным делирием,

психомоторным возбуждением.

Геморрагический синдром разной выраженности развивается у больных с более тяжелым течением ГЛПС. Прежде всего и чаще всего отмечается повышенная ломкость сосудов (положительные пробы «жгута» и «щипка»), далее идет появление петехий (у 10–15 % больных), макрогематурия (у 7–8 %), кишечные кровотечения (около 5 %), кровоподтеки в местах инъекций, носовые кровотечения, кровоизлияния в склеру, очень редко примесь крови отмечается в рвотных массах и мокроте. Не характерны кровотечения из десен и маточные кровотечения. На коже геморрагическая сыпь имеет нередко линейное расположение в виде полос — «ссадин от удара плетью», с характерной локализацией на верхней части груди, в подмышечных, над- и подключичных областях. Также частым местом кровоизлияний являются склеры одного или обоих глаз. Локализуются они обычно в наружном углу глаза, у тяжелых больных могут занимать все глазное яблоко — «красная вишня». В местах инъекций появляются гематомы. На слизистых ротоглотки более обильными становятся петехиальные высыпания. Язык становится коричневым.

Возможны носовые кровотечения, кровотечения из десен, необильные маточные. Массивные кровотечения не характерны.

В этот период может сохраняться брадикардия, снижаться артериальное давление (особенно при кровоизлияниях в надпочечники).

Полиурический период наступает с 9–13 дня болезни. Постепенно восстанавливается диурез, затем появляются полиурия и полидипсия (пациенты выпивают до 5–6 л жидкости). Вслед за улучшением диуреза смягчаются и подвергаются обратному развитию симптомы заболевания: прекращается рвота, исчезают боли в пояснице и животе, нормализуются сон и аппетит. Больные в этой фазе выделяют большое количество мочи (5–7 л в сутки), низкого удельного веса (1,001–1,006). На 3–4 нед. болезни полиурия начинает уменьшаться, состояние больных улучшается. Симптомы астенизации, склонность к полиурии, снижение удельного веса мочи могут сохраняться еще несколько недель и даже месяцев.

Период реконвалесценции. Для ГЛПС не свойственно подострое и тем более хроническое течение. Однако резидуальные явления могут сохраняться в реконвалесценции до 1 года. Остаточные симптомы и их сочетания объединяют в 3 группы:

1) постинфекционная астения — слабость, сниженная работоспособность, периодические головные боли, снижение аппетита, сердцебиение при незначительной физической нагрузке;

2) неврологические и эндокринные расстройства — обусловлены, прежде всего, нарушением функций вегетативных центров (гипоталамуса и гипофиза). Больные отмечают нарушение сна, ухудшение зрения, потливость, выпадение волос, жажду, порой мучительный кожный зуд. Среди

редких расстройств наблюдаются импотенция, а также меньероподобный синдром. Могут быть боли в пояснице, парестезии в нижних конечностях, положительные симптомы натяжения (Ласега, Вассермана). Пояснично-болевая симптоматика у реконвалесцентов ГЛПС связана с фиброзными изменениями в месте воспалительного отека или гематомы околопочечной клетчатки с последующим вовлечением нервных стволов;

3) почечные проявления — обусловлены тубулярной недостаточностью. Тяжесть или умеренные боли в пояснице, повышенный диурез до 2,5–5,0 л, никтурия, изогипостенурия, сухость во рту, жажда. Длительность этого синдрома не превышает 3–6 мес.

ГЛПС относится к заболеваниям, способствующим формированию хронической тубуло-интерстициальной нефропатии, которая диагностируется на основании стойкой (более 6 мес.) тубулярной недостаточности.

В основу оценки тяжести течения ГЛПС положена степень поражения почек. Учитывают также степень интоксикации, геморрагический синдром, общемозговую симптоматику.

При легких формах ГЛПС лихорадочный период укорочен, температура тела повышена умеренно, диурез снижен незначительно, протеинурия и полиурия умеренные и непродолжительные. Мочевина и креатинин в пределах нормы (мочевина до 9 ммоль/л, креатинин до 130 мкмоль/л).

При среднетяжелом течении температура тела до 39,5 °С, умеренно выражены интоксикация, олигоурия, азотемия, нарушения электролитного обмена (мочевина до 18 ммоль/л, креатинин до 300 мкмоль/л). Геморрагический синдром выражен умеренно (геморрагическая сыпь), осложнения редки.

Тяжелые формы ГЛПС протекают с гипертермией, резко выраженным интоксикационным (ИТШ, острая сосудистая недостаточность) и геморрагическим синдромами. Почечная недостаточность с олигоурией (менее 300 мл в сутки) или анурией (менее 50 мл в сутки), высоким уровнем остаточного азота, мочевины, креатинина (мочевина более 18 ммоль/л, креатинин более 300 мкмоль/л). Характерны дисэлектролитемия, продолжительная протеинурия и медленная реконвалесценция. Часто возникают осложнения.

