

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Коллектив авторов	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Эволюция инфекционных болезней (Ю.Я. Венгеров, Шухов В.С.)	9
Микробиом в современной инфектологии (Н.Д. Ющук, И.О. Стома)	16
Молекулярная диагностика инфекционных болезней (Г.А. Шипулин)	24
Лимфаденопатия при инфекционных болезнях (Г.Н. Кареткина)	45
Поражение органов дыхания при инфекционных болезнях (М.Г. Кулагина)	59
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях (А.Ю. Розенблюм)	72
Поражение почек и мочевых путей при инфекционных болезнях (Н.Д. Ющук, М.М. Гаджикулиева)	83
Поражение периферической нервной системы при инфекционных болезнях (О.Л. Тимченко)	101
Отек-набухание головного мозга при инфекционных болезнях (Ю.Я. Венгеров)	122
Хирургические осложнения инфекционных болезней (К.Р. Дудина)	128
Этиотропная терапия инфекционных болезней (Е.А. Климова)	146
Добольничная помощь при инфекционных болезнях (В.А. Кадышев) ...	150
Холера и другие вибриозы (Я.М. Еремушкина)	156
Болезни, вызываемые неагглютинирующимися вибрионами (Я.М. Еремушкина)	173
Эшерихиозы (Г.К. Аликеева)	178
Иерсиниозы (И.В. Шестакова)	195
Хеликобактериоз (Я.М. Еремушкина)	209
Кампилобактериоз (А.Ю. Розенблюм)	222
Чума (М.В. Нагибина)	231
Туляремия (Г.Н. Кареткина)	241
Скарлатина (Я.М. Еремушкина)	258
Коклюш (Я.М. Еремушкина)	267
Менингококковая инфекция (Ю.Я. Венгеров, А.Е. Платонов)	282
Пневмококковый менингит (Ю.Я. Венгеров)	316
Хламидиозы (О.Л. Тимченко)	329
Орнитоз (О.Л. Тимченко)	346
Риккетсиозы (Г.Н. Кареткина)	353
Эндемический крысиный (блошинный) сыпной тиф (Г.Н. Кареткина) ...	355
Риккетсиозные пятнистые лихорадки (Г.Н. Кареткина)	358
Бартонеллезы (Л.Ц. Митрикова)	381
Сепсис (Ю.Я. Венгеров)	393

ЭВОЛЮЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Ю.Я. Венгеров, Шухов В.С.

Эволюция инфекционных болезней — изменение уровня заболеваемости, клинико-патогенетических и эпидемиологических особенностей отдельных инфекций, появление новых инфекционных болезней, обусловленное изменчивостью возбудителя, эволюцией человеческого общества, в частности численности населения, миграционными процессами, разработкой неспецифических и специфических методов их профилактики и методов лечения. Ведущую роль в эволюции инфекционных болезней играет изменчивость свойств их возбудителя, обусловленная гибридизацией (реассортацией) близких генетически разновидностей (штаммов) возбудителя, а также спонтанными мутациями. В связи с тем что одноклеточные микроорганизмы размножаются со скоростью в десятки, сотни и тысячи раз быстрее, чем многоклеточные, их генетические изменения также во много раз более вероятны, чем изменения многоклеточных. При этом следует также учитывать менее совершенный механизм передачи наследственной информации, особенно у однонитевых РНК-вирусов (РНК — рибонуклеиновая кислота). Поэтому, в отличие от соматических болезней (легких, сердца, эндокринной системы и др.), при которых патогенез и клиническая картина остаются неизменными в течение многих столетий, инфекционные болезни способны менять «свое лицо» внезапно. Примерами этого могут служить различные инфекции начиная с древних времен и до настоящего времени.

Так, в 427 г. до н.э. Фукидидова чума опустошила Афины. В 1315–1317 гг. н.э. от натуральной оспы погибло большинство населения Западной Европы. В 1336 г. из пустыни Гоби начала свой смертоносный путь эпидемия чумы, которая, по подсчетам, в последующие годы унесла жизнь не менее 75 млн человек. В 1576–1577 гг. в Мексике от сыпного тифа, занесенного европейскими колонизаторами, умерли более 2 млн индейцев, да и в Старом свете в годы Первой мировой и Гражданской войн сыпным тифом переболели более 6 млн человек с летальностью, достигавшей 20%.

