

Лоуренс Кори (Lawrence Corey)

Бешенство

Бешенство представляет собой остропротекающую вирусную болезнь млекопитающих, характеризующуюся поражением центральной нервной системы и передающуюся с инфицированным секретом, обычно слюной. Чаще всего заражение бешенством происходит во время укуса инфицированного животного, однако в ряде случаев оно может произойти при попадании в организм аэрозольных частиц, содержащих вирус, при использовании в пищу мяса больных животных или в случае трансплантации инфицированных тканей.

Этиология. Вирус бешенства принадлежит семейству рабдовирусов. Вирион имеет форму пули, покрыт оболочкой, содержит одну спираль рибонуклеиновой кислоты (РНК). Диаметр вириона 75—80 нм. Поверхность вириона покрыта гликопротеидными наростами длиной 6—7 нм, имеющими булабовидные утолщения на дистальном конце. Вирусные гликопротеиды способны связываться с ацетилхолиновыми рецепторами и обуславливают нейровирулентность вируса бешенства. Эти поверхностные структуры стимулируют образование нейтрализующих и гемагглютининоподавляющих антител, в то время как нуклеокапсидные антигены индуцируют образование комплементсвязывающих антител. Нейтрализующие антитела к поверхностным гликопротеидам играют, видимо, защитную роль. Антитела против вируса бешенства, используемые в диагностических иммунофлюоресцентных исследованиях, как правило, направлены против нуклеокапсидных антигенов. Вирусы бешенства, выделенные из различных видов животных и из разных областей, имеют разные биологические свойства. Также были обнаружены антигенные вариации у разных штаммов, что может объяснить различия их вирулентности и отсутствие эффекта при использовании некоторых режимов вакцинации. Вирус бешенства индуцирует синтез интерферона, особенно в тканях с высокой концентрацией вирусов, что может играть определенную роль в замедлении прогрессирования инфекции.

Эпидемиология. Бешенство существует в двух эпидемиологических формах: городская форма бешенства распространяется главным образом неиммунизированными домашними животными, собаками и/или кошками; лесная форма бешенства распространяется скунсами, лисами, енотами, мангустами, волками и летучими мышами. Инфекция домашних животных чаще всего «выплескивается» из лесного резервуара инфекции. А человек может быть заражен как домашними, так и дикими животными. Таким образом, заболевание у человека, как правило, возникает в областях, где бешенство носит энзоотический или эпизоотический характер, где имеется большое количество неиммунизированных домашних животных и где люди часто контактируют с дикими животными. Несмотря на то, что ВОЗ сообщает лишь о 800 случаях смерти от бешенства ежегодно, общая частота регистрации бешенства во всем мире свидетельствует о том, что ежегодно возникает около 15000 случаев заболевания. Юго-Восточная Азия, Филиппины, Африка и Индийский субконтинент — это те области, где заболевание особенно распространено. Увеличение распространения лесной формы бешенства и частые

посещения стран с высоким уровнем городской формы бешенства делают проблему диагностики и профилактики этого заболевания чрезвычайно важной. В США бешенство у человека встречается исключительно редко. Ежегодно сообщают не более чем о пяти случаях.

В большинстве стран мира основным переносчиком вируса бешенства для человека является собака, хотя волки (Восточная Европа, арктические районы), мангусты (Южная Африка, Карибский район), лисы (Западная Европа) и летучие мыши-вампиры (Латинская Америка) также могут выступать в качестве переносчика заболевания. Грызуны редко инфицируются вирусом бешенства. В США наиболее важными источниками заболевания человека служат скунсы, летучие мыши и еноты. Вирус бешенства встречается преимущественно у диких животных (85%) и только у 2—3% домашних собак и кошек. Однако в большинстве случаев профилактические мероприятия против бешенства проводятся после укусов собак.

Сообщалось о передаче бешенства при трансплантации роговицы.