Стертые формы протекают с эфемерно выраженными проявлениями болезни, как в клиническом, так и лабораторном плане. Распознаются при групповых и семейных вспышках. В диагностике имеют большое значение серологические исследования.

Осложнения.

1. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Протекает по типу инфекционно-токсического шока и развивается в олигоурический период (5–7 день болезни). Появляются одышка, беспокойство, бледность кожных покровов, цианоз, холодный пот. Тоны сердца глухие, пульс 120–160 в минуту. Систолическое АД 50–80 мм рт. ст., иногда не определяется. При европейском варианте данное осложнение встречается достаточно редко.

2. Азотемическая уремия. Уремия как терминальная стадия ОПН мо-

жет развиваться в тяжелых случаях в конце олигоурического периода после 5–7 дней олигоурии или анурии. Ее признаками являются усиление тошноты, рвоты, появление икоты, значительное нарастание в крови уровня мочевины, креатинина. Затем появляются сонливость, непроизвольное подергивание мимической мускулатуры, мышц рук и другая мозговая симптоматика. В течение 2–3 дней развивается глубокая уремическая кома. Предотвратить летальный исход может только энергичная терапия со своевременным применением экстракорпорального гемодиализа.

3. Надрыв почечной капсулы с образованием гематомы в околопочечной клетчатке. Наблюдается примерно у 2 % больных. Одной из причин может явиться транспортировка больных без соблюдения мер предосторожности. Характеризуется стабильно сохраняющимися, односторонними болями в пояснице. Первые 10–12 дней боли интенсивные, в последующие 2–4 нед. становятся тупыми. Наблюдается лейкоцитоз, ускорение СОЭ, протеинурия и эритроцитурия.

4. Разрыв капсулы почек с образованием обширных забрюшинных гематом. Резчайшая болевая реакция и признаки внутреннего кровотечения. Боли появляются внезапно на стороне разрыва, сопровождаются тошнотой, слабостью, липким потом. Определяются напряжение мышц поясничной области, симптомы раздражения брюшины. На обзорной рентгенограмме тень почки отсутствует. Диурез снижается, уровень мочевины, креатинина, калия в плазме нарастает. Чаще наблюдаются разрывы правой почки.

5. Эклампсия(гипертоническая энцефалопатия). Эклампсия как осложнение ГЛПС наблюдается относительно редко. Предвестниками приступа являются упорные головные боли, артериальная гипертензия. На их фоне внезапно происходит ухудшение зрения, оглушенность, потеря сознания, развиваются тонические и клонические судороги, замедляются пульс и дыхание, выделяется пена изо рта. Длительность приступа несколько минут. Затем судороги прекращаются, нормализуются пульс и дыхание, наступает глубокий сон.

6. Питуитарная кома. Кровоизлияние в аденогипофиз. Возникает на фоне тяжелого геморрагического синдрома, повторного коллапса и сопровождается психическими нарушениями — дезориентацией, галлюцинациями, бредом, сонливостью (питуитарная летаргия). При прогрессировании развивается сопор, переходящий в кому.

7. Пневмонии чаще носят очаговый характер, обусловлены экссудацией в альвеолы в связи с повышенной сосудистой проницаемостью, кровоизлиянием и развитием отека легких в олигоурический период.

8. Пиелонефрит развивается в 10–12 %. Характеризуется повторным повышением температуры (после ее закономерного снижения на 5–6-й день болезни), усилением или появлением болей в пояснице, длительным лейкоцитозом, повышением СОЭ, лейкоцитурией.

9. Иногда ГЛПС протекает с выраженными мозговыми симптомами, что можно рассматривать как осложнение или как особую «менингоэнцефалитическую» форму болезни.

Прогноз. Летальность в разных географических зонах не одинакова и колеблется от менее 1 до 5 % (при инфекции Dobrava–Belgrade может достигать 5–35 %). Причиной фатального исхода являются: ИТШ с развитием ДВС–синдрома, кровоизлияния в жизненно важные органы, азотемическая уремия, разрыв почки. Резидуальные явления отмечаются редко.

Лабораторная диагностика. В диагностике ГЛПС учитывают характерные клинические данные, эпидемиологический анамнез и результаты специфических лабораторных исследований.

Общеклинические методы. В анализе крови больных ГЛПС наиболее свойственны лейкоцитоз, увеличение плазматических клеток, повышение СОЭ. Изменения мочи — цилиндры, значительное количество белка. В биохимическом анализе крови — увеличение мочевины, креатинина, дисэлектролитемия.