Самой тяжелой в эти годы (1918–1920) была эпидемия гриппа «испанки», пришедшего в Европу из Азии, от которой, по различным подсчетам, умерли от 25 до 50 млн человек. Позднейшие исследования показали, что возбудителем этой эпидемии был вирус-реассортант вируса гриппа человека H1N1 и вируса птичьего гриппа. Следует отметить, что и до настоящего времени этот вирус представляет угрозу для человека. Если ранее считалось, что люди, боль-

ные птичьим гриппом, не заразны, то в настоящее время доказано, что у лиц, контактировавших с больными птичьим гриппом, в крови появлялись антитела против птичьего гриппа, то есть он способен заражать людей, но инфекция протекает бессимптомно и не передается от человека к человеку, однако гарантии того, что ситуация 1918–1920 гг. не повторится, нет.

Инфекционные болезни в XX в. сдали свои «позиции», однако в развивающихся странах они остаются одним из основных демографических факторов, определяющих продолжительность жизни и смертности населения, особенно детей.

Несмотря на успешность вакцинации, ликвидацию натуральной оспы, идея о ликвидации инфекционных болезней, получившая распространение в СССР, является утопической. Инфекционные болезни продолжают преподносить «сюрпризы». Так, во время пандемии гриппа 1957 г. на пике заболеваемости только в Москве заболели около 11 тыс. человек в день. Пандемия была вызвана вирусом-реассортантом гриппа человека и гриппа свиней. В отношении вируса гриппа большое значение имеет постоянный мониторинг под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) циркулирующих штаммов, который позволяет своевременно выявить штаммы с измененной антигенной структурой и ввести новые антигены в структуру поливалентной противогриппозной вакцины. Ежегодная вакцинация против гриппа позволяет существенно снизить уровень заболеваемости и тяжесть течения болезни.

Следует остановиться на ряде инфекций, которые в новые времена нанесли и наносят существенный ущерб человечеству. Так, в 1937 г. в Уганде у лихорадящего больного был выделен новый вирус. Дальнейшими исследованиями было показано, что этот вирус вызывает во многих регионах Африки, Азии, на юге Европы доброкачественные лихорадочные заболевания, которые получили название «лихорадка Западного Нила». Помимо человека, вирус поражал многие виды птиц преимущественно водно-околоводного пространства, а переносчиком были различные виды комаров рода *Culex*. Среди людей регистрировались единичные случаи болезни и локальные вспышки, исключая вспышку в ЮАР в 1974 г., когда заболели более 18 тыс. человек, во время которой летальных случаев не было. Ситуация изменилась с 1994 г., когда в Алжире заболели 60 человек. Болезнь протекала тяжело, с поражением центральной нервной системы (ЦНС), 6 человек умерли. В 1996 г. в Румынии заболели более 400 человек, в 1997 г. в Тунисе — 150 человек. Болезнь также протекала в форме нейроинфекции с летальностью около 10%. Летом 1999 г. в Волгограде, Волгоградской и Архангельской областях, в Краснодарском и Ставропольском краях возникла крупная вспышка тяжелой инфекционной болезни. Только в Волгограде и г. Волжском были госпитализированы 942 больных, около 40 из которых умерли.

Болезнь протекала в гриппоподобной, менингеальной и менингоэнцефалитической формах. Одновременно вспышка с аналогичной картиной наблюдались в Нью-Йорке, где зарегистрировано 57 случаев с 6 летальными исходами, были случаи болезни среди крупных млекопитающих в зоопарке с летальными исходами. Вирусологически и с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) было доказано, что заболевание вызвано вирусом лихорадки Западного

Нила. Как показал генетический анализ, вирус претерпел спонтанную мутацию, в результате которой он резко повысил вирулентность, в частности приобрел способность поражать вещество головного мозга. Мутация привела к резкому расширению ареала распространения болезни, которая регистрируется на всех континентах в зонах тропического и субтропического климата, а также на юге Европы, включая южные регионы России.

Совместно с американскими исследователями с дополнительным финансированием госдепартаментом США нами (ЦНИИЭ санэпиднадзора и кафедрой инфекционных болезней МГМСУ им. Евдокимова) были изучены патологические, клинические и эпидемиологические аспекты болезни, которую стали чаще обозначать как энцефалит Западного Нила. Больше всего пострадали США, где с 2002 по 2010 г. зарегистрировано 30 245 случаев лихорадки Западного Нила с 1173 летальными исходами.