Патогенез. На первом этапе вирус проникает через эпидермис или попадает на слизистую оболочку. Первичная репликация вирусов происходит, видимо, в клетках поперечнополосатых мышц в месте инокуляции вируса. Контакт вируса с периферической нервной системой осуществляется в области нейромышечного и/или нейросухожильного веретена. Затем, возможно по аксоплазме периферического нерва, вирус распространяется афферентно к центральной нервной системе. Развивающейся вирусемии, как показали эксперименты, недостаточно, чтобы играть ведущую роль в генезе естественного заболевания. После того как вирус достиг центральной нервной системы, он начинает реплицироваться в сером веществе мозга, а затем распространяется эфферентно вдоль вегетативных нервов в другие ткани — слюнные железы, кору надпочечников, почки, легкие, скелетные мышцы, кожу и сердце. Нахождение вируса в слюнных железах обуславливает дальнейшее распространение заболевания с инфицированной слюной. Инкубационный период бешенства чрезвычайно variabelen: от 10 дней до 1 года и более (в среднем 1—2 мес). Его продолжительность, видимо, зависит от количества попавших в организм вирусных частиц, объема пораженной ткани, защитных механизмов макроорганизма, расстояния, которое вирус должен преодолеть от места инокуляции до центральной нервной системы. Исследования у животных показали, что выраженность иммунного ответа макроорганизма и особенности вирусного штамма также влияют на активность заболевания. Атенуированные штаммы вируса бешенства вызывают более выраженный цитотоксический эффект по сравнению с диким «уличным» вирусом. Животным, у которых развивается паралитическое бешенство (немое бешенство), видимо, свойствен более выраженный иммунный ответ на инфекцию, чем тем, у которых развивается молниеносный энцефалит.

Нейропатология бешенства сходна с изменениями, которые вызывают другие вирусные заболевания, поражающие центральную нервную систему, — гиперемия, хроматолит различной степени выраженности, пикноз ядер, нейронофагия, лимфоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация периваскулярного пространства; инфильтрация микроглии и разрушение нервных клеток паренхиматозных областей. Патогномоничным признаком бешенства является появление телец Бабеша—Негри, представляющих собой эозинофильное образование размером около 10 нм, состоящее из тонкого фибриллярного матрикса и частиц вируса бешенства. Тельца Бабеша—Негри локализуются в мозге, в частности в гиппокампе, коре и стволе мозга, грушевидных нейронах мозжечка, дорсальных ганглиях спинного мозга. Тельца Бабеша—Негри могут отсутствовать приблизительно в 20% случаев бешенства, что, однако, не исключает этого диагноза.

Клинические проявления. Клинические проявления бешенства могут быть разделены на следующие стадии: 1) неспецифический продромальный период; 2) острый энцефалит, сходный с другими вирусными энцефалитами; 3) глубокая дисфункция стволовых центров, сопровождающаяся классической картиной энцефалита при бешенстве, и 4) выздоровление (в редких случаях).

Продромальный период обычно длится в течение 1—4 дней и характеризуется лихорадкой, головными болями, недомоганием, мышечными болями, повышенной утомляемостью, отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой, болями в горле, непродуктивным кашлем, а также парестезиями и/или мышечными подергиваниями в области инокуляции вируса (этот симптом присутствует у 50—80% больных).

О начале стадии острого энцефалита обычно возмещает период избыточной двигательной активности, возбуждения и тревоги. Быстро вслед за этим развиваются нарушения сознания, галлюцинации, агрессивность, спутанность мыслей, менингизм, опистотонус, судороги, местные параличи. Характерно, что периоды нарушения сознания перемежаются периодами его полного восстановления (светлые промежутки). Однако по мере прогрессирования заболевания светлые промежутки становятся короче, затем больной впадает в кому. Очень часто имеет место гиперестезия, избыточная чувствительность к яркому свету, громким звукам, прикосновениям и даже легкому дуновению. Температура тела повышается до 40,6°C. Со стороны вегетативной нервной системы отмечают такие изменения, как неравномерное расширение зрачков, повышенное слезотечение, саливация, потоотделение и постуральная гипотензия. Паралич верхнего двигательного нейрона приводит к слабости, повышению глубоких сухожильных рефлексов и разгибательных подошвенных реакций. Часто развивается паралич голосовых связок.

Вскоре после начала стадии острого энцефалита появляются признаки дисфункции ствола мозга. Вовлечение в процесс черепных нервов приводит к появлению диплопии, паралича лицевого нерва, неврита глазного нерва. Характерно затруднение глотания. Сочетание избыточной саливации и затруднения глотания слюны дает традиционную картину «пены у рта». Приблизительно в 50% случаев можно наблюдать гидрофобию, представляющую собой болезненные, сильные, непроизвольные сокращения диафрагмы, дополнительной дыхательной, глоточной и гортанной мускулатуры, развивающиеся в ответ на попытку проглотить жидкость. Поражение миндалин может вызвать приапизм и спонтанную эякуляцию. Больной впадает в кому, а вовлечение в процесс дыхательного нерва вызывает смерть в результате апноэ. Выраженность ранней дисфункции ствола мозга отличает бешенство от других вирусных энцефалитов и лежит в основе быстрого прогрессирования заболевания. Средний период течения заболевания после появления симптомов составляет 4 дня, максимально 20 дней при условии проведения искусственных поддерживающих мероприятий.