В олигоурическом периоде выявляются значительные изменения лабораторных показателей. Отмечаются лейкоцитоз, достигающий при тяжелом течении $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и более, увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, появление миелоцитов; весьма характерно появление плазматических клеток (5–10 % и более). Особенно информативны для диагностики изменения лабораторных показателей функции почек: снижение относительной плотности мочи в полиурический период, массивная кратковременная в олигоурическом периоде протеинурия до 60 г/л («белковый выстрел»), микрогематурия (макрогематурия бывает редко), цилиндрурия за счет гиалиновых и зернистых цилиндров, клетки вакуолизированного почечного эпителия (клетки Дунаевского). Иногда в осадке мочи можно обнаружить грубые крупные цилиндры из фибрина (цилиндры Дунаевского). Со второй половины олигоурического периода развивается изогипостенурия. Исчезновение белка и нормализация осадка обычно совпадают с завершением олигоурической фазы. Исследование мочи у больных ГЛПС необходимо проводить ежедневно до появления полиурии. В крови нарастают мочевина и креатинин. Наиболее выраженной азотемия бывает к 7–10-му дню болезни. Нормализация содержания мочевины и креатинина наступает через 2–3 нед. Выявляются нарушения электролитного состава плазмы крови: некоторое снижение уровня натрия и калия, при значительных степенях ОПН — гиперкалиемия. Снижается уровень щелочного резерва крови, происходит сдвиг к ацидозу, в отдельных случаях — метаболический алкалоз. В свертывающей системе крови выявляют умеренное снижение числа тромбоцитов, снижение тромбопластической активности, нарастание концентрации фибриногена. Фибринолитическая активность сначала повышена, затем резко снижена.

Специфическая лабораторная диагностика включает серологические и

молекулярно-биологические методы.

1. Серологические методы. Подтвердить диагноз можно обнаружением антител класса IgM с помощью ИФА или нарастанием титров в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Проводят исследование двух сывороток крови, первая из которых должна быть получена от больного в возможно ранние сроки (до 4–5-го дня от начала болезни), а вторая — с 5-дневным интервалом. Подтверждением диагноза является нарастание титра антител не менее чем в 4 раза. При исследованиях в более поздние сроки нарастания титров антител не определяется. В крови лиц, перенесших ГЛПС, антитела сохраняются как минимум, до 20 лет.

2. Молекулярно-биологические методы. Выявить РНК хантавирусов методом ПЦР можно из крови больных в лихорадочный период заболевания, или из аутопсийного материала.

Дифференциальный диагноз проводят с гриппом, лептоспирозом, клещевым энцефалитом, брюшным тифом, пиелонефритом, острым гломерулонефритом, ОПН токсико-аллергического генеза, геморрагическими васкулитами.

Лечение. Больные ГЛПС подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар с использованием максимально щадящих способов транспортировки. Рекомендуют постельный режим от 1 неде. (при легкой форме) до 3–4 нед. (при тяжелых формах). В диете должно быть достаточное количество витаминов, особенно аскорбиновой кислоты и витамина Р.

Этиотропное лечение: противовирусные препараты рибавирин внутривенно или в таблетках по 15 мг/кг в течение 5 дней — эффективны при начале терапии не позднее 3–4-го дня болезни. Имеются сведения об успешном применении при ГЛПС препаратов рекомбинантного альфа-интерферона (по 2–3 МЕ/сут подкожно в течение 5 дней) и индукторов интерферона (амиксин, йодантипирин, анаферон).

Патогенетическая терапия направлена на купирование интоксикации, гиповолемии, гемодинамических нарушений и геморрагического синдрома.

При среднетяжелом, тяжелом течении ГЛПС проводится интенсивная терапия с учетом периода болезни. В начальном периоде показано внутривенное введение до 500 мл 5 % раствора глюкозы, 500 мл изотонического раствора хлорида натрия с добавлением 10 мл 5 % аскорбиновой кислоты. При выраженной сосудистой недостаточности предпочтительнее реополиглюкин, вливание 200–300 мл свежезамороженной плазмы, 200 мл 5 % альбумина.

Начиная с олигоурического периода, тяжесть болезни в значительной мере связана с почечной недостаточностью или ее последствиями. На высоте почечной недостаточности, протекающей с явлениями гиперволемии, объем вводимого внутривенно изотонического раствора хлорида натрия сокращают вплоть до полной отмены. Общее количество жидкости, вводимой парентерально, до 5–6-го дня болезни не должно превышать объем диуреза более чем на 750 мл, а на высоте почечной недостаточности — на

500 мл. В олигурический период не рекомендуют применять коллоидные плазмозаменители (декстран, гемодез), способные долго циркулировать в сосудистом русле и дополнительно повреждать почечные канальцы.