Но гораздо более поразительное впечатление произвела новая болезнь — инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), появление которой датируется 1981 г., когда в США были зарегистрированы необычные по клиническим проявлениям случаи саркомы Капоши. В 1983 г. было установлено, что возбудителем является новый ретровирус — ВИЧ, причем первые случаи болезни появились в Африке. Известно, что ВИЧ не передается от человека животным, а ретровирус животных, в частности высших приматов, очень близок генетически к ВИЧ человека. Возможно, что ВИЧ — мутант ретровирусов высших приматов. Благодаря половому пути передачи ВИЧ-инфекция быстро приобрела пандемическое распространение. Уже к началу 2002 г. были инфицированы более 40 млн человек, а умерли около 20 млн человек. К началу 2020 г. инфицированы в пределах от 56 до 75,5 млн, умерли от 25,0 до 42,2 млн человек. Озабоченность вызывает тот факт, что в силу антигенной изменчивости ВИЧ до настоящего времени не удалось создать вакцину против ВИЧ-инфекции. К сожалению, РФ занимает первое место среди стран Европы по количеству вновь инфицированных.

В настоящее время появилась новая угроза — коронавирусная инфекция, вызванная новой разновидностью коронавируса COVID-19. Следует отметить, что коронавирусы являются частой причиной острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенно в детском возрасте, составляя зимой и в начале весны от 15 до 34% всех ОРВИ. Среди госпитализированных на долю коронавирусов приходится в среднем 12,4% среди ОРВИ. Важно подчеркнуть тот факт, что коронавирусная инфекция является антропозоонозной. Известно более 40 разновидностей коронавирусов, которые могут поражать, помимо человека, многих млекопитающих, включая циветт, летучих мышей, а также птиц и даже рыб, причем среди коронавирусов возможны обмен генетической информацией, спонтанные мутации. Так, среди β -коронавирусов человека в 2002 г. появилась новая разновидность вируса SARS-CoV, являющегося реассортантом с коронавирусом циветт, которые разводятся и употребляются в пищу в южных провинциях Китая. Болезнь, вызванная этим вирусом (SARS-CoV), известна как эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома, или атипичной пневмонии. Эпидемия 2002–2003 гг. охватила 37 стран мира, заболели клинически выраженными формами инфекции 422 человека, летальность соста-

вила около 10%. В 2012 г. началась ограниченная эпидемия коронавирусной инфекции, вызванная коронавирусом MERS-CoV, главным резервуаром которого являются верблюды, она охватила страны Ближнего Востока, в основном Саудовскую Аравию. Восточный респираторный синдром до конца эпидемии (2014) зарегистрирован в 2494 случаях, летальность составила 34,4%.

Пандемия, начавшаяся осенью 2019 г., в 2020 г. охватила большинство стран мира, включая Россию. К концу июля были заражены около 6 млн человек, умерли более 500 тыс. человек. Летальность составила более 2%. Обращает на себя внимание тот факт, что чем меньше число больных во время эпидемии, тем выше летальность. Это говорит о том, что чем выше вирулентность вируса, тем генетически он дальше от коронавирусов, постоянно циркулирующих в человеческом обществе, поэтому можно ожидать, что пандемия продлится дольше, чем предыдущие эпидемии коронавируса. Разработка вакцины может не решить проблемы, так как не доказана ее эффективность. Кроме того, сложной задачей является разработка показаний для ее применения, а также большая вероятность изменений антигенной структуры вируса в ходе пандемии.

В настоящее время основные неожиданности преподносят вирусные инфекции, так как они генетически изменчивы. Что касается бактерий с более стабильным механизмом наследственности, то и в этом случае нет гарантий появления возможных эволюционных изменений.

Не столь броской, но достаточно актуальной является ситуация с менингококковой инфекцией (МИ) — одной из наиболее тяжелых инфекций современности, ее спорадические случаи, как и эпидемии, вызывались главным образом менингококками серогрупп А, В, С. Однако в 2000 г. в странах Африки так называемого «менингококкового пояса», где уровень заболеваемости значительно превышает уровень в других странах мира, произошел резкий рост случаев болезни, вызванной менингококковым W135 (MenW135) — до 50% этим серотипом вызывались лишь единичные случаи. В последующие годы заболеваемость, вызванная данным серотипом, выросла в несколько раз во всех странах мира, включая Россию. Так, по нашим данным, в Москве на долю МИ, вызванной MenW135, приходилось в 2002 г. 3,2% всех случаев, а в 2019 г. — около 34,0%. Причем летальность при MenW135 была почти в 2 раза выше, чем при МИ, вызванной серотипами А, В, С. Исследования, проведенные в ЦНИИЭ госсанэпиднадзора, показали, что MenW135 вызывается новым сиквенс-типом.

Проведенные нами исследования нового варианта МИ показали существенные отличия. Основные из них следующие. Первичный очаг инфекции находится не в носоглотке, то есть на пути вдыхаемого воздуха (фолликулярный назофарингит), объясняющий «вялый» механизм передачи инфекции, а в верхних дыхательных путях (катарально-инфильтративный ларингит), то есть на пути выдыхаемого воздуха. При генерализации инфекции в ранние сроки болезни наряду с лихорадочно-интоксикационным синдромом развивается пневмония (выявлена у 72% госпитализированных и во всех летальных случаях). Затем, на 2 суток позже, чем при МИ, вызванной серотипами А, В, С, возникают характерные проявления — геморрагическая сыпь и менингеальный синдром, что приводит к более поздней диагностике и госпитализации и, соответственно, более тяжелому течению болезни и более высокой летальности.

Эти обстоятельства показали, что при проведении вакцинации против МИ необходимо использование поливакцины, содержащей антиген MenW135. Установлено также, что среди больных внебольничными пневмониями регистрируются тяжелые формы, вызванные MenW135, поэтому целесообразно больных внебольничными пневмониями обследовать на МИ (бактериологическое исследование мазка из зева). Данные отчетливо показывают, что эволюция инфекционных болезней не подконтрольна человеку. Важным является вопрос о влиянии специфической (антимикробной) терапии и профилактики (вакцинопрофилактики, введение специфических иммуноглобулинов и сывороток) на эволюцию инфекционных болезней.

В настоящее время практически против всех возбудителей бактериальных, протозойных и паразитарных болезней, а также против многих вирусных инфекций существуют эффективные этиотропные средства — антибиотики и химиопрепараты, которые позволяют излечить больных путем подавления жизнедеятельности (микростатические препараты) или гибели возбудителя (микробицидные препараты).

В результате летальность от инфекционных болезней снизилась во много раз, включая ВИЧ-инфекцию, особенно в экономически развитых странах. Однако в настоящее время (конец XX – начало XXI в.) эйфория от победы над инфекционными болезнями сменилась тревогой в связи с постоянным ростом процента устойчивых к антимикробным препаратам штаммов бактерий, особенно условно-патогенных, простейших (например, малярийных плазмодиев), грибов (например, криптококков) и вирусов (например, семейство герпес-вирусов). Если учесть, что возможности создания новых препаратов почти исчерпаны, можно говорить о закате эры антибиотикотерапии.

Причины микроустойчивости многообразны, наиболее существенные из них следующие.

1. Способность микроорганизмов к быстрой мутации, когда в процессе лечения происходит отбор резистентных штаммов.
2. Это явление особенно существенно при инфекционных болезнях, при которых возбудитель биологически недоступен в очагах размножения (абсцессы, воспалительные инфильтраты, субарахноидальное пространство и вещество мозга).
3. Внутриклеточная локализация возбудителя. Например, еще несколько лет назад для лечения листериоза антибиотиком выбора был ампициллин, а в настоящее время к нему резистентно более 30% штаммов листерий. То же касается цефалоспоринов, которые проникают в цитоплазму клеток в незначительном количестве.
4. Назначение антимикробных препаратов в малых дозах или кратковременно, менее 5 сут. Таким образом, перспективы антимикробной терапии, основы современной терапии инфекционных болезней выглядят пессимистично. Можно ли как-то повлиять на этот процесс? Очевидно, что необходимо проводить мониторинг чувствительности микробной флоры к антимикробным препаратам, который сейчас проводится только в отношении антибактериальных препаратов, причем в ограниченных масштабах. При четком нарастании резистентности к препарату необхо-

димо в глобальном масштабе изъять его из всех сфер применения, включая маски, капли, использование в ветеринарии. Возможно, что через какой-то период времени чувствительность микробной формы к нему восстановится. Если же снижение чувствительности происходит только в отношении определенных возбудителей, препарат следует исключать из стандартов лечения соответствующих инфекций.

По-видимому, надо шире применять при бактериальных инфекциях бактериофаги. Возможно, целесообразно эффективные препараты держать в резерве и при сохранении чувствительности к «старым» не спешить их заменять.

Что касается вакцинопрофилактики инфекционных болезней, следует подчеркнуть, что это самый эффективный метод профилактики инфекций. Но даже этот метод требует грамотного применения. Известно, что 5% вакцинированных не вырабатывают иммунитет, поэтому количество вакцинированных должно быть не менее 95%, чтобы исключить циркуляцию возбудителя в человеческом обществе. Нарушение этого правила приводит к росту заболеваемости. Так, например, из-за необоснованного отвода от прививок и снижения иммунной прослойки населения рост заболеваемости дифтерией в России достиг в 1994 г. 8,1 на 100 000 населения. За 1993–1996 гг. от дифтерии погибли около 5000 человек.

Следует также отметить, что в связи с ростом продолжительности жизни участились случаи детских инфекций, например саркомы Капоши у лиц старше 50 лет. Существенно снижается количество вакцинированных из-за отказа от вакцинации вследствие пропаганды ее вредности. Участились случаи необоснованного отвода от вакцинации.

К сожалению, в ряде случаев причиной тяжелых поствакцинальных осложнений является вакцинация детей, имеющих противопоказания для вакцинации. Часто родители приводят в детские учреждения детей с признаками респираторных инфекций, а там утренний осмотр (термометрия, осмотр кожи и зева) проводится формально или вообще не проводится. В результате вакцинируются все дети, пришедшие в учреждение, а у детей с респираторной инфекцией вероятность тяжелых поствакцинальных осложнений резко возрастает. То же касается и нарушения правил хранения вакцин, несоблюдения сроков годности препаратов, то есть создается основа для негативного отношения к вакцинации. И все же необоснованный отказ от вакцинации должен приводить к запрету посещения дошкольных детских учреждений и школ, активная пропаганда против вакцинации должна рассматриваться как преступление, наносящее ущерб обществу.

Следует резко ограничить или вообще прекратить использование живых вакцин, например БЦЖ против туберкулеза, так как эта вакцина в некоторых случаях приводит к активной туберкулезной инфекции. Вакцинные штаммы вируса полиомиелита также могут циркулировать в человеческом обществе, повышать свою вирулентность и вызывать заболевание полиомиелитом.

Благодаря вакцинации человечество избавилась от одной из тяжелых инфекций — натуральной оспы, что позволило прекратить вакцинацию против нее. Однако нет полной гарантии того, что оспа не возродится вновь. Дело в том, в природе существуют вирусы коровьей и обезьяньей оспы, которые ге-

нетически весьма близки к вирусу натуральной оспы и способны вызывать заболевания человека, но в настоящее время редко передаются от человека к человеку (индекс контагиозности около 15%).

Но после прекращения оспопрививания в 1980 г. наблюдается неуклонный рост заболеваемости людей оспой обезьян. Например, в Республике Конго заболеваемость повысилась в 7,7–20 раз в разных регионах страны, причем большую часть заболевших составляют дети до 7 лет, возросли частота случаев тяжелого течения болезни и летальность. То же, хотя и в меньшей степени, касается коровьей оспы. Так, автору пришлось наблюдать вспышку коровьей оспы в районе Винницы (Украина) среди доярок, которые собирали в горах малину и имели множество царапин на руках (входные ворота). У всех 10 больных имелись типичные пустулы, но лихорадка и интоксикация отмечались только у 2 невакцинированных против натуральной оспы. Нет гарантий, что у этих вирусов не произойдет мутация и заразительность резко повысится.

Большую роль в уровне заболеваемости инфекционными болезнями играют и неспецифические меры профилактики, в частности карантинные мероприятия (карантин — от итал. *quarantena* — сорок дней), которые впервые были применены в Италии в XIV в. и касались морских кораблей, прибывших из стран, где наблюдались случаи чумы. Эти корабли задерживались вне территории портов на 40 дней, им запрещались все контакты с жителями побережья. Отсюда появился термин «карантинные (конвекционные) болезни»: чума, холера, желтая лихорадка и натуральная оспа, которая после ликвидации в 1981 г. была исключена из этого списка.

Карантинные мероприятия включают при различных эпидемических ситуациях осмотр транспортных средств, проверку санитарных документов, выявление больных, осмотр и изоляцию находившихся в зоне карантина или общавшихся с больными на срок максимального инкубационного периода, в ряде случаев — полное закрытие границы. При локальных эпидемиях или эпидемиологических вспышках карантин накладывается на зону распространения болезни. Запрещается выезд из этой зоны, ограничивается въезд, проводятся мероприятия по выявлению и изоляции больных.

Большое значение для снижения заболеваемости инфекционными болезнями имеют правила производства и хранения пищевых продуктов, их продажи (государственные стандарты, ГОСТы); дезинфекция питьевой воды, сточных вод, территории населенных пунктов; плановая борьба с переносчиками инфекционных болезней.

Качество проведения противоэпидемических мероприятий влияет на структуру заболеваемости и смертность населения. Так, в развивающихся странах инфекционные болезни занимают до настоящего времени первое место, являются основной причиной более низкой, чем в развитых странах, продолжительности жизни.