Если проводится интенсивная дыхательная терапия, то может возникнуть целый ряд поздних осложнений, включая нарушение секреции антидиуретического гормона, несахарный диабет, нарушения ритма сердца, сосудистую нестабильность, респираторный дистресс-синдром взрослых, желудочно-кишечное кровотечение, тромбоцитопению и паралитический илеус. Выздоровление бывает очень редко, но если имеет место, то происходит постепенно. Сообщают лишь о трех подобных случаях. В двух случаях пациентам проводили частичную профилактику после контакта с вирусом, а в третьем случае лабораторного бешенства, возникшего, видимо, вследствие вдыхания аэрозоля, пациент получил профилактическое вмешательство еще до контакта с вирусом.

Иногда бешенство может проявляться в виде восходящего паралича (тихое бешенство). Этот клинический вариант развивается чаще всего после укуса ле тучей мышью-вампира или если профилактика заболевания проводилась еще до контакта с вирусом.

Трудность диагностики бешенства в тех случаях, когда оно сочетается с восходящим параличом, подтверждается фактом передачи вируса при трансплантации зараженных вирусом тканей. Трансплантация роговицы от донора, который умер предположительно от восходящего паралича, привела к развитию клинической картины бешенства и смерти у реципиента. Ретроспективное патологическое исследование препаратов мозга обоих пациентов показало наличие телец Бабеша—Негри. Впоследствии из замороженных глазных яблок донора был выделен вирус бешенства.

Лабораторные исследования. На ранних стадиях заболевания показатели гемоглобина и рутинные показатели крови остаются в пределах нормы. Изменения возникают по мере того, как развивается дисфункция гипоталамуса, появляются желудочно-кишечное кровотечение и другие осложнения. Лейкоцитоз периферической крови обычно составляет $12\text{—}17 \cdot 10^9/\text{л}$, но может достигать и $30 \cdot 10^9/\text{л}$ или, напротив, оставаться в пределах нормы.

Как и при любой вирусной инфекции, специфическая диагностика бешенства зависит от 1) выделения вируса из инфицированных сред организма— слюны, редко спинномозговой жидкости или тканей мозга; 2) серологического подтверждения острой инфекции или 3) обнаружения вирусных антигенов в инфицированных тканях (контактных мазках роговицы, биопсии кожи или мозга). Образцы ткани мозга, полученные либо при аутопсии, либо при биопсии мозга, следует 1) ввести мышам для дальнейшего выделения вируса; 2) обработать флюоресцирующими антителами, позволяющими идентифицировать антигены; 3) подвергнуть гистологическому и/или электронно-микроскопическому исследованию с целью обнаружения телец Бабеша—Негри. Если жизнь пациента поддерживается и в организме присутствует большое количество нейтрализующих антител (в сыворотке и спинномозговой жидкости), то исследования с инокуляцией вируса и прямой обработкой материала флюоресцирующими антителами для обнаружения антигенов являются надежными и чувствительными. Но может произойти «аутостерилизация», и тогда результаты этих методов будут отрицательными. Использование флюоресцирующих антител для обработки препаратов биопсии кожи, контактных мазков роговицы и слюны позволяет обнаружить антигены вируса бешенства и облегчить прижизненную диагностику заболевания. Следует, однако, попытаться подтвердить эти результаты серологическими методами исследования или обнаружением вируса в тканях мозга.

Если больной не получал противорабической иммунизации, то диагностическое значение имеет четырехкратное повышение титра нейтрализующих антител к вирусу бешенства в серии проб сыворотки. Если больной был вакцинирован против бешенства, то ключом к постановке диагноза служат абсолютный титр нейтрализующих антител и наличие антител к вирусу бешенства в спинномозговой жидкости. Профилактика бешенства, проводимая после контакта больного с вирусом, редко приводит к образованию нейтрализующих антител, попадающих в спинномозговую жидкость. Даже если они присутствуют, то обычно их титр невысок, менее 1:64, в то время как при бешенстве титр антител в спинномозговой жидкости у человека варьирует от 1:200 до 1:160000.

Дифференциальная диагностика. Наибольшую помощь при дифференциальной диагностике бешенства оказывает анамнестический факт контакта пациента с вирусом. К другим состояниям, которые следует иметь в виду при проведении дифференциальной

диагностики, относятся истерическая реакция на укус животного (псевдогидрофобия), восходящий паралич, полиомиелит и аллергический энцефаломиелит в ответ на введение рабической вакцины. Последний чаще всего развивается после использования вакцины, полученной из нервной ткани, и проявляется через 1—4 нед после вакцинации.

Профилактика и лечение. Ежегодно более 1 млн американцев обращаются по поводу укусов животных. В каждом случае необходимо принимать решение о том, начинать ли постконтактную противорабическую профилактику. Если принимается решение о начале проведения профилактики, то следует иметь в виду следующие положения: 1) имелся ли физический контакт пациента со слюной или другими веществами, способными содержать вирус бешенства; 2) бешенство имеется или только подозревается у животных, обитающих в соответствующей местности (например, все лица, которых на континентальной части США укусила летучая мышь, улетевшая затем в неизвестном направлении, должны получить постконтактную профилактику); 3) обстоятельства, при которых произошел контакт; 4) варианты лечения и возможные осложнения. Алгоритм проведения постконтактной профилактики бешенства представлен на рис. 142-1.

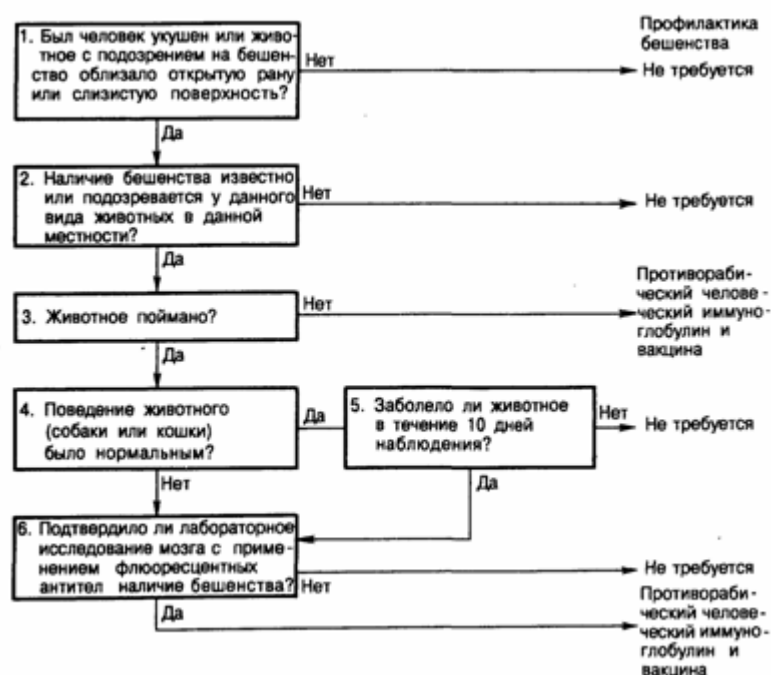


Рис. 142-1. Алгоритм постконтактной профилактики бешенства (домашний скот и невакцинированные собаки и кошки с нормальным поведением требуют индивидуального подхода. Следует обратиться за консультацией в соответствующие местные и государственные официальные учреждения).

Если известно, что данный вид животных поражен бешенством или этот факт нельзя исключить, то животное, укусившее человека, должно быть при возможности изолировано. Диких животных или любых больных, невакцинированных или заблудившихся домашних животных, в особенности животных, неспровоцированно

напавших на человека, поведение которых ненормально, подозрительных на бешенство, следует поймать и умертвить. Голову животного следует немедленно отправить в соответствующую лабораторию для обследования на наличие вируса бешенства. Если обследование мозга животных с помощью флюоресцентных методов не выявило наличия вирусного антигена, то можно предположить, что слюна также не содержит вирус и укушенному человеку лечение можно не проводить. Лица, контактировавшие с исчезнувшим диким животным, которое с большой степенью вероятности могло быть заражено вирусом бешенства (летучая мышь, скунс, койот, лиса, енот и т. д.) в области, где наличие бешенства известно или подозревается, должны получить как пассивную, так и активную иммунизацию против бешенства.

Если здоровое животное (собака или кошка) кусает человека, оно должно быть поймано, изолировано и находиться под наблюдением в течение 10 дней. Если за это время развивается заболевание или поведение животного становится ненормальным, то его следует умертвить и обследовать с помощью флюоресцентных методов на наличие вируса бешенства.

Постконтактная профилактика. После того как принято решение о необходимости начать постконтактную профилактику бешенства, следует руководствоваться общим принципом терапии при бешенстве, заключающимся в следующем: уменьшить количество вируса в области инокуляции путем местной обработки раны и способствовать формированию раннего и стойкого титра нейтрализующих антител к вирусу бешенства. В большинстве случаев это включает введение глобулина и вакцин. Рекомендуют использовать следующую схему лечения:

1. Местная обработка раны заключается в тщательном ее промывании с применением моющих средств и большого количества воды. Важно как механическое, так и химическое очищение раны. Также целесообразно использовать такие вещества, как 1—4% растворы хлорида бензалкония или 1% раствор бромид цетримония. Однако 0,1% растворы бензалкония менее эффективны, чем 20% мыльные растворы. Обычно вводят также противостолбнячный анатоксин и антибиотики (как правило, пенициллин).

2. Пассивная иммунизация антирабической антисывороткой лошадиного или человеческого происхождения. Предпочтение следует отдавать человеческому антирабическому иммуноглобулину, поскольку после введения лошадиной антисыворотки высока частота возникновения сывороточной болезни (20—40%). Половину общей дозы антирабического иммуноглобулина (составляющую 20 ЕД/кг) или лошадиной сыворотки (составляющую 40 ЕД/кг) вводят местно, инфильтрируя рану, вторую половину вводят внутримышечно.

3. Активная иммунизация антирабической вакциной. В Соединенных Штатах имеется в настоящее время лишь одна инактивированная антирабическая вакцина, приготовленная на основе лабораторного штамма вируса бешенства в культуре диплоидных клеток человека (ВДКЧ). Вакцина, созданная в Европе (Институт Мерье), основана на использовании цельного вируса. Вакцина ВДКЧ, созданная в США, состоит из субъединиц, растворенных в *tri-n*-бутилфосфате и затем инактивированных бета-пропиолактоном. Вакцина института Мерье, видимо, более иммуногенна, и с февраля 1985 г. вакцина Wyeth изъята с рынка США.

Тяжелые поствакцинальные осложнения после введения ВДКЧ редки. Приблизительно у 1 из 650 реципиентов развиваются реакции немедленной гиперчувствительности с появлением уртикарной сыпи. Системные реакции, такие как лихорадка, головные боли и

тошнота, протекают обычно легко и встречаются у 1—4% реципиентов. У 15—20% вакцинированных можно наблюдать местные реакции: отек, эритему и уплотнение места инъекции.

Как можно скорее после контакта с вирусом необходимо внутримышечно ввести 5 доз ВДКЧ по 1 мл. Одновременно с введением первой дозы вакцины (день 0) в другую руку больного следует ввести антирабический иммуноглобулин. Последующие дозы вакцины следует вводить на 3-й, 7-й, 14-й и 28-й день.

К настоящему времени наблюдение за 575 лицами, перенесшими укусы животных с подтвержденным диагнозом бешенства, показало, что ни один пациент из тех, кому вводили ВДКЧ в комбинации с антирабическим иммуноглобулином, бешенством не заболел. У всех больных, получивших антирабический иммуноглобулин и 5 доз ВДКЧ внутримышечно, сформировался адекватный титр антител: не менее 1:5 при флюоресцентном экспресс-анализе с подавлением фокуса. Сочетанное введение антирабического иммуноглобулина с внутрикожным введением вакцины в дозе 0,1 мл в восемь участков в день 0, в четыре участка на 7-й день и в один участок на 28-й и 91-й дни также создает хорошую ответную реакцию антител.

Предконтактная профилактика. Лица с высоким риском контакта с вирусом бешенства — ветеринарные врачи, спелеологи, сотрудники лабораторий, лица, работающие с животными,—должны получать предконтактную профилактику с применением антирабической вакцины. Для этой цели предпочтение следует отдавать ВДКЧ: в день 0, на 7-й и с 21-го по 28-й дни следует вводить внутримышечно по три дозы вакцины или в те же дни внутрикожно в области дельтовидной мышцы три дозы по 0,1 мл. После вакцинации необходимо проверить титр нейтрализующих антител. Повторную иммунизацию можно проводить в виде однократного введения 1 мл вакцины внутримышечно или 0,1 мл внутрикожно. Постконтактная профилактика у лиц, ранее получивших пред-контактную терапию, включает только применение вакцины. Как правило, достаточно бывает в день 0 и на 3-й день ввести по 2 дозы ВДКЧ.

Повторную иммунизацию рекомендуется проводить с интервалом в 2 года. Однако при этом у 6% лиц, получивших ВДКЧ внутримышечно, развиваются реакции по типу иммунных комплексов, характеризующиеся появлением уртикарной сыпи, артритов, тошноты, рвоты, а иногда и сосудистого отека. Несмотря на то что эти реакции самокупируются, периодически рекомендуется определять уровни антител. Повторную иммунизацию следует проводить лицам с низкими титрами антител, у которых повышен риск контакта с вирусом.

Вирус Марбург

Определение. Вирус Марбург (вирус церкопитековой геморрагической лихорадки) вызывает острое системное фебрильное заболевание, характеризующееся внезапным появлением головных болей, миалгии, фарингита, сыпи и геморрагических изменений. Впервые он был обнаружен в 1967 г., когда вызвал одновременно в ФРГ и Югославии вспышку заболевания среди работников лаборатории, контактировавших с импортированными из Африки зелеными обезьянами (*Cercopithecus aethiops*). Есть сообщение о вспышке заболевания в Кении. Клинические проявления заболевания сходны с симптомами других геморрагических лихорадок, вызываемых вирусами рода

ареновирус или флавивирус (аргентинская и боливийская геморрагическая лихорадка, см. гл. 144). Высокая смертность и способность к нозокомиальному распространению сделало идентификацию этого редкого патогенного агента задачей, важной для всемирного здравоохранения.

Этиология. Вирус Марбург размножается в организме морской свинки и на различных клеточных культурах, таких как клетки почки пестрой мартышки-верветки. Вирусная частица содержит липид и РНК, при электронно-микроскопическом исследовании установлено, что она имеет вид волокнистых удлинённых частиц длиной 80—100 нм с отдельными пузырьковидными наростами. Вирус Марбург имеет некоторое морфологическое сходство с другими представителями группы рабдовирусов, а именно вирусом бешенства и вирусами Мокола. Физико-химические исследования показали идентичность вирусов Марбург и Эбола (см. ниже). В настоящее время вирусы выделяют в новое семейство *Filoviridae* (нитевые вирусы).

Эпидемиология. Первичные вспышки заболевания охватили около 30 человек в Марбурге и Франкфурте (Германия) и Белграде (Югославия) и эпидемиологически были связаны с обезьянами, завезёнными из одного источника в Уганде. Вирус был выделен из крови и тканей этих обезьян. Из 25 первично заражённых больных 7 человек умерли. Затем возникли ещё 6 случаев вторичного заражения: у двух врачей, одной медсестры, работника морга и жены ветеринарного врача. Была заподозрена возможность распространения инфекции от человека к человеку при случайных уколах иглой или порезах, хотя нельзя было исключить респираторного и конъюнктивального пути передачи вируса. Болезнь вызванная вирусом Марбург, развилась у жены одного из пациентов. Вирус Марбург был обнаружен в семенной жидкости этого пациента, несмотря на наличие циркулирующих антител. Считается, что вторичное заболевание в данном случае было приобретено в результате полового контакта. Естественный резервуар вируса Марбург неизвестен. Серологические исследования, выполненные среди большого числа приматов в Уганде, показали, что обезьяны, видимо, являются восприимчивыми, но случайными хозяевами.

Патология. Вирус Марбург является, видимо, пантропным, так как изменения находят во всех органах, включая лимфоидную ткань, печень, селезенку, поджелудочную железу, надпочечники, щитовидную железу, почки, яички, кожу и мозг. В лимфоидной ткани обнаруживают очаги некроза с дегенерацией. В печени были выявлены эозинофильные цитоплазматические тельца, напоминающие тельца Каунсилмена при желтой лихорадке. В легких может развиваться интерстициальный пневмонит, а в мелких артериолах — эндартериит. Нейропатологические изменения включают множественные мелкие геморрагические инфаркты с пролиферацией глии.

Клинические проявления. После инкубационного периода длительностью 3—9 дней у пациентов внезапно развиваются головные боли в лобной и височной областях, недомогание, миалгии в области поясницы, тошнота и рвота. Температура тела повышается до 39,4—40°C. Приблизительно у 50% больных развивается конъюнктивит. Через 1—23 дня после начала заболевания развиваются водянистая диарея, часто очень тяжелая, летаргия и изменения сознания. В течение 1-й недели заболевания на мягком небе и миндалинах появляются энантемы, развивается шейная лимфаденопатия. Наиболее достоверным клиническим признаком служит макулопапулезная сыпь без зуда, появляющаяся на 5—7-й день заболевания на лице и шее и эфферентно распространяющаяся на конечности. Через 4—5 дней пораженная кожа на ладонях и подошвах начинает слущиваться. Обычно между 5-м и 7-м днем заболевания развиваются

геморрагические осложнения, включая желудочно-кишечное, почечное, вагинальное и/или конъюнктивальное кровотечения.

На 1-й неделе заболевания температура тела остается в пределах 40°C, постепенно понижается на 2-й неделе, а затем вновь повышается между 12-м и 14-м днем заболевания. На 2-й неделе заболевания развиваются спленомегалия, гепатомегалия, отек лица, покраснение мошонки или губ, а также орхит, способный привести к атрофии яичек, миокардит, сопровождающийся аритмичным пульсом и электрокардиографическими изменениями, панкреатит. Общая смертность составляет около 25%; смерть наступает обычно на 8—16-й день заболевания. Выздоровление обычно затягивается на 3—4 нед. Во время этого периода отмечаются облысение, периодические боли в области живота, ухудшение аппетита и длительные психотические расстройства. К поздним осложнениям относят поперечный миелит и увеит. Вирус Марбург можно выделить из передней камеры глаза и семенной жидкости в течение 3 мес после начала заболевания.

Лабораторные исследования. Уже в 1-й день заболевания обнаруживаются лейкопения со снижением числа лейкоцитов до 1-10 Ул, нарушения функции гранулоцитов, а на 4-й день развивается нейтрофилия. Затем могут появиться атипичные лимфоциты, а также нейтрофилы, характерные для аномалии Пельгера—Хюэа. На ранних стадиях появляется тромбоцитопения, достигающая своего пика (менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$) между 6-м и 12-м днем заболевания. В случае смерти больного можно обнаружить признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Развиваются гипопроотеинемия, протеинурия и азотемия; наблюдается повышение уровней глутаматоксалоацетаттрансаминазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке. Результаты люмбальной пункции не выявляют нарушений, или же отмечается небольшой плеоцитоз. Скорость оседания эритроцитов невелика.

Диагностика. Основой диагностики служат характерное клиническое течение заболевания и эпидемиологические признаки. Специфическая диагностика требует выделения вируса или получение серологических доказательств инфекции в парных пробах сыворотки. Вирусемия совпадает с фебрильной фазой заболевания; вирус может быть выделен из тканей, а также мочи, семенной жидкости, смывов глотки и прямой кишки. Попытки изолировать вирус следует предпринимать только в условиях специализированных лабораторий, в соответствии с правилами техники безопасности. Больные должны находиться в строгой изоляции; препараты следует исследовать и транспортировать в соответствии с указаниями ВОЗ.

Лечение. Специфического лечения не существует. Четырем больным вводили сыворотку реконвалесцентов, что привело к уменьшению тяжести течения заболевания. Однако такое же благоприятное течение наблюдали и у больных, не получивших сыворотки.

Вирус Эбола

В период с июля по ноябрь 1976 г. была зарегистрирована вспышка острого фебрильного геморрагического заболевания, возникшая одновременно в Южном Судане и Северном Заире. Были отмечены случаи вторичного и третичного распространения инфекции, особенно у персонала госпиталя. Сообщали о 300 случаях со 151 летальным исходом в Судане и 237 случаях с 211 летальными исходами в Заире. Вирус, изолированный у этих больных, был морфологически сходен с вирусом Марбург, но по антигенному составу

отличался от него. Вирус был назван вирус Эбола по названию реки в Заире, около которой вспыхнула эпидемия. В основе различной смертности при эпидемиях в Заире и Судане лежат биологические и антигенные различия между штаммами вируса Эбола, выделенными в этих странах. Возникали также спорадические случаи заболевания. А при серологических обследованиях в эндемичных областях обнаружено, что частота встречаемости антител к вирусу Эбола у населения составляет 7%. Как и при других геморрагических лихорадках, заболевание характеризуется нейтрофильным лейкоцитозом, гипофибриногенемией, тромбоцитопенией, микроангиопатией и гемолитической анемией.

Вирус Эбола размножается в культурах ткани (клетки Веро), а также у новорожденных мышей и морских свинок. Источник вспышки как в Судане, так и в Заире неизвестен. Однако, как и при других вирусных геморрагических лихорадках, резервуаром инфекций считаются грызуны, обитающие вокруг жилья человека. Серологические признаки болезни, вызванной вирусом Эбола, были обнаружены у домашней морской свинки, пойманной в Заире. Как уже отмечалось, может иметь место нозокомиальный и внутрипопуляционный путь распространения инфекции, особенно среди людей, находящихся долгое время в тесном контакте. Возможно, что определенную роль в передаче инфекции играло использование инъекционных игл, подвергнутых дезинфекции, а не стерилизации. Использование защитных приспособлений и строгая изоляция позволяют снизить число нозокомиальных случаев заболевания.

Клинические проявления. Клинически заболевание сходно с болезнью, вызванной вирусом Марбург. Инкубационный период варьирует от 4 до 6 дней (в среднем 7 дней). Пациент обращается к врачу обычно на 5-й день заболевания с жалобами на внезапные головные боли, недомогание, миалгии, выраженную лихорадку, диарею, боли в области живота. У больных отмечают признаки дегидратации, летаргии, плевральные боли, сухой, отрывистый кашель и длительный фарингит. Между 5-м и 7-м днем заболевания появляется макулопапулезная сыпь. У лиц негроидной расы сыпь часто имеет бледную окраску и не диагностируется до тех пор, пока не начнется шелушение кожи. Часто возникают кровавая рвота, мелена, кровотечение из носа, десен, влагалища. У беременных частым осложнением являются выкидыш, метроррагия. Смерть обычно наступает на 2-й неделе заболевания на фоне тяжелой кровопотери и шока.

Лечение. Больные должны находиться в изоляции до тех пор, пока вирусологические исследования не покажут отсутствие у них вируса (обычно через 21 день после начала заболевания). В Судане в крови лиц, страдающих болезнью, вызванной вирусом Эбола, находили также возбудителей малярии, что свидетельствовало о возможности сосуществования паразитемии и вирусемии. Использование плазмы, содержащей специфические антитела к вирусу Эбола, приводит к снижению уровня вирусемии. Однако для подтверждения эффективности этой формы терапии требуются дальнейшие исследования. Запросы о проведении выделения вируса и получении плазмы реконвалесcentов следует направлять в регионарные центры ВОЗ в Атланте или Женеве.

Вирус Мокола

Вирус Мокола впервые был изолирован у дикой землеройки, пойманной в Нигерии. Затем была установлена его морфологическая и серологическая связь с вирусом бешенства. Однако ни в одном из двух случаев заболевания человека (в обоих случаях дети) не

наблюдали классических клинических признаков бешенства. У одного пациента заболевание (закончившееся выздоровлением) характеризовалось лихорадкой, фарингитом и судорогами. Вирус Мокола был выделен из спинномозговой жидкости. У второго пациента первыми признаками заболевания были лихорадка, кашель, рвота, затем в течение нескольких дней отмечали сонливость, нарушение сознания и генерализованную вялую мышечную слабость. Изменения состава спинномозговой жидкости не выявляли. Заболевание прогрессировало до глубокой комы, и смерть наступила через 10 дней после его начала. Вирус был выделен из мозга пациента. При гистопатологических исследованиях обнаружили небольшие гранулярные цитоплазматические включения в нейронах, отличные от телец Бабеша—Негри.

Вирус везикулярного стоматита

Везикулярный стоматит представляет собой вирусную болезнь животных, иногда поражающую и человека и проявляющуюся как острая самокупирующаяся гриппоподобная инфекция. Болеют животные в США и Южной Америке. Главным образом поражаются домашний скот, лошади, свиньи, дикие олени, еноты, скунсы и рысь.

У животных везикулярный стоматит характеризуется появлением везикул на слизистой оболочке ротовой полости, языке, вымени и пятках. Распространение инфекции происходит, видимо, при непосредственном контакте. Эпидемии чаще возникают в теплое время года. То, что вирус был выделен у песчаной мухи *Phlebotomus* (Панама) и у представителей вида *Aedes* (штат Нью-Мексико), указывает на возможные пути его передачи. Было идентифицировано два различных серотипа: Нью-Джерси и Индиана. Большинство вспышек в Северной Америке были связаны со штаммом Нью-Джерси. Заболевание чаще всего встречается у работников лабораторий. Сообщалось, что у 75% лабораторного персонала, контактировавшего с экспериментально зараженными животными или с вирусом, продуцируются нейтрализующие антитела. В естественных условиях заболевание распространено среди лиц, контактирующих с инфицированными животными, особенно рогатым скотом. Инкубационный период длится от 1 до 6 дней. Затем температура тела внезапно повышается до 40°C, появляются озноб, профузная потливость, миалгии, головная боль и боль при движении глаз. Около 30% пациентов предъявляют жалобы на боль в горле и увеличение шейных и/или подчелюстных лимфатических узлов. На слизистой оболочке ротовой полости появляется везикулярная сыпь. Приблизительно в 20% случаев наблюдаются конъюнктивит и острый ринит. Иногда небольшие везикулы могут появиться на пальцах рук в субкорнеальном и интраэпителиальном слоях, что обычно связано с прямой инокуляцией вируса. Симптомы обычно сохраняются в течение 3—4 дней, но может быть и двухфазное течение заболевания. Инфекция протекает бессимптомно. У работников лабораторий могут присутствовать только серологические признаки заболевания. Клинические же признаки могут отмечаться лишь у 50% из них. В некоторых областях Панамы у 17—35% населения выявляются нейтрализующие антитела к вирусу везикулярного стоматита.

Заболевание следует дифференцировать от вирусной пузырчатки полости рта и конечностей, герпангины, первичного герпетического фарингита и других слизисто-кожных синдромов, гриппа. Выделить вирус у больного удастся не всегда. Однако повышение уровней комплементсвязывающих или нейтрализующих антител к вирусу везикулярного стоматита в пробах сыворотки крови, взятой в остром и реконвалесцентном периодах, позволяет подтвердить диагноз. Лечение неспецифическое.