Действенным средством патогенетической терапии являются кортикостероиды, которые применяют по следующим показаниям:

- развитие ИТШ или острой сосудистой недостаточности. Суточная доза преднизолона при этом составляет 120–240 мг и более (до 10–20 мг/кг), длительность курса 3–5 дней;
- угроза развития выраженной почечной недостаточности (анурия в течение суток, многократная рвота). Преднизолон назначают в суточной дозе 0,5–1,0 мг/кг парентерально; с наступлением полиурии суточную дозу постепенно снижают. Длительность курса 3–5 дней;
- затянувшийся до 12–14-го дня болезни олигурический период. Доза преднизолона и длительность курса, как в предыдущем случае;
- течение болезни с выраженными менингоэнцефалитическими проявлениями. Доза преднизолона 0,5 мг/кг в сутки.

В целях купирования проявлений ДВС-синдрома с конца начального периода и с первых дней олигурического вводят подкожно гепарин в дозе 10 000–15 000 ЕД в сутки в 2–3 приема, который к тому же способствует улучшению почечной гемодинамики.

Для улучшения диуреза используют 2,4 % раствор эуфиллина — 10 мл внутривенно капельно. Не показан маннитол. Фуросемид при развитии олигурии малоэффективен.

Показаны ингибиторы протеаз (трасилол, контрикал внутривенно до 50 000 ЕД) с целью уменьшения катаболизма белков.

Уменьшению уремической интоксикации способствуют высокие клизмы из 4 % раствора соды, а при упорной рвоте — промывание желудка 2 % раствором натрия бикарбоната.

При отсутствии эффекта от указанной комплексной терапии в течение 2–4 дней, нарастания признаков ОПН: мочевины более 30 ммоль/л, креатинина более 600 мкмоль/л — показан экстракорпоральный гемодиализ. Безусловным показанием к проведению гемодиализа являются также развитие почечной эклампсии, синдрома менингоэнцефалита на фоне тяжелого течения ГЛПС.

Для борьбы с геморрагическими проявлениями кроме заместительной терапии целесообразно назначение викасола (2–3 мл 1 % раствора внутримышечно). При надрыве почечной капсулы показаны обезболивающая терапия и срочное переливание крови в замещающих дозах, при нарастающих явлениях внутреннего кровотечения — оперативное вмешательство. Особо мучительные боли в пояснице требуют введения промедола, аминазина и димедрола в составе литической смеси, дроперидола, седуксена.

Развитие сердечной недостаточности, особенно в сочетании с пневмонией, требует внутривенного капельного введения коргликона или стро-

фантина.

Лечение осложнений, вызванных бактериальной инфекцией, проводится антибиотиками широкого спектра действия.

В качестве патогенетической терапии могут использоваться иммуномодуляторы. В полиурическом периоде продолжают введение изотонического раствора хлорида натрия, постепенно отменяя медикаментозную терапию.

Выписка из стационара производится после исчезновения клинических проявлений болезни и нормализации лабораторных показателей, при тяжелых формах — не ранее 3–4-й недели от начала болезни. Полиурия, изогипостенурия не являются противопоказаниями к выписке.

В течение 1–4 нед. после выписки из стационара реконвалесценты должны считаться нетрудоспособными с учетом тяжести болезни, состояния при выписке и наличия сопутствующих заболеваний. Реконвалесценты подлежат диспансерному наблюдению, которое устанавливается в зависимости от тяжести перенесенной болезни: с легким течением — 3–4 мес, со средним и тяжелым с выраженной картиной почечной недостаточности — длительно и бессрочно. Переболевшие осматриваются 2–3 раза в год, по показаниям консультируются нефрологом и урологом, им проводятся анализы крови и мочи, анализ мочи на флору; анализ мочи по Нечипоренко один раз в три месяца; анализ крови на белок и белковые фракции, остаточный азот, креатинин; проба по Зимницкому, экскреторная урография, радионуклидное исследование почек (по показаниям).

Профилактика сводится к уничтожению грызунов в очагах ГЛПС и к защите людей от соприкосновения с грызунами или предметами, загрязненными их выделениями. В странах Азии (Китай, Корея) разрабатываются методы вакцинопрофилактики, однако не создана вакцина, защищающая от всех разновидностей хантавирусов.

Учебное издание

**Красавцев Евгений Львович
Мицура Виктор Михайлович**

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов лечебного факультета,
факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран,
4–5 курсов медико-диагностического факультета
медицинских вузов**

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 02.11.2017.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Гаймс».
Усл. печ. л. 3,95. Уч.-изд. л. 4,32. Тираж 200 экз. Заказ № 522.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель